

La Vitamine D : nouvelles données

Laure Esterle,

*Centre de Référence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphore,
Service d'Endocrinologie Pédiatrique - Inserm U986, Hôpital Saint Vincent de Paul, PARIS*

La vitamine D joue un rôle primordial dans le maintien de l'homéostasie phospho-calcique, et est essentielle au développement et au maintien de la minéralisation osseuse. Sa carence a des conséquences biologiques et cliniques pouvant aboutir à des signes de rachitisme chez l'enfant et d'ostéomalacie chez l'adulte, avec troubles du métabolisme phospho-calcique, déformations osseuses, et hypotonie musculaire. En plus des fonctions déjà citées, la 1,25-dihydroxyvitamine D, forme active de la vitamine D est maintenant considérée comme étant un régulateur physiologique de la prolifération-différenciation de nombreux types cellulaires, et comme un modulateur des défenses immunitaires de l'organisme. La vitamine D apparaît ainsi de plus en plus comme un des facteurs environnementaux influençant le risque de survenue de certains cancers et de certaines maladies auto-immunes notamment le diabète de type I.

Sources de vitamine D

Les vitamines D sont des substances stéroïques liposolubles ayant une activité anti-rachitique. La vitamine D2 ou ergocalciférol a été la première vitamine D découverte ⁽¹⁾. Elle dérive d'un stérol végétal nommé l'ergostérol. Les vitamines D2 et D3 ont des activités différentes suivant les espèces, en revanche leur activité est similaire chez l'homme. C'est pourquoi il est d'usage de considérer l'ensemble des réserves en vitamine D (D2+D3) pour apprécier le statut vitaminique D chez l'homme. Contrairement aux autres vitamines, la source majeure de vitamine D n'est pas alimentaire. La plupart des aliments sont pauvres en vitamine D à l'exception des poissons gras de mer et des aliments enrichis ⁽²⁾. L'alimentation moyenne en France n'apporte en effet que 2 à 4 µg/j de vitamine D, soit 80 à 160 Unités Internationales/jour ^(3,4), alors que les besoins quotidiens des adultes sont estimés à 10 µg/j, soit 400 U.I./j ^(5,6). Certains régimes, végétariens stricts ou macrobiotiques, peuvent même favoriser la survenue de signes de carence en vitamine D parce qu'ils contiennent peu de vitamine D ou en altèrent la biodisponibilité. Les sources alimentaires principales sont les poissons gras de mer (saumons,...) et à moindre niveau, le foie, certaines viandes, et les œufs ⁽⁵⁾. Depuis 2001, cependant, l'ajout de vitamine D est autorisé dans les laits et produits laitiers frais de consommation courante (Arrêté du 11/10/2001, JO du 19/10/2001). Ces sources peuvent donc fournir un appoint non négligeable aux personnes ne consommant pas de poissons.

La vitamine D3 ou cholécalciférol est la vitamine naturelle des mammifères. Elle est synthétisée dans les couches profondes de l'épiderme sous l'action des rayonnements UltraViolet (290-310 nm) qui transforment par un système de photolyse le 7-déhydrocholestérol (provitamine D) en prévitamine D ^(2,7). La prévitamine D à son tour s'iso-

méris spontanément en vitamine D3. L'intensité du rayonnement ultraviolet doit être supérieure à 18 mJ/cm² pour être efficace et cette intensité n'est atteinte qu'entre les mois de Juin et d'Octobre aux latitudes de 40°- 50° Nord ou Sud, comme en France, d'où une fluctuation saisonnière importante. La production de vitamine D3 est également dépendante de la latitude (plus faible aux latitudes élevées), de la pollution atmosphérique, de la pigmentation cutanée et de l'exposition à la lumière solaire (conditions météorologiques, port de vêtements couvrants, usage de crème solaire, ...). Ces paramètres rendent souvent inefficace le rayonnement solaire, d'où la nécessité d'enrichir les aliments en vitamine D et/ou de compléter les nourrissons et jeunes enfants, par l'administration prophylactique de vitamine D, afin de prévenir la survenue d'une carence en vitamine D.

Les concentrations en 25-(OH)D dépendent directement de l'apport alimentaire de vitamine D et de l'exposition solaire, mais sont peu influencées par l'âge ⁽⁷⁾. Elles sont aussi sensibles à des paramètres qui altèrent l'activité 25 hydroxylase du foie en jouant sur le métabolisme hépatique comme certains anti-convulsivants tels que le phénobarbital et les phénylhydantoïnes.

Métabolisme de la vitamine D

La vitamine D est absorbée dans l'intestin grêle ou synthétisée dans la peau puis est transportée dans le foie pour être transformée en 25-hydroxyvitamine D. Une activité 25-hydroxylase (CYP) a été identifiée dans la fraction microsomiale des cellules hépatiques, mais également au niveau des mitochondries ^(8,9). Aujourd'hui la CYP2R1 localisée dans les microsomes apparaît comme le responsable majeur de la synthèse de 25(OH)D3 ⁽¹⁰⁾. La 25-(OH)D (25-(OH)D2 et 25-(OH)D3) est la forme de réserve, principalement dans le tissu adipeux, le foie et le muscle, et la forme circulante majeure de la vitamine D ⁽⁷⁾. Elle a une demi-vie d'environ 2-4 semaines dans le sang, grâce notamment à sa grande affinité pour sa protéine porteuse, la DBP (vitaminD-binding-protein) ^(2,11).

numéro
117
JANVIER - FÉVRIER
2010

La 25-(OH)D est ensuite transformée principalement dans le rein en 1,25-(OH)₂D, la forme hormonale de la vitamine D et le plus actif de ses métabolites. Sa synthèse a lieu principalement dans le rein en condition physiologique ⁽²⁾ plus précisément dans la membrane interne des mitochondries des cellules des tubules contournés proximaux. La 1-alpha-hydroxylation de la 25-(OH)D est réalisée par la 25(OH)D-1-alpha-hydroxylase, complexe enzymatique incluant un cytochrome p450 spécifique (CYP27B1). Une production extra-rénale existe également ⁽¹²⁻¹⁴⁾. Cependant, les productions de 1,25(OH)₂D dans les tissus et cellules autres que rein et placenta (monocytes/macrophages, lymphocytes T et certaines cellules cancéreuses) ne semblent pas participer à la synthèse du 1,25(OH)₂D circulant, mais elles pourraient assurer localement un apport de 1,25(OH)₂D à des cellules cibles proches dans le cadre de systèmes autocrines/paracrines.

La production quotidienne de 1,25-(OH)₂D est estimée être chez l'homme de 0,3 à 1 µg/j ⁽¹⁵⁾. Elle assure le renouvellement de la 1,25-(OH)₂D de l'organisme 1,4 à 2,3 fois par jour. Contrairement à la 25-hydroxylase hépatique, la 1-hydroxylase est soumise à un contrôle étroit et complexe qui fait intervenir un ensemble de régulateurs, agissant seuls ou de concert. Ce contrôle permet de régler avec précision les concentrations circulantes de 1,25-(OH)₂D à court et long terme, et ceci d'autant plus facilement que la demi-vie de ce métabolite dans le sang n'est que de quelques heures ⁽¹⁵⁾. Il contribue ainsi à maintenir constantes la calcémie et la phosphatémie face à des perturbations pathologiques de ces concentrations, aiguës ou non. Il permet aussi de moduler la capacité de l'intestin à absorber le calcium et le phosphore et ainsi d'adapter l'entrée de ces ions dans l'organisme en fonction des besoins résultant de la croissance et de la minéralisation du squelette, d'une grossesse ou d'un allaitement.

Certains de ces régulateurs ont été très tôt identifiés : l'hormone parathyroïdienne (PTH), la 1,25-(OH)₂D3 elle-même, le phosphore et le calcium. D'autres n'ont été reconnus que plus tard, l'axe GH/IGF-I, les stéroïdes (glucocorticoïdes, oestrogènes) et des phosphatonines, dont le FGF23.

Fonctions biologiques de la vitamine D et homéostasie calcique

Le calcium est le plus abondant cation du corps humain. L'os en contient 99 % constituant ainsi un réservoir calcium. Le calcium circulant constitue une part infime du calcium dans l'organisme. Il est présent dans le sérum sous forme ionisée (45 %), lié à des protéines de liaisons (45 %) et sous forme complexée à d'autres ions ⁽¹⁶⁾. La principale protéine de liaison (75%) est l'albumine. C'est sous la forme ionisée (Ca²⁺) que le calcium a un rôle fondamental de second messager intracellulaire. Il participe à de nombreux processus vitaux comme : la contraction musculaire, la conduction nerveuse, les sécrétions hormonales et digestives, la coagulation sanguine, mais il agit aussi comme cofacteur pour un certain nombre d'enzymes ^(16,17). Le calcium a enfin un rôle pléiotrope en modulant la croissance, la prolifération, l'apoptose cellulaire ⁽¹⁷⁾. Le rôle

fondamental du calcium dans le fonctionnement de l'organisme nécessite le maintien constant de sa concentration extracellulaire dans des limites stables et étroites. Les minéraux et principalement le calcium exercent une autre fonction essentielle, celle de permettre la station debout et la locomotion grâce à la minéralisation osseuse.

Le rôle principal de la vitamine D est de maintenir l'homéostasie phospho-calcique. La 1,25-(OH)₂D agit sur les différents tissus impliqués dans le métabolisme calcique, pour son absorption (l'intestin), son excrétion (les reins), et son stockage (l'os).

Homéostasie calcique

Action de la vitamine D au niveau de l'intestin

L'une des fonctions primordiales de la 1,25-(OH)₂D reste celle de stimuler l'absorption intestinale du calcium et des phosphates ^(18,19). La régulation de l'absorption intestinale du calcium a un rôle crucial dans le contrôle de l'homéostasie calcique. L'absorption intestinale du calcium se fait principalement au niveau du duodénum et de la portion proximale du jéjunum. Celle-ci met en jeu un double processus:

- de façon passive, sous forme ionisée par transport para-cellulaire qui permet l'absorption de 5-10 % du calcium apporté per os.

- de façon active modulée par la présence de vitamine D et, plus précisément de la 1,25-(OH)₂D. Le transport actif du Ca²⁺ est sous la dépendance de son récepteur nucléaire, le VDR ⁽²⁰⁾. Une deuxième voie de transport rapide du calcium pourrait mettre en jeu un «récepteur» membranaire de la vitamine D, le 1,25(OH)₂D-MARRS (membrane-associated rapid response steroid-binding) ⁽²¹⁾.

En parallèle, la 1,25-(OH)₂D stimule l'absorption des phosphates inorganiques au niveau du jéjunum ⁽²²⁾. Mais d'autres facteurs peuvent intervenir. Ainsi une augmentation de l'absorption de phosphore à travers la barrière intestinale indépendamment de la 1,25-(OH)₂D, a été observé en situation d'apport faible en phosphates chez des souris VDR ko -/- ⁽²³⁾.

Action de la vitamine D au niveau des reins

Le principal effet de la 1,25-(OH)₂D au niveau du tubule contourné proximal est un rétrocontrôle négatif sur sa propre synthèse avec une inhibition de l'activité 1-alpha hydroxylase (CYP27B1) et une stimulation de CYP24A1 ce qui accélère son catabolisme. La 1,25-(OH)₂D augmente également la réabsorption du calcium dans le tubule contourné distal et le tubule connecteur ⁽²⁴⁾. Dans ces cellules, la 1,25-(OH)₂D augmente l'expression des calbindin-D28k, protéines de transport du calcium mais aussi et surtout celle de TRPV5 ⁽²⁵⁾. Cette action est amplifiée par l'action activatrice de la vitamine D sur la production d'une autre protéine, Klotho. En effet, la partie circulante de Klotho possède une activité beta-glucuronidase qui hydrolyse des oligosaccharides présents sur la partie extra-cellulaire de TRPV6, ce qui contribue à maintenir ce récepteur

en place dans la membrane des cellules rénales ⁽²⁵⁾. Enfin, la 1,25-(OH)₂D stimulerait le transport de calcium PTH-dépendant au niveau du tubule distal.

Les cellules du tube contourné proximal expriment le récepteur de la 1,25-(OH)₂D₃ ^(26,27) et cette vitamine module directement le co-transport sodium-phosphates à travers la bordure en brosse en augmentant l'expression des co-transporteurs responsables de la réabsorption tubulaire des phosphates, Npt2c en particulier. De plus, la 1,25-(OH)₂D₃ agit indirectement sur la réabsorption rénale des phosphates, en induisant la production de FGF23 par les cellules mésenchymateuses et contrôlant la transcription d'autres phosphatonines, avec pour résultat une réduction de la réabsorption rénale des phosphates ⁽²⁸⁾.

Action de la vitamine D au niveau de l'os

La déficience en vitamine D a des effets délétères sur le squelette avec des fractures, des douleurs osseuses et des déformations des membres inférieurs, du thorax et du crâne chez l'enfant (rachitisme carentiel) ou des fractures/tassements vertébraux/douleurs osseuses avec ostéomalacie chez l'adulte. Cependant, l'effet de la vitamine D sur la formation et la minéralisation de l'os a longtemps été considéré comme étant indirect ⁽¹⁸⁾.

La vitamine D augmente les concentrations extracellulaires de calcium et phosphates, favorisant ainsi la minéralisation des matrices osseuse et cartilagineuse. Certaines observations cliniques et expérimentales suggèrent même que l'effet de la 1,25-(OH)₂D₃ sur l'absorption intestinale de calcium contribue de façon essentielle à la minéralisation du squelette ⁽¹⁸⁾. La 1,25-(OH)₂D a cependant une activité locale sur les cellules responsables de la croissance et du renouvellement osseux. Pour exemple, la 1,25-(OH)₂D contrôle la transcription, la différenciation et la minéralisation des ostéoblastes ⁽¹⁸⁾. De nombreuses protéines de la matrice comme le collagène de type I, l'ostéopontine, l'ostéocalcine possèdent des VDRE (éléments de réponse au VDR), et la 1,25-(OH)₂D contrôle l'expression de ces protéines. La 1,25-(OH)₂D associée à d'autres facteurs tels que la PTH stimule la fusion/différenciation des pré-ostéoclastes en ostéoclastes ⁽¹⁸⁾. La 1,25-(OH)₂D serait également impliquée dans l'initiation du remodelage osseux lors de micro-fractures.

Action de la Vitamine D sur les glandes parathyroïdiennes

La PTH et la 1,25-(OH)₂D sont les deux régulateurs hormonaux principaux de l'homéostasie phosphocalcique. Les glandes parathyroïdes expriment des récepteurs sensibles au calcium (CaR) capables de détecter les variations de la calcémie, une baisse de la calcémie entraînant l'augmentation de la synthèse et de la sécrétion de la PTH. La 1,25-(OH)₂D exerce un rétrocontrôle négatif sur les glandes parathyroïdes en inhibant la synthèse et la sécrétion de PTH. Elle exerce également un rétrocontrôle sur la croissance

des cellules parathyroïdes ⁽²⁹⁾. Ces effets nécessitent la liaison de la 1,25-(OH)₂D au complexe VDR/RXR, puis liaison de ce complexe aux VDRE présents sur le promoteur du gène de la PTH ⁽³⁰⁾. Cependant, il a été montré qu'une hyperparathyroïdie secondaire peut-être corrigée par un apport alimentaire en calcium chez des souris VDR -/- ⁽³¹⁾. Cela suggère que le VDR n'est pas essentiel à cette régulation.

Action de la Vitamine D sur d'autres fonctions que le maintien de l'homéostasie phospho-calcique

La vitamine D a de nombreuses autres fonctions biologiques notamment au niveau du système immunitaire, de la différenciation et de la prolifération cellulaire, dans le contrôle du système rénine-angiotensine, de la sécrétion d'insuline, des systèmes de reproduction, des fonctions musculaires, du système nerveux, ainsi que dans le développement des follicules pileux. Pour exemple :

Vitamine D et système immunitaire

La 1,25-(OH)₂D a des effets immunomodulateurs *in vitro* et *in vivo* qui ont ouvert la voie à de nouvelles approches thérapeutiques et préventives des maladies auto-immunes et du rejet des allogreffes ^(32,33). L'administration de doses pharmacologiques de 1,25-(OH)₂D, ou mieux de l'un de ses analogues moins hypercalcémiant, permet en effet de prolonger chez l'animal la survie d'hétéogreffes de peau, de cœur, d'îlots de Langerhans, cutanées, cardiaques ⁽³⁴⁻³⁷⁾. Elle permet aussi de retarder chez l'animal le développement de maladies auto-immunes telles que le diabète de type I ⁽³⁸⁾, le lupus, l'encéphalite allergique, et la glomérulonéphrite expérimentale ⁽³³⁾.

En résumé, la 1,25-(OH)₂D joue un rôle immunomodulateur complexe associant:

- une activation des systèmes non spécifiques de défense immunitaire, en favorisant la différenciation et les activités cytotoxiques des monocytes-macrophages; et
- une inhibition des systèmes de défense immunitaire antigènes-spécifiques, en diminuant la fonction de présentation des antigènes des monocytes, en modulant la prolifération et les activités des lymphocytes T et B, et en favorisant le maintien ou la restauration de la fonction immunosuppressive des lymphocytes.

Ces actions permettent d'expliquer les effets préventifs de la 1,25-(OH)₂D sur le développement des maladies auto-immunes ou le rejet des hétéogreffes chez l'animal. La synthèse d'analogues ayant les mêmes activités immunomodulatrices que la 1,25-(OH)₂D, tout en étant moins hypercalcémiant, ouvre des perspectives intéressantes pour cette prévention en clinique humaine ⁽³⁹⁾.

Vitamine D, différenciation et la prolifération cellulaire

La 1,25-(OH)₂D stimule la différenciation des kératinocytes en phase terminale et diminue l'infiltration et l'inflammation des lymphocytes T auxiliaires résultant des lésions causées par le psoriasis ^(33,40).

Cet effet positif sur la différenciation cellulaire s'étend à d'autres types cellulaires et en particulier à certaines lignées de cellules tumorales, la 1,25-(OH)₂D inhibe la prolifération de lignées tumorales exprimant le VDR, augmente l'adhérence et la différenciation de ces cellules et module leurs productions et leurs réponses à des facteurs locaux de prolifération-différenciation, de nécrose et d'apoptose ⁽¹⁸⁾.

Vitamine D et contrôle de la sécrétion d'insuline

Il a été mis en évidence que des patients souffrant d'une déficience en vitamine D présentaient plus tôt et des formes plus agressives de diabètes ⁽²⁾. La 1,25-(OH)₂D a aussi un rôle dans la régulation de l'expression des calbindines responsables du contrôle du flux de calcium dans les cellules bêta du pancréas ⁽⁴¹⁾. Lors de défaut de synthèse de 1,25-(OH)₂D notamment dans le cas de maladies chroniques du rein, on observe une sécrétion anormale d'insuline pouvant être due à un défaut de réponse des cellules bêta en réponse aux variations des taux circulants de glucose et une résistance à l'insuline ⁽⁴²⁾. Une activité 1-alpha-hydroxylase a été mise en évidence dans les cellules bêta-pancréatiques ce qui suggère un contrôle autocrine de la sécrétion d'insuline par la 1,25-(OH)₂D.

Vitamine D et contrôle du système rénine-angiotensine

Le système rénine-angiotensine joue un rôle central dans le contrôle de la pression sanguine, des électrolytes et de l'homéostasie des volumes intra et extra-cellulaires. Des observations épidémiologiques suggèrent une association entre une faible exposition au soleil et/ou des concentrations basses de 1,25(OH)₂D et des pressions sanguines élevées et/ou une augmentation de l'activité rénine ⁽⁴³⁾. La 1,25(OH)₂D serait un régulateur négatif du système rénine-angiotensine. Chez les souris VDR ^{-/-}, on observe une augmentation de l'expression de rénine qui s'accompagne d'une augmentation des taux circulants d'angiotensine II, responsable de l'hypertension, hypertrophie cardiaque, et une augmentation de la consommation d'eau ⁽⁴⁴⁾.

Concentrations circulantes de la vitamine D et de ses métabolites, seuils usuels et souhaitables

Les réserves en vitamine D sont peu accessibles car localisées principalement dans le tissu adipeux, le foie et le muscle ⁽⁴⁵⁾. Le statut en vitamine D est donc apprécié, depuis plus de 30 ans et de façon consensuelle, à partir des concentrations circulantes de 25-hydroxyvitamine D (25-(OH)D), forme de réserve de la vitamine D.

La longue durée de vie de la 25-(OH)D dans le sang permet de détecter une prise de vitamine D plusieurs semaines après cette prise. Les concentrations de 25-(OH)D varient avec l'apport alimentaire de vitamine D et avec l'exposition solaire, donc avec la saison et la capacité du sujet à synthétiser la vitamine D ^(2,12). Une exposition quotidienne de 30 % de la surface cutanée suffit lorsque l'intensité du rayonnement ultraviolet est supérieure à 18 mJ/cm² et que la durée d'exposition est d'au moins 15 minutes. Elles ne sont pas influencées par l'âge. La fréquence élevée de carence/insuffisance en vitamine D dans plusieurs régions du monde et le fait que des déficits modérés en vitamine D puissent avoir des conséquences à long terme fait que les valeurs

de référence utilisées pour les concentrations circulantes en 25-(OH)D sont de moins en moins celles trouvées dans une population de référence en bonne santé, mais celles jugées « souhaitables » pour les différentes tranches d'âge. Il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus sur les seuils de 25-(OH)D en deçà desquels il y a risque de développer des conséquences cliniques d'une carence en vitamine D ^(2,46). Par ailleurs ce seuil semble différent selon l'âge. Sur le plan pratique, il peut être utile de distinguer :

- un seuil de « carence » en dessous duquel le risque de conséquences pathologiques à court terme est significatif et implique un traitement de cette carence ;
- et un seuil de « statut vitaminique D insuffisant » en dessous duquel le risque de développer des conséquences à long terme est suggéré et peut impliquer un apport préventif de vitamine D.

Le seuil de carence est consensuel, 10-12 ng/mL, soit 25-30 nmol/L. En effet, en dessous de ce seuil sont observés des signes cliniques de rachitisme carenciel chez les nouveau-nés, nourrissons et enfants, et des pathologies osseuses avec ostéomalacie et fractures chez les personnes âgées ^(2,46). Le seuil de « statut vitaminique D insuffisant » est plus difficile à définir, d'où les variations de ce seuil suivant les auteurs, de 20 à 32 ng/mL, soit 50 à 80 nmol/L ^(2,46). Ce seuil est en effet basé sur des résultats d'études d'associations entre le niveau de 25-(OH)D et, selon les études, le risque de fractures et d'aggravation de la perte osseuse chez les femmes de plus de 55 ans et les hommes de plus de 65 ans, le risque de cancer (sein, côlon, principalement), le risque de maladie auto-immune (diabète) ou le risque de pathologies cardio-vasculaires ^(2,12,46-48). Mais ces associations ne permettent pas de savoir si les niveaux de 25-(OH)D en dessous de ces seuils augmentent réellement le risque de ces pathologies ou témoignent seulement d'un mauvais état général des personnes à risque. De plus, ces seuils n'ont pas encore été confirmés par des études d'intervention. A l'heure actuelle, il semble raisonnable de maintenir un niveau de 25-(OH)D au dessus de 20-30 ng/mL à deux périodes de la vie : - chez les personnes âgées, en raison du risque avéré de fractures en dessous de ce seuil ; - et chez les nourrissons, en raison du risque possible de développer un diabète de type 1 ⁽⁴⁹⁾, ce qui est déjà le cas en France du fait de la supplémentation systématique ⁽⁵⁰⁾.

Conclusion

Les données récentes sur les effets de la vitamine D notamment sur le système immunitaire ont fait reconsidérer le bien fondé des recommandations en vitamine D. Elles donnent des arguments supplémentaires en faveur des stratégies de prévention du rachitisme chez le nourrisson, mises en place en France depuis 1963. Ces nouvelles données suggèrent aussi que les apports recommandés chez les personnes âgées doivent être augmentés. Elles suggèrent aussi qu'un apport plus élevé de vitamine D pourrait réduire le risque de cancer du côlon et du sein chez l'adulte, mais restent insuffisantes pour modifier les recommandations actuelles, et ceci d'autant plus que les données sur les doses potentiellement délétères de cette vitamine restent trop parcellaires.

Laure Esterle

Bibliographie sur la vitamine D

- (1) Windaus A, Linsert O. Vitamin D1. *Ann Chem.* 1928; 465 :148.
- (2) Holick MF, Garabédian M. Vitamin D: Photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications in primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism (6th edition). *The American Society for Bone and Mineral Research, Washington, 2006; pp 106-114.*
- (3) Garabédian M, Menn S, Nguyen TM, et al. Prévention de la carence en vitamine D chez l'enfant et l'adolescent. I. Proposition et argumentaire pour l'utilisation d'un abaque décisionnel. *Arch Pédiatr* 1999; 6 :990-1000
- (4) Hercberg S, Preziosi P, Galan P, et al. Vitamin D status of a healthy french population: dietary intakes and biochemical markers. *Internat J Vit Nutr Res*,1994; 64: 220-232.
- (5) Martin A. Apports Nutritionnels Conseillés pour la population française (3^e édition). *Tec et Doc, Paris, 2001; pp 229-236.*
- (6) Reports of the Scientific Committee for Food (31st series). Nutrient and energy intakes for the European Community. *Commission of the European Communities, Luxembourg, 1993; pp132-139.*
- (7) Stamp TCB, Haddad G, Twigg CA. Comparison of oral 25-hydroxycholecalciferol, vitamin D, and ultraviolet light as determinants of circulating 25-hydroxyvitamin D. *Lancet.* 1977; 1341-1343.
- (8) Björkhem I, Holmberg I. Assay and properties of a mitochondrial 25-hydroxylase active on vitamin D3. *J Biol Chem.* 1978; 253:842-9.
- (9) Cheng JB, Levine MA, Bell NH, et al. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101:7711-5.
- (10) Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci.* 2004; 29:664-73.
- (11) Haddad JG, Rojasansathit S. Acute administration of 25-hydroxycholecalciferol in man. *J Clin Endocrinol Metab*,1976; 42:284-290.
- (12) Holick MF. Vitamin D : importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 362-71.
- (13) Bouillon R, Eelen G, Verlinden L, et al. Vitamin D and cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006; 102: 156-62.
- (14) Dusso A, Finch J, Delmez J, et al. Extrarenal production of calcitriol. *Kidney Int*, 1990; 38: S36-S40.
- (15) Gray RW, Caldas AE, Wilz DR, et al. Metabolism and excretion of 3H-1,25-(OH)2-vitamin D3 in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab*, 1978; 46: 756-766.
- (16) Clapham DE. Calcium signaling. *Cell.* 2007; 131:1047-58.
- (17) Berridge MJ, Bootman MD, Roderick HL. Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003; 4:517-29.
- (18) Bouillon R, Okamura WH, Norman AW. Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system. *Endocrine Rev* 1995; 16: 200-257.
- (19) Bouillon R, Van Cromphaut S, Carmeliet G. Intestinal calcium absorption : Molecular vitamin D mediated mechanisms. *J Cell Biochem.* 2003; 88:332-9.
- (20) Pike JW, Zella LA, Meyer MB, et al. Molecular actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on genes involved in calcium homeostasis. *J Bone Miner Res.* 2007; 22 :16-9.
- (21) Nemere I, Safford SE, Rohe B, et al. Identification and characterization of 1,25D3-membrane-associated rapid response, steroid (1,25D3-MARRS) binding protein. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004; 89-90:281-5.
- (22) Rizzoli R, Fleisch H, Bonjour JP. Role of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on intestinal phosphate absorption in rats with a normal vitamin D supply. *J Clin Invest.* 1977; 60:639-47.
- (23) Segawa H, Kaneko I, Yamanaka S, et al. Intestinal Na-P(i) cotransporter adaptation to dietary P(i) content in vitamin D receptor null mice. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004; 287:39-47.
- (24) Friedman PA, Gesek FA. Vitamin D3 accelerates PTH-dependent calcium transport in distal convoluted tubule cells. *Am J Physiol.* 1993; 265:300-8.
- (25) Gao XH, Dwivedi PP, Omdahl JL, et al. Calcitonin stimulates expression of the rat 25-hydroxyvitamin D3-24-hydroxylase (CYP24) promoter in HEK-293 cells expressing calcitonin receptor: identification of signaling pathways. *J Mol Endocrinol.* 2004; 32:87-98.
- (26) Kawashima H, Kurokawa K. Metabolism and sites of action of vitamin D in the kidney. *Kidney Int*, 1986; 29: 98-107.
- (27) Kumar R. The metabolism and mechanism of action of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Kidney Int*, 1986; 30: 793-803.
- (28) Barthel TK, Mathern DR, Whitfield GK, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3/VDR-mediated induction of FGF23 as well as transcriptional control of other bone anabolic and catabolic genes that orchestrate the regulation of phosphate and calcium mineral metabolism. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103:381-388.
- (29) Cantley LK, Russell J, Lettieri D, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses parathyroid hormone secretion from bovine parathyroid cells in tissue culture. *Endocrinology.* 1985; 117:2114-9.
- (30) Liu SM, Koszewski N, Lupez M, et al. Characterization of a response element in the 5'-flanking region of the avian (chicken) PTH gene that mediates negative regulation of gene transcription by 1,25-dihydroxyvitamin D3 and binds the vitamin D3 receptor. *Mol Endocrinol.* 1996; 10:206-15
- (31) Yoshizawa T, Handa Y, Uematsu Y, et al. Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning. *Nat Genet* 1997; 16:391-396.
- (32) Lemire J. 1,25-dihydroxyvitamin D3: a hormone with immunomodulatory properties. *Z Rheumatol* 2000; 59 Suppl 1: 24-27.
- (33) Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev.* 2008; 29:726-76.
- (34) Gregori S, Casorati M, Amuchastegui S, et al. Regulatory T cells induced by 1 (alpha),25-dihydroxyvitamin D3 and mycophenolate mofetil treatment mediate transplantation tolerance. *J Immunol* 2001; 167:1945-1953.
- (35) Hullett DA, Cantorna MT, Redaelli C, et al. Prolongation of allograft survival by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Transplantation* 1998; 66:824-828.
- (36) Johnsson C, Tufveson G. MC 1288—a vitamin D analogue with immunosuppressive effects on heart and small bowel grafts. *Transpl Int* 1994; 7:392-397.
- (37) Redaelli CA, Wagner M, Tien YH, et al. 1 (alpha),25-Dihydroxycholecalciferol reduces rejection and improves survival in rat liver allografts. *Hepatology* 2001; 34:926-934.
- (38) Mathieu C, Waer M, Casteels K, et al. Prevention of type I diabetes in NOD mice by nonhypercalcemic doses of a new structural analog of 1,25-dihydroxyvitamin D3, KH1060. *Endocrinology*, 1995; 136: 866-872.
- (39) Van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005; 97:93-101.
- (40) Rizk-Rabin M, Zineb R, Zhor B, et al. Synthesis of and response to 1,25 dihydroxycholecalciferol by subpopulations of murine epidermal keratinocytes: existence of a paracrine system for 1,25 dihydroxycholecalciferol. *J Cell Physiol.* 1994; 59:131
- (41) Chertow BS, Sivitz WI, Baranetsky NG, et al. Cellular mechanisms of insulin release: the effects of vitamin D deficiency and repletion on rat insulin secretion. *Endocrinology* 1983; 113 :1511-8.
- (42) Alvestrand A, Mujagic M, Wajngot A, et al. Glucose intolerance in uremic patients: the relative contributions of impaired beta-cell function and insulin resistance. *Clin Nephrol* 1989; 31:175-83.
- (43) Li YC, Qiao G, Uskokovic M, et al. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90:387-92
- (44) Richart T, Li Y, Staessen JA. Renal versus extrarenal activation of vitamin D in relation to atherosclerosis, arterial stiffening, and hypertension. *Am J Hypertens.* 2007; 20:1007-15.
- (45) Avioli LV, Lee SW, MacDonald JE, et al. Metabolism of vitamin D3-3H in human subjects: distribution in blood, bile feces, and urine. *J Clin Invest*, 1967; 46: 983-92.
- (46) Lips P. Relative value of 25(OH)D and 1,25(OH)2D measurements. *J Bone Miner Res* 2007; 22:1668-1671.
- (47) Cui Y, Rohan TE. Vitamin D, calcium and breast cancer risk : a review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006; 15 : 1427-1437
- (48) Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis Int* 2005; 16 :713-716.
- (49) Harris SS. Vitamin D in type I diabetes prevention. *J Nutr* 2005; 135: 323-325
- (50) Vervel C, Zeghoud F, Boutignon H, et al. Fortified milk and supplements of oral vitamin D. Comparison of the effect of two doses of vitamin D (500 and 1,000 UI/d) during the first trimester of life. *Arch Pediatr.* 1997; 4:126-32.

Bassett CM, Edel AL, Patenaude AF, et al.

Dietary Vaccenic Acid Has Antiatherogenic Effects in LDLr Mice.

J Nutr 2009 ; Epub ahead of print : .

Beauchamp E, Tekpli X, Marteil G, et al.

N-Myristoylation targets dihydroceramide Delta4-desaturase 1 to mitochondria: partial involvement in the apoptotic effect of myristic acid.

Biochimie 2009 ; 91(11-12) : 1411-9.

Bik EM.

Composition and function of the human-associated microbiota.

Nutr Rev 2009 ; 67(Suppl2) : S164-S171.

Bougnoix P, Hajjaji N, Maheo K, et al.

Fatty acids and breast cancer: Sensitization to treatments and prevention of metastatic re-growth.

Prog Lipid Res 2009 ; Epub ahead of print : .

Brandt M, Moss J, Fergusson M.

The 2006-2007 Food Label and Package Survey (FLAPS): Nutrition labeling, trans fat labeling.

J Food Composition Analysis 2009 ; 22(S1) : S74-S77.

Cheng G, Gerlach S, Libuda L, et al.

Diet quality in childhood is prospectively associated with the timing of puberty but not with body composition at puberty onset.

J Nutr 2010 ; 140(1) : 95-102.

Cottet V, Touvier M, Fournier A, et al.

Postmenopausal breast cancer risk and dietary patterns in the E3N-EPIC prospective cohort study.

Am J Epidemiol 2009 ; 170(10) : 1257-67.

Dean M, Raats MM, Grunert KG, et al.

Factors influencing eating a varied diet in old age.

Public Health Nutr 2009 ; 12(12) : 2421-7.

Dupont D, Mandalari G, Molle D, et al.

Comparative resistance of food proteins to adult and infant in vitro digestion models.

Mol Nutr Food Res 2009 ; Epub ahead of print : .

Ebbing M, Bønaa KH, Nygård O, et al.

Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12.

JAMA 2009 ; 302(19) : 2119-26.

Field CJ, Blewett HH, Proctor S, et al.

Human health benefits of vaccenic acid.

Appl Physiol Nutr Metab 2009 ; 34(5) : 979-91.

Girardet JP, Rieu D, Bocquet A, et al.

Childhood diet and cardiovascular risk factors.

Arch Pediatr 2009 ; Epub ahead of print : .

Ingram CJ, Raga TO, Tarekegn A, et al.

Multiple Rare Variants as a Cause of a Common Phenotype: Several Different Lactase Persistence Associated Alleles in a Single Ethnic Group.

J Mol Evol 2009 ; Epub ahead of print : .

Katz DL, Njike VY, Faridi Z, et al.

The stratification of foods on the basis of overall nutritional quality: the overall nutritional quality index.

Am J Health Promot 2009 ; 24(2) : 133-43.

Lan-Pidhainy X, Wolever TM.

The hypoglycemic effect of fat and protein is not attenuated by insulin resistance.

Am J Clin Nutr 2010 ; 91(1) : 98-105.

Lecerf JM.

La carence martiale est-elle fréquente dans le cadre d'une alimentation diversifiée ?

Réalités Nutrition Diabétologie 2009 ; 22 : 4-8.

Leverve X.

Stress oxydant et antioxydants ?

Cah Nutr Diét 2009 ; 44(5) : 219-24.

Lippi D.

Chocolate and medicine: dangerous liaisons?

Nutrition 2009 ; 25(11-12) : 1100-3.

Maillot M, Vieux F, Amiot J, et al.

Individual diet modeling translates nutrient recommendations into realistic and individual-specific food choices.

Am J Clin Nutr 2009 ; Epub ahead of print : .

Marra MV, Boyar AP

Position of the American Dietetic Association: nutrient supplementation.

J Am Diet Assoc 2009 ; 109(12) : 2073-85.

Mobley C, Marshall TA, Milgrom P, et al.

The contribution of dietary factors to dental caries and disparities in caries.

Acad Pediatr 2009 ; 9(6) : 410-4.

Mushtaq S, Heather Mangiapane E, Hunter KA.

Estimation of cis-9, trans-11 conjugated linoleic acid content in UK foods and assessment of dietary intake in a cohort of healthy adults.

Br J Nutr 2009 ; Epub ahead of print : 1-9.

Nagao K, Yanagita T.

Medium-chain fatty acids: Functional lipids for the prevention and treatment of the metabolic syndrome.

Pharmacol Res 2009 ; Epub ahead of print : .

Picariello G, Ferranti P, Fierro O, et al.

Peptides surviving the simulated gastrointestinal digestion of milk proteins: Biological and toxicological implications.

J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2009 ; epub ahead of print : .

Pihlanto A, Virtanen T, Korhonen H.

Angiotensin I converting enzyme (ACE) inhibitory activity and antihypertensive effect of fermented milk

Int Dairy J 2010 ; 20(1) : 3-10.

Preis SR, Stampfer MJ, Spiegelman D, et al.

Lack of association between dietary protein intake and risk of stroke among middle-aged men.

Am J Clin Nutr 2010 ; 91(1) : 39-45.

Schack-Nielsen L, Sørensen TI, Mortensen EL, et al.

Late introduction of complementary feeding, rather than duration of breastfeeding, may protect against adult overweight.

Am J Clin Nutr 2009 ; Epub ahead of print : .

Smoliner C, Norman K, Wagner KH, et al.

Malnutrition and depression in the institutionalised elderly.

Br J Nutr 2009 ; 102(11) : 1663-7.

Stiegler P, Sausenthaler S, Buyken AE, et al.

A new FFQ designed to measure the intake of fatty acids and antioxidants in children.

Public Health Nutr 2010 ; 13(1) : 38-46.

Tucker KL.

Osteoporosis prevention and nutrition.

Curr Osteoporos Rep 2009 ; 7(4) : 111-7.

Valeix P, Faure P, Péneau S, et al.

Lifestyle factors related to iodine intakes in French adults.

Public Health Nutr 2009 ; 12(12) : 2428-37.

van Vught AJ, Heitmann BL, Nieuwenhuizen AG, et al.

Association between dietary protein and change in body composition among children (EYHS).

Clin Nutr 2009 ; 28(6) : 684-8.

Veeresh Babu SV, Veeresh B, Patil AA, et al.

Lauric acid and myristic acid prevent testosterone induced prostatic hyperplasia in rats.

Eur J Pharmacol 2010 ; 626(2-3) : 262-5.

Wakai K, Naito M, Naito T, et al.

Tooth loss and intakes of nutrients and foods: a nationwide survey of Japanese dentists.

Community Dent Oral Epidemiol 2009 ; Epub ahead of print : .

Ward HA, Kuhnle GG, Mulligan AA, et al.

Breast, colorectal, and prostate cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Norfolk in relation to phytoestrogen intake derived from an improved database.

Am J Clin Nutr 2009 ; Epub ahead of print : .

Webster JL, Dunford EK, Neal BC.

A systematic survey of the sodium contents of processed foods.

Am J Clin Nutr 2009 ; Epub ahead of print : .

Weichselbaum E.

Probiotics and health: a review of the evidence

Nutr Bull 2009 ; 34(4) : 340-73.

Yang Q, Cogswell ME, Hamner HC, et al.

Folic acid source, usual intake, and folate and vitamin B-12 status in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2006.

Am J Clin Nutr 2010 ; 91(1) : 64-72.

Yang YJ, Martin BR, Boushey CJ.

Development and Evaluation of a Brief Calcium Assessment Tool for Adolescents

J Am Diet Assoc 2010 ; 110(1) : 111-5.