

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE & BIOCHIMIE

N°:



DOMAINE : SCINCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

FILIERE : SCIENCE BIOLOGIQUE

OPTION : BIOCHIMIE APPLIQUEE

Mémoire présenté pour l'obtention

Du diplôme de Master Académique

Par : Abdelali Yasmine

Intitulé

Vitamin D et maladies autoimmunes

Soutenu devant le jury composé de :

Dr. Abdallah Rahali	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Président
Mr. Abdenassar Harrar	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Rapporteur
Dr. Abderrahim Benslama	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Examineur

Année universitaire : 2021/2022

DEDICACE

Je dédie ce modeste travail de recherche tout d'abord, à mes chers parents, à mon frère Ahmed, à mon promoteur Mr. Abdenassar Harrar qui m'a beaucoup aidé à son élaboration, et ce on me guidait dans ses déferents étapes., Ainsi qu'à tous nos enseignants qui n'ont cessé de nous doter des outils scientifiques nécessaire à notre formation, ce qui a contribué à faciliter la finalisation de ce travail

J'espère de tout cœur que ce travail contribuera à enrichir la bibliothèque de département de la science de la nature et de la vie

REMERCIEMENTS

Je vous remercie vivement de m'avoir fait honneur de diriger ce travail, sans jamais épargner aucun effort pour me guider dans le chemin sinueux de la recherche, sans votre clairvoyance, vos corrections méticuleuses, et votre encadrement, ce travail n'aurait pu voir le jour. Je n'oublierai jamais vos conseils et votre patience dont vous avez fait preuve en l'accueillant en toutes circonstances.

Nos remerciements vont également au **Dr. RAHALI ABDALLAH** d'avoir accepté de présider le jury. Ainsi qu'aux **Dr. BENSLAMA ABDERRAHIM** de nous avoir fait l'honneur de juger ce travail.

Qu'il me soit permis de vous témoigner mon admiration à mon grand respect. Veuillez chère maître, trouvez dans ce travail l'expression de ma grande estime et mes sentiments les plus sincères.

Tout en espérant que ce travail trouvera satisfaction auprès de Monsieur le Président et honorable membres du Géry

Sommaire

Résumé	i
Liste des abréviations	ii
Liste des figures	iii
Listes des tableaux	iv
Introduction	1
Chapitre I. Généralités sur la vitamine D	2
I.1. Historique	2
I.2. Métabolisme	2
I.2.1. Production cutanée de la vitamine D.....	3
I.2.2. Production hépatique de la 25OHD	5
I.2.3. Production rénale de 1,25(OH) ₂ D	7
I.2.4. Production rénale de 24,25(OH) ₂ D	10
I.3. Mécanisme d'action	12
I.3.1. VDR et régulation transcriptionnelle	13
I.3.2. Actions non génomiques	19
Chapitre II. Généralités sur les maladies autoimmunes.....	22
II.1. Définition d'une maladie auto-immune.....	22
II.2. Classifications des maladies auto-immunes	22
II.2.1. Perspective Phylogénétique.....	24
II.2.2. Système immunitaire inné.....	24
II.2.3. Système immunitaire adaptatif.....	25
II.2.4. Soi et non soi et la nature des autoantigènes	27
II.3. L'auto-immunité et les maladies auto-immunes	27
II.3.1. Induction de l'auto-immunité	28
II.3.2. Mécanisme pathogénique de maladie auto-immune	31
Chapitre III. Relation entre la vitamine D et les maladies autoimmunes.....	33

III.1.	Vitamine D et le système immunitaire inné.....	33
III.2.	Vitamine D et le système immunitaire adaptatives	34
III.3.	Vitamine D et maladies auto-immunes.....	37
III.3.1.	Mécanisme impliqué dans la régulation des réponses auto- immunes par VDR	38
III.3.2.	Polyarthrite Rhumatoïde.....	39
III.3.3.	Maladie inflammatoire de l'intestin	39
III.3.4.	Lupus érythémateux disséminé	40
III.3.5.	Diabète de type 1	41
III.3.6.	Encéphalite allergique expérimentale (sclérose en plaquette).....	42
III.3.7.	Vitamine D et maladies auto-immunes de la thyroïde	43
III.3.8.	Vitiligo.....	44
III.3.9.	Cancer	45
III.3.10.	Psoriasis	45
III.3.11.	Syndromes de Sjögren	46
Chapitre IV.	Discussion	47
IV.1.	Polyarthrite rhumatoïde	47
IV.2.	Maladie inflammatoire de l'intestin (Crohn)	48
IV.3.	Lupus érythémateux disséminé.....	49
IV.4.	Diabètes de type 1	51
IV.5.	Encéphalite allergique expérimentale (sclérose en plaquette).....	52
IV.6.	Maladies de la thyroïde	53
IV.7.	Vitiligo	55
IV.8.	Cancer	56
IV.9.	Psoriasis	57
IV.10.	Syndrome de Sjögren	59
	Conclusion.....	62
	Références bibliographiques	

ملخص

يحتوي فيتامين د على تأثيرات موثقة جيداً على توازن الكالسيوم واستقلاب العظام، لكن الدراسات الحديثة تشير إلى دور أوسع بكثير لهذا الستيرويد في صحة الإنسان. توجد المكونات الرئيسية لنظام فيتامين د، بما في ذلك مستقبل فيتامين د (VDR) وإنزيم تنشيط فيتامين د (1α -هيدروكسيلاز)، في مجموعة واسعة من الأنسجة، بما في ذلك الخلايا البالعة والخلايا التغصنية والخلايا التائية (T-الخلايا) للجهاز المناعي. وبالتالي، يمكن تحويل المصل 25-D₃ هيدروكسي فيتامين د (D25) إلى هرمونات 1، 25-D₃ ثنائي هيدروكسي فيتامين د (D1,25) داخل الخلايا المناعية، ثم تتفاعل مع مستقبل فيتامين د (VDR) وتعزيز الاستجابات النسخية والإبيجينومية في نفس الخلايا أو المجاورة. ثبت أن تأثيرات D1,25 الداخلية والباراكرين تؤدي إلى استجابات فطرية مضادة للبكتيريا أو مضادة للفيروسات، وتخفيف المناعة التكيفية للخلايا التائية الالتهابية. بالإضافة إلى هذه الملاحظات الميكانيكية، أبلغت دراسات الارتباط عن العلاقة بين انخفاض مستويات D1,25 في المصل وخطر وشدة اضطرابات المناعة البشرية، بما في ذلك أمراض المناعة الذاتية مثل أمراض الأمعاء الالتهابية والتصلب المتعدد ونوع السكري 1 والتهاب المفاصل الروماتويدي. التفسير المقترح هو أن انخفاض توافر D25 يضر بتركيب الخلايا المناعية D1,25، مما يؤدي إلى ضعف المناعة الفطرية والمناعة التكيفية الالتهابية المبالغ فيها. الغرض من موجزنا هذا هو استكشاف المقالات التي بحثت في العلاقة بين فيتامين د (د) وأمراض المناعة الذاتية، بمزيد من التفصيل الأساس الميكانيكي للتأثيرات المناعية D1,25، D25، مع التركيز على كيفية نقص فيتامين د (د) (انخفاض مستويات D25 للمصل) قد يؤدي إلى القيود المفروضة على وظيفة الضامة والخلايا الالتهابية والخلايا اللمفاوية التائية وزيادة خطر الإصابة بأمراض التهاب المناعة الذاتية.

الكلمات المفتاحية: فيتامين د، VDR، VDRE، الأمراض المناعية الذاتية

Abstract

Vitamin D has well-documented effects on calcium homeostasis and bone metabolism but recent studies reveal a far larger significance for this secosteroid in human health. Key components of the vitamin D system, notably the vitamin D receptor (VDR) and the vitamin D-activating enzyme (1α -hydroxylase), are found in a wide array of tissues, notably macrophages, dendritic cells and T lymphocytes (T cells) from the immune system. Thus, serum 25-hydroxyvitamin D (25D) can be transformed to hormonal 1,25-dihydroxyvitamin D(1,25D) within immune cells, and then interact with VDR and enhance transcriptional and epigenomic responses in the same or surrounding cells. These intracrine and paracrine effects of 1,25D have been found to induce antibacterial or antiviral innate responses, as well as to reduce inflammatory T cell adaptive immunity. Beyond these mechanistic observations, association studies have documented the link between low serum 25D levels and the risk and severity of human immunological illnesses including autoimmune diseases such as inflammatory bowel disease, multiple sclerosis, type 1 diabetes and rheumatoid arthritis. The postulated explanation for this is because decreased availability of 25D affects immune cell production of 1,25D leading to compromised innate immunity and over-exuberant inflammatory adaptive immunity. The purpose of our thesis is to explore articles that have looked for the relationship between vitamin D and autoimmune diseases, and the mechanistic basis for immunomodulatory effects of 25D and 1,25D in greater detail with specific emphasis on how vitamin D-deficiency (low serum levels of 25D) may lead to dysregulation of macrophage, dendritic cell and T cell function and increase the risk of inflammatory autoimmune disease.

Key words: Vitamin D, VDR, VDRE, Autoimmune diseases

Résumé

La vitamine D a des effets bien documentés sur l'homéostasie du calcium et le métabolisme osseux, mais des études récentes suggèrent un rôle beaucoup plus large pour ce sécostéroïde dans la santé humaine. Les composants clés du système de la vitamine D, notamment le récepteur de la vitamine D (VDR) et l'enzyme activant la vitamine D (1α -hydroxylase), sont présents dans un large éventail de tissus, notamment les macrophages, les cellules dendritiques et les lymphocytes T (cellules T) du système immunitaire. Ainsi, la 25-hydroxyvitamine D (25D) sérique peut être convertie en 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25D) hormonale au sein des cellules immunitaires, puis interagir avec VDR et promouvoir des réponses transcriptionnelles et épigénomiques dans les mêmes cellules ou dans les cellules voisines. Il a été démontré que ces effets intracrines et paracrines de la 1,25D entraînent des réponses innées antibactériennes ou antivirales, et atténuent l'immunité adaptative des cellules T inflammatoires. Au-delà de ces observations mécanistiques, des études d'association ont signalé la corrélation entre de faibles taux sériques de 1,25D et le risque et la gravité de troubles immunitaires humains, y compris des maladies auto-immunes telles que les maladies inflammatoires de l'intestin, la sclérose en plaques, le diabète de type 1 et la polyarthrite rhumatoïde. L'explication proposée est que la diminution de la disponibilité de la 25D compromet la synthèse de la 1,25D par les cellules immunitaires, ce qui entraîne une immunité innée déficiente et une immunité adaptative inflammatoire exagérée. L'objectif de notre mémoire est d'explorer les articles qui ont cherché la relation entre la vitamine D et les maladies autoimmunes, plus en détail la base mécaniste des effets immunomodulateurs de la 25D et de la 1,25D, en mettant l'accent sur la façon dont la carence en vitamine D (faibles taux sériques de 25D) peut entraîner une dérégulation de la fonction des macrophages, des cellules dendritiques et des lymphocytes T et augmenter le risque de maladie inflammatoire auto-immune.

Mot clé : Vitamine D, VDR, VDRE, Maladies autoimmunes,

Liste des abréviations

CD25 : Lymphocyte T Cluster de Différenciation 25

CD4 : Lymphocyte T Cluster de Différenciation 4

CD62L : Lymphocyte T Cluster de Différenciation 62L

CD8 : Lymphocyte T Cluster de Différenciation 8

CD80 : Lymphocyte T Cluster de Différenciation 80

CD86 : Lymphocyte T Cluster de Différenciation 86

CPA : Cellule Présentatrice de l'Antigène

CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 Gene

CYP 34 : Cytochrome P 34.

CYP24A1 : Cytochrome P450 famille 24, sous famille A, polypeptide 1.

CYP27B1 : Cytochrome P famille 27, sous famille B, polypeptide 1.

CYP2R1 : Cytochrome P famille 2, sous famille R, polypeptide 1.

CYP3A4 : Cytochrome P famille 3, sous famille A, polypeptide 4.

DBP : Vitamin D-Binding Protei

hCAP18 : Cathélicidin

hCAP18 : Cathélicidin

IgA : Immunoglobuline A

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

IL-10 : Interleukine 10

IL-12 : Interleukine 12

IL-17 : Interleukine 17

IL-23 : Interleukine 23

IL-4 : Interleukine 4

IL-5 : Interleukine 5

Liste des figures

Figure I.1: Synthèse et activation de la vitamine D	4
Figure I.2 : Synthèse et métabolisme endogènes de la vitamine D.....	6
Figure I.3 : métabolisme rénale de la vitamine D	11
Figure I.4 : La protéine VDR complète possède cinq parties principales essentielles.....	15
Figure I.5 : Signalisation nucléaire de la vitamine D.....	18
Figure I.6 : Modèle pour les actions non génomiques de la 1,25(OH) ₂ D	19
Figure II.1 : rappelle sur la réponse immunitaire	22
Figure II.2 : L'auto-immunité est le résultat d'une réponse immunitaire multi-orchestrée	26
Figure II.3 : Facteurs environnementaux dans l'auto-immunité	31
Figure III.1 : Rôle immunomodulateur de la vitamine D.....	36
Figure III.2 : Mécanisme impliqué dans la régulation des réponses auto-immunes	39

Listes des tableaux

Tableau II-1 : Mimisme moléculaire, auto-immunité agent infectieux	26
Tableau III-1 : Effet de la 1,25OHD3 sur les cellules du système immunitaires	37
Tableau III-2 : Rôle de la vitamine D dans les maladies auto-immunes	43

Introduction

Introduction

Dans le passé, la vitamine D était considérée comme une vitamine essentielle à l'homéostasie osseuse, mais ces dernières années, la vitamine D a été "redécouverte", n'étant pas seulement la "vitamine des os" mais aussi une "vitamine multitâche". En effet, il a été rapporté que la vitamine D joue plusieurs rôles extra-squelettiques et qu'elle est impliquée dans l'homéostasie de nombreux systèmes. En raison des effets pléiotropes de la vitamine D et de la prévalence croissante de la carence en vitamine D dans la population générale, la communauté scientifique s'est intéressée de plus en plus au domaine de recherche de la vitamine D ([Muscogiuri, 2020](#)).

En effet, il existe des preuves que la carence en vitamine D est un facteur de risque prédisposant à plusieurs maladies aiguës et chroniques telles que les troubles musculosquelettiques, le diabète de type 1, le diabète de type 2, l'hypogonadisme masculin, le syndrome des ovaires polykystiques, le cancer, l'autisme, la démence et les maladies cardiovasculaires. Face à ces constatations, les chercheurs ont émis l'hypothèse que la supplémentation en vitamine D pourrait également avoir un effet bénéfique dans le traitement de ces maladies ([Amrein et al., 2020](#)).

La vitamine D est principalement produite par synthèse cutané, sous forme de cholécalciférol (D3) et pourrait être apportée par l'alimentation et les compléments nutritionnels. La principale action de la 1,25(OH)₂D se produit par sa liaison au récepteur nucléaire de la vitamine D (VDR), qui s'hétérodimérise avec le récepteur du rétinoïde X et se lie aux éléments sensibles à la vitamine D à proximité des gènes cibles. La 1,25(OH)₂D favorise l'absorption intestinale du calcium et améliore la fonction des ostéoclastes, ce qui permet de préserver l'homéostasie du calcium et du phosphore et la santé des os. Cependant, la découverte que presque tous les tissus de l'organisme expriment la VDR et que plusieurs tissus expriment également le CYP27B1 (Cytochrome p450 27B1/25-Hydroxyvitamin D 1-alpha-hydroxylase), permettant ainsi la production locale de 1,25(OH)₂D avec un effet paracrine, a mis en évidence d'importantes perspectives sur les effets pléiotropiques de la vitamine D et son rôle potentiel dans plusieurs tissus extra-squelettiques ([Vieth, 2020](#)).

Ce mémoire a été créé dans le but de clarifier la vision sur le rôle important de la vitamine D dans la prévention et la protection de nos organismes contre les maladies autoimmunes, fondé sur des données et des articles qui ont prouvés et exploités ce domaine de recherche.

Chapitre I

Généralités sur la vitamine D

Chapitre I. Généralités sur la vitamine D

I.1. Historique

La première description claire du rachitisme a été faite par Whistler et al. (1645). Cependant, ce n'est qu'à partir de la révolution industrielle, avec le déplacement massif de la population des fermes vers les villes enfumées, que le rachitisme est devenu un problème de santé publique, notamment en Angleterre où l'intensité de la lumière solaire était déjà marginale pendant une grande partie de l'année. Mellanby (1919) en Grande-Bretagne et McCollum et al. (1922) aux États-Unis ont développé des modèles animaux pour le rachitisme et ont montré que le rachitisme pouvait être soigné avec de l'huile de foie de morue. McCollum a chauffé l'huile de foie de morue pour détruire sa teneur en vitamine A et a constaté qu'elle avait encore des propriétés antirachitiques ; il a nommé le facteur antirachitique vitamine D.

Steenbock (1924) a ensuite démontré que l'irradiation UV des aliments, en particulier des lipides non saponifiables, pouvait traiter le rachitisme. Pendant ce temps, des études cliniques ont révélé que le rachitisme pouvait être prévenu ou guéri chez les enfants grâce à l'exposition au soleil ou aux UV artificiels ([Hess & Gutman, 1921](#)), ce qui suggère que ce qui sera connu par la suite sous le nom de vitamine D pourrait être produit par irradiation des précurseurs in vivo. Finalement, Askew et al. (1931) ont isolé et déterminé la structure de la vitamine D₂ (ergocalciférol) à partir de stérols végétaux irradiés (ergostérol), Windaus et al. (1936) ont déterminé les structures et la voie par laquelle le 7-déhydrocholestérol (7-DHC) dans la peau est converti en vitamine D₃ (cholécalférol). Le nom de vitamine D₁ fait référence à ce qui s'est avéré être une erreur d'une identification antérieure, et n'est pas utilisé. Les structures et les voies de production de la vitamine D₃ sont présentées dans la figure 1. Les structures des vitamines D₂ et D₃ diffèrent par la chaîne latérale, la D₂ contenant une double liaison (C₂₂-C₂₃) et un groupe méthyle supplémentaire attaché à C₂₄. Dans ce mémoire, la désignation D fera référence à la fois à la D₃ et à la D₂.

I.2. Métabolisme

La vitamine D₃ produite dans l'épiderme doit être encore métabolisée pour être active. La première étape, la 25-hydroxylation, a lieu principalement dans le foie, bien que d'autres tissus aient également cette activité enzymatique. Comme nous le verrons plus loin, il existe plusieurs 25-hydroxylases. La 25OHD est la principale forme circulante de la vitamine D ([Bikle, 2021](#)).

Cependant, pour que les métabolites de la vitamine D atteignent une activité biologique maximale, ils doivent être hydroxylés en position 1 α par l'enzyme CYP27B1 ; la 1,25(OH)₂D est le métabolite le plus puissant de la vitamine D et est responsable de la plupart de ses actions

biologiques. L'hydroxylation 1α se produit principalement dans le rein, bien que, comme pour la 25-hydroxylase, d'autres tissus possèdent cette enzyme. La vitamine D et ses métabolites, la 25OHD et la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, peuvent également être hydroxylés en position 24. Cela peut servir à activer le métabolite ou l'analogue car la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ et la $1,24(\text{OH})_2\text{D}$ ont une puissance biologique similaire, et la $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}$ a une activité d'environ 1/10 de celle de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Cependant, la 24-hydroxylation des métabolites comportant un groupe 25OH existant entraîne un catabolisme supplémentaire. Les détails de ces réactions sont décrits ci-dessous ([Bikle, 2021](#)).

I.2.1. Production cutanée de la vitamine D

Le précurseur de la vitamine D, le 7-déhydrocholestérol (7-DHC), se trouve sur la voie du cholestérol de Kandutsch-Russell. La réaction enzymatique finale, médiée par la 7-déhydrocholestérol réductase, qui convertit le 7-DHC en cholestérol, est régulée par un certain nombre de facteurs, dont la vitamine D et le cholestérol, qui favorisent sa dégradation, permettant ainsi d'augmenter les niveaux de 7-DHC pour la conversion en vitamine D ([Prabhu et al., 2016](#)). Bien que l'irradiation du 7-DHC soit connue pour produire du pré-D3 (qui subit ensuite un réarrangement thermique de la structure triénique pour former du D3), du lumistérol et du tachystérol (figure 1), la régulation physiologique de cette voie n'était pas bien comprise avant les études de Holick et de ses collègues ([Holick et al., 1981](#)).

Ils ont démontré que la formation de pré-D3 sous l'influence de l'irradiation solaire ou UV (longueur d'onde effective maximale entre 290-310) est relativement rapide et atteint un maximum en quelques heures. L'irradiation UV convertit ensuite le pré-D3 en lumistérol et en tachystérol. Le degré de pigmentation de l'épiderme et l'intensité de l'exposition sont en corrélation avec le temps nécessaire pour atteindre cette concentration maximale de pré-D3, mais ne modifient pas le niveau maximal atteint. Bien que les niveaux de pré-D3 atteignent un niveau maximal, le lumistérol, biologiquement inactif, continue de s'accumuler avec une exposition continue aux UV. Le tachystérol est également formé, mais comme le pré-D3, il ne s'accumule pas avec une exposition prolongée aux UV. La formation de lumistérol est réversible et peut être reconvertie en pré-D3 lorsque les niveaux de pré-D3 diminuent. À 0°C , aucun D3 n'est formé ; cependant, à 37°C , le pré-D3 est lentement converti en D3.

Ainsi, une courte exposition à la lumière solaire devrait conduire à une production prolongée de D3 dans la peau exposée en raison de la lente conversion thermique du pré-D3 en D3 et de la conversion du lumistérol en pré-D3. Une exposition prolongée à la lumière du soleil ne produirait pas de quantités toxiques de D3 en raison de la photoconversion du pré-D3 en

lumistérol et en tachystérol ainsi que de la photoconversion du D3 lui-même en suprastérols I et II et en 5,6 transvitamine D3 ([Webb et al., 1989](#)).

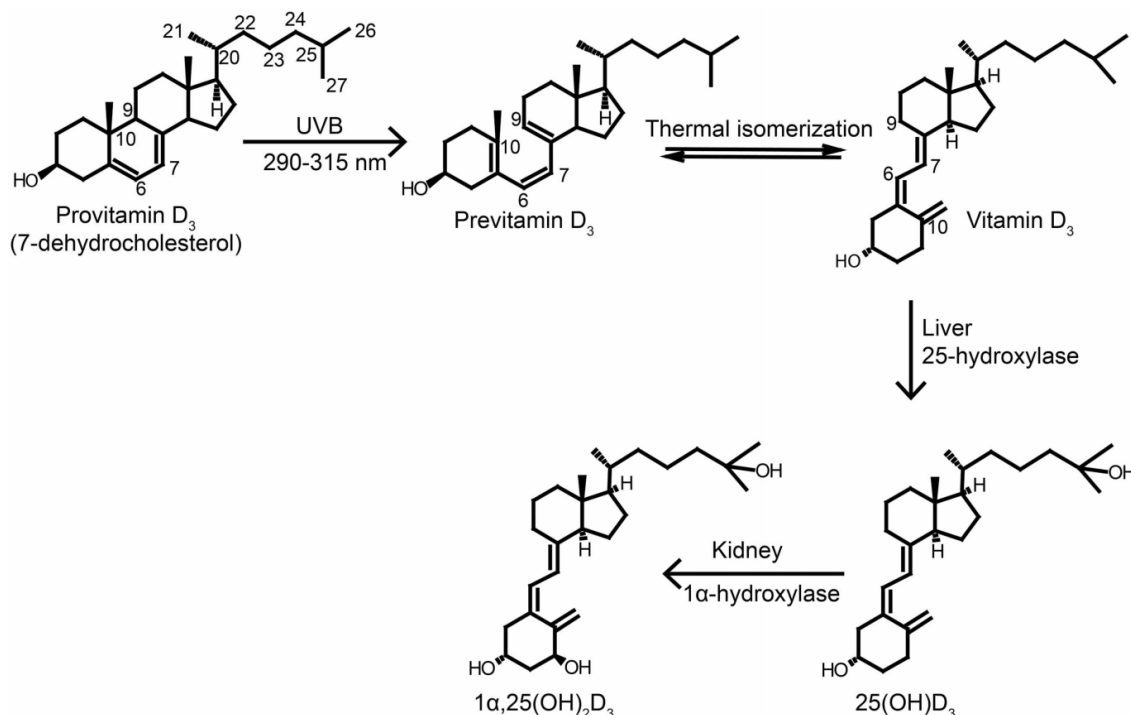


Figure I.1: Synthèse et activation de la vitamine D ([Jäpelt & Jakobsen, 2013](#)).

La mélanine de l'épiderme, en absorbant les rayons UV, peut réduire l'efficacité de la lumière solaire dans la production de D3 dans la peau. Cela peut être une raison importante pour les niveaux plus faibles de 25OHD (une mesure de substitution bien documentée pour les niveaux de vitamine D dans le corps) chez les Noirs et les Hispaniques vivant dans des latitudes tempérées ([Bell et al., 1985](#)). L'exposition à la lumière du soleil augmente la production de mélanine, et fournit donc un autre mécanisme par lequel la production excessive de D3 peut être évitée. L'intensité de l'irradiation UV est également importante pour une production efficace de D3.

La variation saisonnière des niveaux de 25OHD peut être assez prononcée, avec des niveaux plus élevés pendant les mois d'été et des niveaux plus faibles pendant l'hiver. L'ampleur de cette variation saisonnière dépend de la latitude, et donc de l'intensité du rayonnement solaire qui frappe la peau exposée. À Edmonton, au Canada (52°N), très peu de D3 est produit dans la peau exposée de la mi-octobre à la mi-avril ; Boston (42°N) a une période un peu plus longue pour la production effective de D3, alors qu'à Los Angeles (34°N) et à San Juan (18°N), la peau est capable de produire du D3 toute l'année ([Webb et al., 1988](#)). Ces conclusions s'appliquent au niveau de la mer. A des altitudes plus élevées, il y a moins d'absorption atmosphérique d'UVB, de

sorte que les skieurs peuvent produire de la vitamine D même en hiver lors des journées ensoleillées.

Le pic de production de D3 se produit vers midi, une plus grande partie de la journée étant capable de produire de la D3 dans la peau pendant l'été que pendant les autres périodes de l'année. Les vêtements et les écrans solaires ([Matsuoka et al., 1987](#)) empêchent efficacement la production de D3 dans les zones couvertes. C'est l'une des explications probables de l'observation selon laquelle les Bédouins du Moyen-Orient, qui se couvrent totalement le corps de vêtements, sont plus enclins à développer le rachitisme et l'ostéomalacie que les Juifs israéliens, pour une exposition au soleil comparable.

I.2.2. Production hépatique de la 25OHD

L'étape suivante de la bioactivation de la D2 et de la D3, l'hydroxylation en 25OHD, a lieu principalement dans le foie, bien qu'un certain nombre d'autres tissus expriment cette activité enzymatique. La 25OHD est la principale forme circulante de la vitamine D et constitue un marqueur cliniquement utile pour le statut vitaminique. DeLuca et ses collègues ont été les premiers à identifier la 25OHD et à démontrer sa production dans le foie il y a plus de 30 ans, mais une ambiguïté demeure quant à l'enzyme ou aux enzymes responsables de cette activité.

Une activité 25-hydroxylase a été trouvée à la fois dans les mitochondries du foie et dans le réticulum endoplasmique, et les activités enzymatiques semblent différer en indiquant différentes protéines. À ce stade, l'attention s'est surtout portée sur le CYP27A1 mitochondrial et le CYP2R1 microsomal. Cependant, dans les études de souris knock-out et chez les humains présentant des mutations de ces enzymes, seule la perte de CYP2R1 est associée à une diminution des taux de 25OHD ([Thacher et al., 2015](#)). Cependant, la délétion ou la mutation de CYP2R1 n'élimine pas totalement la production de 25OHD. Ce sont des oxydases à fonction mixte, mais elles diffèrent par leurs Kms apparents et leurs spécificités de substrat.

La 25-hydroxylase mitochondriale est maintenant bien acceptée comme étant la CYP27A1, une enzyme identifiée pour la première fois comme catalysant une étape critique dans la voie de synthèse des acides biliaires. Il s'agit d'une enzyme de grande capacité et de faible affinité, ce qui correspond à l'observation selon laquelle la 25-hydroxylation n'est généralement pas limitante dans le métabolisme de la vitamine D.

Bien que des études initiales aient suggéré que les activités de la vitamine D3-25-hydroxylase et de la cholestane triol 27-hydroxyase dans les mitochondries du foie étaient dues à des enzymes distinctes avec une régulation différentielle, le clonage du CYP27A1 et la démonstration qu'il contenait les deux activités ont mis fin à cette question. Le CYP27A1 est

largement distribué dans différents tissus, avec des niveaux plus élevés dans le foie et les muscles, mais aussi dans les reins, les intestins, les poumons, la peau et les os. Les mutations de CYP27A1 entraînent une xanthomatose cérébrotendineuse ([Leitersdorf et al., 1993](#)), et sont associées à des anomalies du métabolisme de la vitamine D et/ou du calcium chez certains de ces patients, mais pas tous. Cependant, les souris chez lesquelles le CYP27A1 est supprimé présentent en fait des taux élevés de 25OHD en même temps qu'une perturbation de la synthèse des acides biliaires. Le CYP27A1 peut hydroxyler la vitamine D et les composés apparentés aux positions 24, 25 et 27.

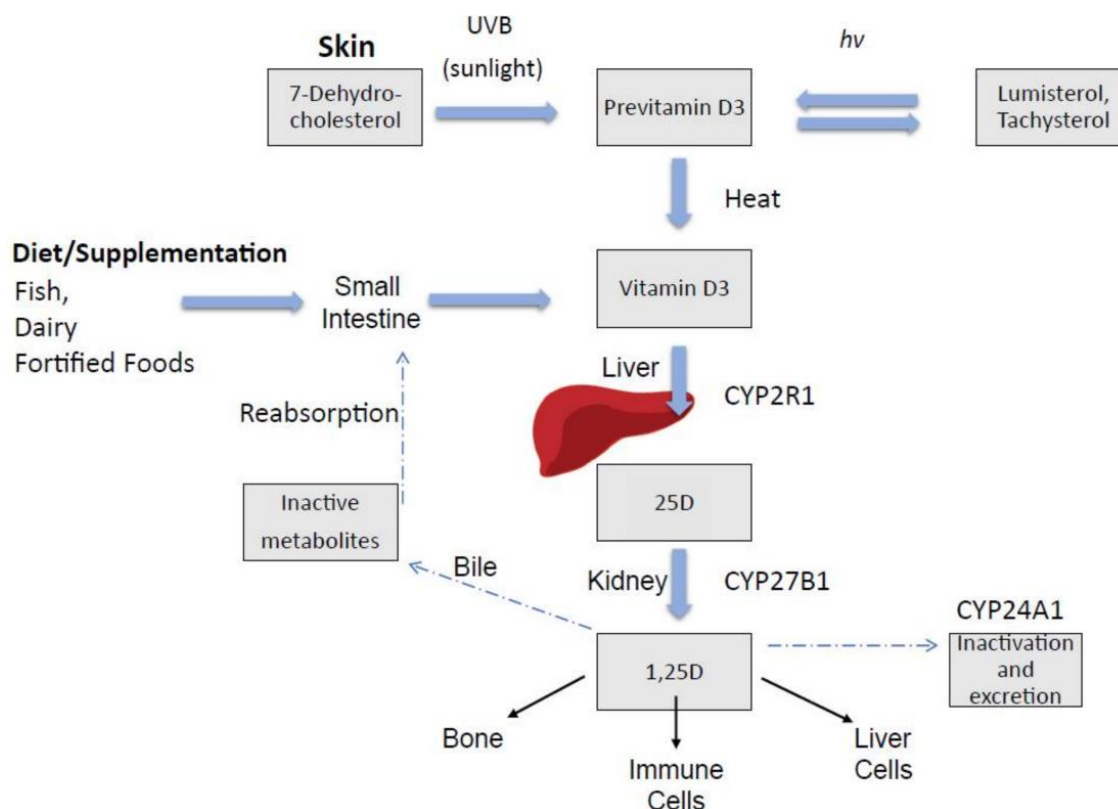


Figure I.2 : Synthèse et métabolisme endogènes de la vitamine D ([Keane et al., 2018](#)).

Cependant, la D2 semble être préférentiellement 24-hydroxylée, alors que la D3 est préférentiellement 25-hydroxylée ([Guo et al., 1993](#)). Les dérivés $1\alpha\text{OH}$ de D sont plus rapidement hydroxylés que les composés parents. Ces différences entre D2 et D3 et leurs dérivés $1\alpha\text{OH}$ peuvent expliquer les différences d'activité biologique entre D2 et D3 ou entre $1\alpha\text{OHD}_2$ et $1\alpha\text{OHD}_3$.

La principale 25-hydroxylase microsomale est le CYP2R1, bien que d'autres enzymes aient montré dans des études *in vitro* une activité 25-hydroxylase. Cette enzyme, comme celle du CYP27A1, est largement distribuée, bien qu'elle soit plus abondamment exprimée dans le foie, la peau et les testicules. Contrairement à CYP27A1, CYP2R1 25-hydroxyle D2 et D3 de manière égale. On a constaté que plusieurs familles nigérianes présentaient des mutations du CYP2R1 chez

des membres de leur famille atteints de rachitisme. Ces sujets répondent au traitement par D mais de façon sous-optimale ([Cheng et al., 2004](#)). Les souris dépourvues de CYP2R1 ont des taux de 25OHD réduits, contrairement aux souris dépourvues de CYP27A1, mais même la délétion combinée de CYP2R1 et de CYP27A1 ne réduit pas ces taux de plus de 70 % environ. Ainsi, ni CYP27A1 ni CYP2R1 ne représentent à eux seuls toute l'activité de la 25-hydroxylase dans l'organisme, ce qui suggère un rôle d'autres 25-hydroxylases encore à décrire.

Les études sur la régulation de la 25-hydroxylation n'ont pas été tout à fait cohérentes, très probablement parce qu'on n'a pas compris au départ qu'au moins deux activités enzymatiques étaient impliquées et en raison des différences entre les espèces. En général, la 25-hydroxylation dans le foie est peu affectée par le statut de la vitamine D. Cependant, l'expression du CYP27A1 dans l'intestin et le rein est réduite par la 1,25(OH)₂D. Il n'est pas surprenant que les acides biliaires diminuent l'expression du CYP27A1 tout comme l'insuline par un mécanisme inconnu. La dexaméthasone, en revanche, augmente l'expression du CYP27A1. Le CYP2R1 semble être médié par des aspects du métabolisme ([Stravitz et al., 1996](#)).

Roizen et al. (2019) ont constaté que la concentration sérique de 25OHD, mais pas de vitamine D, était réduite chez les souris nourries avec un régime riche en graisses pour induire l'obésité par rapport aux souris de poids normal. De plus, les niveaux d'ARNm et de protéines de CYP2R1 étaient diminués chez ces souris obèses. L'expression des autres 25-hydroxylases (CYP27A1, CYP3A) ou de l'enzyme catabolique CYP24A1 n'était pas modifiée. Aatsinki et al. (2019) ont examiné l'effet de l'obésité, du jeûne et du diabète de type 2 induits par un régime riche en graisses, ainsi que du diabète (de type 1) induit par la streptozotocine sur les niveaux de 25OHD chez les souris. Toutes ces manipulations métaboliques ont diminué la concentration hépatique en ARNm et en protéines de CYP2R1.

Ces auteurs ont ensuite démontré que la diminution du CYP2R1 était médiée par le PPAR γ -coactivator-1 α (PGC1 α), un régulateur métabolique clé augmenté par le jeûne ou le diabète. Ils ont ensuite montré que le contrôle de l'expression du gène CYP2R1 par PGC1 α impliquait un autre régulateur transcriptionnel, le récepteur α lié aux œstrogènes (ERR α), qui se lie également à d'autres récepteurs nucléaires tels que le VDR et le récepteur des glucocorticoïdes (GR). En accord avec cela, la dexaméthasone, un ligand du GR, a diminué les concentrations hépatiques de l'ARNm et de la protéine CYP2R1 par un mécanisme médié par une augmentation de PGC1 α .

I.2.3. Production rénale de 1,25(OH)₂D

La 1,25(OH)₂D est le métabolite le plus puissant de la vitamine D, et joue un rôle dans la plupart de ses actions hormonales. La 1,25(OH)₂D est produite à partir de la 25OHD par l'enzyme

25OHD-1 α hydroxylase (CYP27B1). Le clonage de CYP27B1 par quatre groupes indépendants a mis fin à un long effort pour déterminer la structure de cette enzyme critique dans le métabolisme de la vitamine D. Des mutations dans ce gène sont responsables de la maladie autosomique rare du rachitisme par pseudo-déficiência en vitamine D.

Un modèle animal dans lequel le gène est neutralisé par recombinaison homologe reproduit les caractéristiques cliniques de cette maladie, notamment un retard de croissance, le rachitisme, l'hypocalcémie, l'hyperparathyroïdie et une 1,25(OH) $_2$ D indétectable. Contrairement aux souris *Vdr* nulles et aux mutations *VDR* chez l'homme, l'alopécie ne fait pas partie de ce phénotype ([Dardenne et al., 2001](#)).

CYP27B1 est une oxydase mitochondriale à fonction mixte présentant une homologie significative avec d'autres hydroxylases stéroïdiennes mitochondriales, notamment CYP27A1 (39 %), CYP24A1 (30 %), CYP11A1 (32 %) et CYP11 β (33 %). Cependant, au sein du domaine de liaison à l'hème, l'homologie est beaucoup plus importante avec 73% et 65% d'identité de séquence avec CYP27A1 et CYP24A1. Ces enzymes P450 mitochondriales sont situées dans la membrane interne de la mitochondrie, et servent d'accepteur terminal pour les électrons transférés du NADPH par la ferredoxine réductase et la ferredoxine.

L'expression de CYP27B1 est la plus élevée dans les kératinocytes épidermiques, cellules dont on avait précédemment montré qu'elles contenaient des niveaux élevés de cette activité enzymatique. Cependant, le rein exprime également cette enzyme dans les tubules rénaux, tout comme le cerveau, le placenta, les testicules, l'intestin, le poumon, le sein, les macrophages, les lymphocytes, la glande parathyroïde, les ostéoblastes et les chondrocytes. Cela dit, le rein est généralement considéré comme la principale source des taux circulants de 1,25(OH) $_2$ D, les activités extrarénales du CYP27B1 permettant de répondre aux besoins locaux dans des circonstances normales. Cependant, les sources extrarénales peuvent entraîner une augmentation des taux de 1,25(OH) $_2$ D et de calcium dans certaines conditions pathologiques qui seront abordées ultérieurement ([Murayama et al., 1999](#)).

Les principaux régulateurs de l'activité du CYP27B1 dans le rein sont la parathormone (PTH), le FGF23, le calcium, le phosphate et la 1,25(OH) $_2$ D. La production extrarénale tend à être stimulée par des cytokines telles que l'IFN-gamma et le TNF- α de manière plus efficace que la PTH et peut être moins inhibée par le calcium, le phosphate et la 1,25(OH) $_2$ D selon le tissu. L'administration de PTH *in vivo* ou *in vitro* stimule la production rénale de 1,25(OH) $_2$ D. Cette action de la PTH peut être imitée par l'AMPc et la forskoline, ce qui indique qu'au moins une partie de l'effet de la PTH est médiée par son activation de l'adénylate cyclase. Cependant, l'activation

de la protéine kinase C (PKC) par la PTH semble également être impliquée dans la mesure où les concentrations de PTH suffisantes pour stimuler l'activation de la PKC et la production de 1,25(OH)₂D sont inférieures à celles requises pour augmenter les niveaux d'AMPc ([Janulis et al., 1992](#)).

En outre, on a constaté que des fragments synthétiques de PTH dépourvus de la capacité d'activer l'adénylate cyclase mais qui stimulent l'activité de la PKC augmentaient la production de 1,25(OH)₂D (59). L'activation directe de la PKC par les esters de phorbol entraîne une augmentation de la production de 1,25(OH)₂D. Bien que le promoteur du CYP27B1 contienne plusieurs éléments de réponse AP-1 (activés par la PKC) et AMPc, on ne sait pas encore comment la PTH régule l'expression du gène CYP27B1.

Cependant, plusieurs mécanismes ont été proposés. Dans une étude, le récepteur nucléaire 4A2 agissant par le biais d'un élément consensus C/EBP semble être impliqué. Un autre mécanisme implique VDIR qui est proposé pour se lier à un VDRE négatif dans le promoteur du CYP27B1. Lorsque la PKA est activée par la PTH, VDIR est phosphorylé et recrute le complexe p300 avec une activité HAT, induisant la transcription du gène ([Takeyama & Kato, 2011](#)). Le calcium module la capacité de la PTH à augmenter la production de 1,25(OH)₂D. Le calcium en lui-même peut diminuer l'activité de CYP27B1 et bloquer la stimulation par la PTH. Donnée in vivo, le calcium peut exercer son effet en partie en réduisant la sécrétion de PTH, mais cela n'explique pas ses actions directes in vitro ou ses effets chez les animaux parathyroïdectomisés ou perfusés à la PTH. La privation de phosphate peut stimuler l'activité de CYP27B1 in vivo et in vitro. Les actions in vivo de la privation de phosphate peuvent être bloquées par une hypophysectomie et partiellement restaurées par l'hormone de croissance (GH) et le facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF-I).

Cependant, comme pour la PTH, le mécanisme exact par lequel la GH et/ou l'IGF-I médient les effets du phosphate sur l'expression de CYP27B1 reste obscur. Plus récemment, il a été démontré que le FGF23 inhibe l'activité du CYP27B1 in vivo et in vitro ([Saito et al., 2003](#)). Le FGF23 a été impliqué comme étant au moins l'un des facteurs responsables de l'altération de la réabsorption du phosphate et de la production de 1,25(OH)₂D dans des conditions telles que le rachitisme hypophosphatémique lié à l'X et autosomique dominant et l'ostéomalacie oncogène. Le FGF23 agit par l'intermédiaire des récepteurs 1 et 3 du FGF, conjointement avec le corécepteur Klotho, mais le mécanisme par lequel le FGF23 régule le CYP27B1 reste obscur.

Un taux élevé de phosphate stimule la production de FGF23 à partir de l'os, ce qui est probablement le principal mécanisme par lequel le phosphate entraîne une diminution de l'activité

du CYP27B1. L'administration de 1,25(OH)₂D entraîne une réduction de l'activité du CYP27B1. Dans le rein, Meyer, Benkusky, et al. (2019) ont identifié une région du gène *Cyp27b1* qui, lorsqu'elle est supprimée, bloque la production de 1,25(OH)₂D. Cependant, dans d'autres tissus, aucun élément de réponse à la vitamine D n'a été identifié dans le promoteur du gène de la 1 α -hydroxylase. Dans les kératinocytes, la 1,25(OH)₂D a peu ou pas d'effet sur les niveaux d'ARNm et de protéine de CYP27B1 lorsqu'elle est administrée in vitro.

Lorsque l'activité de la 24-hydroxylase est bloquée, l'administration de 1,25(OH)₂D ne parvient pas à réduire les niveaux de 1,25(OH)₂D produits. Ainsi, l'apparente régulation par rétroaction de l'activité du CYP27B1 par la 1,25(OH)₂D dans la plupart des tissus, à l'exception peut-être du rein, semble être due à la stimulation du CYP24A1 et à son catabolisme subséquent, et non à un effet direct sur l'expression ou l'activité du CYP27B1. De plus, la 1,25(OH)₂D stimule la production de FGF23 et inhibe la production de PTH. Ces deux actions vont diminuer, indirectement, la capacité de la 1,25(OH)₂D à inhiber sa propre production. Ainsi, la régulation rénale et extrarénale de CYP27B1 par la 1,25(OH)₂D peut différer ([Blau & Collins, 2015](#)).

I.2.4. Production rénale de 24,25(OH)₂D

Le rein est également le principal producteur d'un deuxième métabolite important de la 25OHD, à savoir la 24,25(OH)₂D, et l'enzyme responsable est la 25OHD-24 hydroxylase (CYP24A1) [75]. La CYP24A1 et la CYP27B1 sont des enzymes homologues qui coexistent dans les mitochondries des tissus où elles sont toutes deux présentes, comme le tubule rénal. Cependant, leurs gènes sont situés sur des chromosomes différents (chromosome 20q13 et chromosome 12q14 pour CYP24A1 et CYP27B1, respectivement, chez l'homme). Ils partagent les mêmes composants de la ferredoxine et de la ferredoxine réductase. Alors que CYP27B1 active la molécule mère, la 25OHD, CYP24A1 initie une série d'étapes cataboliques qui conduisent à son inactivation. Cependant, il a été démontré que, dans certains tissus, la 24,25(OH)₂D a des effets biologiques différents de ceux de la 1,25(OH)₂D, comme nous le verrons plus loin.

Le CYP24A1 effectue la 24-hydroxylation de la 25OHD et de la 1,25(OH)₂D. La 24-hydroxylation est ensuite suivie de l'oxydation de 24OH en un groupe 24-céto, de la 23-hydroxylation, du clivage entre C23-24 et de la production éventuelle d'acide calcitroïque, un métabolite sans activité biologique. Le CYP24A1 a également une activité 23-hydroxylase, initiant les étapes qui mènent à la formation de la lactone 23/26. Les différentes espèces possèdent des CYP24A1 qui diffèrent dans leur préférence pour la voie de la 24-hydroxylation par rapport à celle de la 23-hydroxylation. L'enzyme humaine suit la voie de la 24-hydroxylation. Les analogues dont la chaîne latérale est différente sont également susceptibles de différer dans la voie utilisée. Le

CYP24A1 catalyse toutes les étapes de cette voie catabolique. Bien que le CYP24A1 soit fortement exprimé dans le tubule rénal, sa distribution tissulaire est assez large ([Jones et al., 2012](#)).

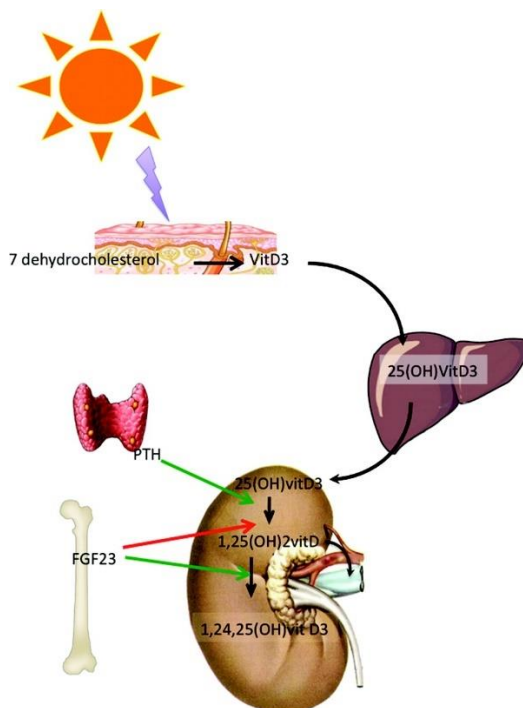


Figure I.3 : métabolisme rénal de la vitamine D ([Prié & Friedlander, 2010](#)).

En général, le CYP24A1 peut être trouvé partout où le VDR est présent. L'affinité pour la 1,25(OH)₂D est plus élevée que celle pour la 25OHD, ce qui fait de cette enzyme un moyen efficace d'éliminer la 1,25(OH)₂D. Ainsi, CYP24A1 est susceptible de jouer le rôle important de protéger l'organisme contre l'excès de 1,25(OH)₂D. En effet, on a découvert que des mutations inactivatrices du CYP24A1 sont à l'origine de la maladie de l'hypercalcémie infantile idiopathique (83), qui se manifeste, comme son nom l'indique, par des taux élevés de calcium sérique et de 1,25(OH)₂D. Ces personnes peuvent se présenter pour la première fois à l'âge adulte, souvent dans le contexte d'une production accrue de 1,25(OH)₂D comme pendant la grossesse.

Un modèle animal dans lequel le CYP24A1 a été désactivé a également montré des niveaux très élevés de 1,25(OH)₂D lorsqu'il était traité avec de la vitamine D et une minéralisation altérée de l'os intramembranaire. Les anomalies du squelette ont pu être corrigées en croisant cette souris avec une souris dépourvue de VDR, ce qui suggère que l'excès de 1,25(OH)₂D (qui agit par l'intermédiaire du VDR) plutôt qu'une déficience en 24,25(OH)₂D (qui ne le fait pas) est à blâmer ([St-Arnaud et al., 2000](#)).

La régulation du CYP24A1 dans le rein est presque l'image miroir de celle du CYP27B1. La PTH et la 1,25(OH)₂D sont les principaux régulateurs, mais le calcium, le phosphate, l'insuline,

le FGF23, l'IGF-I, la GH et les stéroïdes sexuels peuvent également jouer un rôle. La 1,25(OH)₂D induit le CYP24A1. Le promoteur du CYP24A1 possède deux éléments de réponse à la vitamine D (VDRE) essentiels pour cette induction. L'activation de la protéine kinase C par les esters de phorbol renforce cette induction par la 1,25(OH)₂D. Un site AP-1 est adjacent à la VDRE proximale, mais la mutation de ce site ne semble pas bloquer le renforcement de l'induction de CYP24A1 par la 1,25(OH)₂D par les esters de phorbol.

La PTH, en revanche, inhibe l'expression du CYP24A1 dans le rein. Cette action peut être reproduite avec de l'AMPc et de la forskoline indiquant le rôle de l'adénylate cyclase activée par la PTH. La PTH n'a aucun effet sur le CYP24A1 intestinal, très probablement parce que l'intestin ne possède pas de récepteurs de la PTH. Cependant, de façon surprenante, la PTH est synergique avec la 1,25(OH)₂D dans la stimulation de l'expression et de l'activité du CYP24A1 dans les cellules osseuses qui ont des récepteurs de la PTH, encore une fois par un mécanisme médié par l'AMPc. Cette synergie est encore potentialisée par l'ajout d'insuline. Le FGF23 induit également l'expression de CYP24A1. De façon surprenante, cela nécessite le VDR, puisque le FGF23 inhibe également la production de 1,25(OH)₂D et que l'on s'attendrait donc à ce qu'il réduise le CYP24A1 via un mécanisme 1,25(OH)₂D/VDR. La restriction en phosphate alimentaire réduit l'expression de CYP24A1 de manière cohérente avec une diminution du FGF23, mais également d'une manière bloquée par l'hypophysectomie ([Inoue et al., 2005](#)).

La GH et l'IGF-I peuvent réduire l'expression de CYP24A1 chez les animaux hypophysectomisés, ce qui suggère que l'effet du phosphate sur CYP24A1, comme son effet opposé sur CYP27B1, est médié par la GH et l'IGF-I ainsi que par le FGF23. La ou les régions du promoteur de CYP24A1 médiant ces actions de la PTH et du FGF23 ainsi que de la 1,25(OH)₂D ont récemment été cartographiées. Comme pour le CYP27B1, cette régulation diffère selon les types de cellules. Ainsi, bien que différents régulateurs aient tendance à avoir des effets opposés sur l'expression de CYP24A1 et CYP27B1, les mécanismes moléculaires par lesquels la régulation se produit diffèrent également pour chaque enzyme ([Meyer, Lee, et al., 2019](#)).

I.3. Mécanisme d'action

La forme hormonale de la vitamine D, 1,25(OH)₂D, est le ligand d'un facteur de transcription, le récepteur de la vitamine D (VDR). La plupart, sinon tous les effets de la 1,25(OH)₂D sont médiés par le VDR qui agit principalement en régulant l'expression des gènes dont les promoteurs contiennent des séquences d'ADN spécifiques appelées éléments de réponse à la vitamine D (VDRE). Il existe des milliers de VDREs tout au long du gène, souvent à des milliers de paires de bases de la partie codante du gène régulé.

Cependant, certaines actions de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sont plus immédiates et peuvent être médiées par un récepteur de la vitamine D lié à la membrane qui a été moins bien caractérisé que le VDR nucléaire ou par le VDR agissant en dehors du noyau. D'autre part, certaines actions du VDR ne nécessitent pas son ligand $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Notre compréhension du mécanisme par lequel le VDR régule l'expression des gènes a énormément progressé au cours des dernières années ([Bikle, 2021](#)).

I.3.1. VDR et régulation transcriptionnelle

Le VDR a été découvert en 1969 ([Haussler & Norman, 1969](#)) (bien que seulement en tant que protéine de liaison pour un métabolite de la vitamine D encore inconnu, identifié par la suite comme étant la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$), et a finalement été cloné et séquencé en 1987. Des mutations inactivatrices du VDR entraînent un rachitisme héréditaire résistant à la vitamine D (HVDRR). Les modèles animaux dans lesquels le VDR a été désactivé présentent le phénotype complet d'une carence sévère en vitamine D, ce qui indique que le VDR est le principal médiateur de l'action de la vitamine D. La seule différence majeure est l'alopecie observée chez les animaux HVDRR et VDR knockout, une caractéristique non associée à la carence en vitamine D, ce qui suggère que le VDR peut avoir des fonctions indépendantes de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, au moins dans le cycle du follicule pileux.

Le VDR fait partie d'une grande famille de protéines (plus de 150 membres) qui comprend les récepteurs des hormones stéroïdiennes, de l'hormone thyroïdienne, des métabolites de la famille de la vitamine A (rétinoïdes) et de divers métabolites du cholestérol, des acides biliaires, des isoprénoïdes, des acides gras et des eicosanoïdes. Un grand nombre de membres de la famille n'ont pas de ligands connus, et sont appelés récepteurs orphelins. Le VDR est largement, mais pas universellement, distribué dans les différents tissus de l'organisme (127). Nombre de ces tissus n'étaient pas considérés à l'origine comme des tissus cibles pour la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. La découverte de VDR dans ces tissus ainsi que la démonstration que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ modifiait la fonction de ces tissus a considérablement augmenté notre appréciation des effets protéiformes de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

Le VDR est une molécule d'environ 50-60kDa selon les espèces. Sa structure de base est présentée dans la figure 4. Le VDR est inhabituel car il possède un domaine N-terminal très court avant le domaine de liaison à l'ADN, par rapport aux autres récepteurs d'hormones nucléaires. Le VDR humain possède deux sites de départ potentiels. Un polymorphisme commun (Fok 1) modifie le premier site de départ ATG en ACG. Les individus présentant ce polymorphisme commencent la traduction trois codons en aval, de sorte que chez ces individus, le VDR est plus court de trois acides aminés (424 aas contre 427 aas). Ce polymorphisme a été corrélé à une densité osseuse réduite, ce qui suggère qu'il a une importance fonctionnelle ([Harris et al., 1997](#)).

Le domaine le plus conservé dans le VDR de différentes espèces et parmi les récepteurs d'hormones nucléaires en général est le domaine de liaison à l'ADN. Ce domaine est composé de deux doigts de zinc. Le nom provient des cystéines dans cette portion d'acides aminés qui forment des complexes tétraédriques avec le zinc d'une manière qui crée une boucle ou un doigt d'acides aminés avec le complexe de zinc à sa base.

Le doigt de zinc proximal (N-terminal) confère la spécificité de la liaison de l'ADN aux VDRE, tandis que le second doigt de zinc et la région qui suit fournissent au moins un des sites d'hétérodimérisation du VDR au récepteur X des rétinoïdes (RXR). La seconde moitié de la molécule est le domaine de liaison du ligand, la région responsable de la liaison de la 1,25(OH)₂D, mais qui contient également des régions nécessaires à l'hétérodimérisation au RXR. À l'extrémité C-terminale se trouve le principal domaine d'activation, AF-2, qui est essentiel pour la liaison aux coactivateurs tels que ceux des familles coactivateur du récepteur des stéroïdes (SRC) et protéine interagissant avec le récepteur de la vitamine D (DRIP) ou Mediator. Dans des études de mutation du récepteur homologue de la thyroïde, on a constaté que les corépresseurs se liaient dans des régions se chevauchant avec les coactivateurs dans les hélices 3 et 5, une région bloquée par l'hélice 12 (la partie terminale du domaine AF2) en présence de ligand. La délétion de l'hélice 12 a favorisé la liaison des corépresseurs tout en empêchant celle des coactivateurs ([Makowski et al., 2003](#)).

La région N-terminale est courte par rapport aux autres récepteurs d'hormones stéroïdes. Cette région est suivie de deux doigts de zinc qui constituent le principal domaine de liaison à l'ADN. Les signaux de localisation nucléaire (NLS) se trouvent à l'intérieur et juste C-terminal du domaine de liaison à l'ADN. Le domaine de liaison au ligand constitue la majeure partie de la moitié C-terminale de la molécule, le domaine AF2 comprenant la région la plus C-terminale. Le domaine AF2 est largement responsable de la liaison aux co-activateurs tels que la famille SRC et DRIP (Mediator) en présence de ligand. Les régions sur le deuxième doigt de zinc et dans le domaine de liaison au ligand facilitent l'hétérodimérisation avec RXR. La liaison du corépresseur est moins bien caractérisée mais semble chevaucher celle des coactivateurs dans les hélices 3 et 5, une région bloquée par l'hélice 12 en présence de ligand.

Le domaine de liaison au ligand (LBD) du VDR a été cristallisé et sa structure résolue. Plus récemment, la structure de l'hétérodimère VDR/RXR a été analysée par microscopie cryo-électronique à haute résolution. Ces études montrent que le VDR présente un degré élevé d'homologie structurelle avec les autres récepteurs d'hormones nucléaires. Il est composé de 12 hélices reliées principalement par des feuilletts bêta. La 1,25(OH)₂D est enterrée profondément dans la poche de liaison du ligand et recouverte par l'hélice 12 (la partie terminale du domaine AF-2). Par analogie avec le LBD non ligandé de RXR α et le LBD lié au ligand de RAR γ , la liaison de

la 1,25(OH)₂D au VDR déclenche un mouvement substantiel de l'hélice 12 d'une position ouverte à une position fermée, couvrant la poche de liaison du ligand et mettant l'hélice 12 en position avec les résidus critiques des hélices 3, 4 et 5 pour lier les coactivateurs. Les complexes coactivateurs font le pont entre le VDRE et la machinerie de transcription au niveau du site de début de transcription (figure 5) ([Chen et al., 2000](#)).

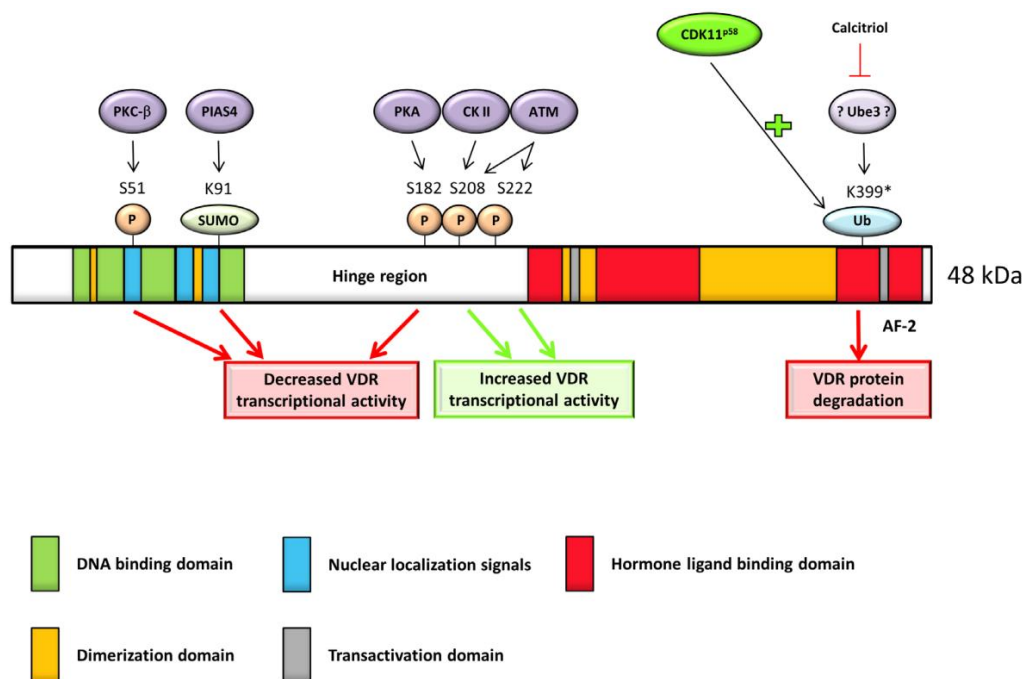


Figure I.4 : La protéine VDR complète possède cinq parties principales essentielles à sa fonction. Le domaine de liaison à l'ADN permet la liaison à l'ADN ; les signaux de localisation nucléaire dirigent le récepteur dans le noyau ; le domaine de liaison aux hormones/ligands permet la liaison aux ligands ; le domaine de dimérisation est nécessaire à l'hétérodimérisation avec le RXR et le domaine de transactivation interagit avec les coactivateurs ([Zenata & Vrzal, 2017](#)).

Les récepteurs des hormones nucléaires, y compris le VDR, sont en outre régulés par des complexes protéiques qui peuvent être des activateurs ou des répresseurs. Le rôle des corépresseurs dans la fonction VDR a été démontré mais est moins bien étudié que le rôle des coactivateurs. L'un de ces corépresseurs, hairless, est présent dans la peau et peut réguler la prolifération et la différenciation épidermiques médiées par la 1,25(OH)₂ D ainsi que la régulation VDR indépendante du ligand dans le cycle du follicule pileux.

Les coactivateurs, qui sont essentiels à la fonction VDR, forment deux complexes distincts, dont l'interaction reste peu claire (129). La famille SRC compte trois membres, SRC 1-3, qui peuvent tous se lier au VDR en présence d'un ligand (1,25(OH)₂ D). Ces coactivateurs recrutent d'autres coactivateurs tels que CBP/p300 et p/CAF qui ont une activité d'histone acétyltransférase (HAT), une enzyme qui, par l'acétylation des lysines au sein d'histones spécifiques, semble aider

à démêler la chromatine permettant à la machinerie transcriptionnelle de faire son travail. Le domaine de ces molécules critique pour la liaison au VDR et à d'autres récepteurs d'hormones nucléaires est appelé la boîte NR, et a pour motif central LxxLL où L représente la leucine et x un acide aminé quelconque ([Leo & Chen, 2000](#)).

Chaque membre de la famille SRC contient trois NR box bien conservées dans la région critique pour la liaison aux récepteurs d'hormones nucléaires. Le complexe DRIP (Mediator) est composé d'une quinzaine de protéines dont plusieurs contiennent des motifs LxxLL. Cependant, DRIP205 (Mediator 1) est la protéine critique pour la liaison du complexe au VDR. Elle contient 2 boîtes NR. Différentes boîtes NR dans ces coactivateurs montrent une spécificité pour différents récepteurs d'hormones nucléaires. Contrairement au complexe SRC, le complexe DRIP n'a pas d'activité HAT. Le complexe DRIP couvre plutôt le gène depuis le VDRE jusqu'au site de début de transcription en se liant directement avec l'ARN polymérase II et ses facteurs de transcription associés. DRIP et SRC semblent entrer en compétition pour se lier au VDR. Dans les kératinocytes, DRIP se lie préférentiellement au VDR dans les cellules indifférenciées, tandis que SRC 2 et 3 se lient dans les cellules plus différenciées dans lesquelles les niveaux de DRIP ont diminué ([Oda et al., 2009](#)).

Ainsi, dans ces cellules, le DRIP semble réguler les premiers stades de la différenciation induite par la 1,25(OH)₂D, alors que le SRC pourrait être plus important dans les stades ultérieurs, bien qu'un chevauchement de la spécificité des gènes soit également observé. Ces corégulateurs ne sont pas spécifiques du VDR, mais interagissent avec un grand nombre d'autres facteurs de transcription. Le complexe DRIP (Mediator) peut marquer les régions du génome contenant un grand nombre de sites pour les facteurs de transcription, y compris les VDRE. Ces sites sont connus comme des super amplificateurs régulant souvent des gènes impliqués dans la détermination du destin cellulaire.

Récemment, on a découvert que SMAD 3, un facteur de transcription dans la voie du TGF- β , se complexait avec les membres de la famille SRC et le VDR, renforçant le processus de coactivation. La phosphorylation du VDR peut également contrôler la fonction du VDR. En outre, il a été démontré que le VDR supprime l'activité transcriptionnelle de la β -caténine, alors que la β -caténine renforce celle du VDR. Ainsi, le contrôle de l'activité des VDR peut impliquer une diaphonie entre les voies de signalisation provenant des récepteurs de la membrane plasmique ainsi que du noyau ([Pálmer et al., 2008](#)).

Le VDR agit de concert avec d'autres récepteurs nucléaires d'hormones, en particulier le RXR (152). Contrairement au VDR, il existe trois formes de RXR-- α , β , γ --et toutes trois sont

capables de se lier au VDR sans différences évidentes en termes d'effet fonctionnel. RXR et VDR forment des hétérodimères qui optimisent leur affinité pour les éléments de réponse de la vitamine D (VDRE) dans les gènes à réguler. RXR semble être responsable du maintien de VDR dans le noyau en l'absence de ligand. VDR peut également s'associer à d'autres récepteurs, notamment le récepteur thyroïdien (TR) et le récepteur de l'acide rétinoïque (RAR), mais ceux-ci sont les exceptions, alors que RXR est la règle. Les hétérodimères VDR/RXR se lient aux VDRE, qui sont généralement constitués de deux demi-sites comportant chacun six nucléotides séparés par trois nucléotides de type non spécifique ; ce type de VDRE est connu sous le nom de DR3 (répétitions directes avec un espacement de trois nucléotides). Le RXR se lie au demi-site amont, tandis que le VDR se lie au site aval.

Cependant, un large éventail de configurations VDRE a été trouvé à presque n'importe quel emplacement dans un gène (5', 3', introns). De plus, les différents tissus diffèrent quant aux VDRE qui se lient activement aux VDR. La 1,25(OH)₂D est nécessaire pour une liaison et une activation de haute affinité, mais le ligand du RXR, l'acide 9-cis rétinoïque, peut soit inhiber soit activer la stimulation de la transcription des gènes par la 1,25(OH)₂D. Un DR6 a été identifié dans le gène de la phospholipase C- γ 1 qui reconnaît les hétérodimères VDR/RAR, et un DR4 a été trouvé dans le gène de la calbindine 28k de la souris. Des palindromes inversés avec 7 à 12 bases entre les demi-sites ont également été trouvés.

En outre, les demi-sites des différents VDRE connus présentent une dégénérescence remarquable (tableau 1). Le G en deuxième position de chaque site semble être le seul nucléotide presque invariant. La 1,25(OH)₂D peut également inhiber la transcription des gènes par le biais du VDR. Cela peut se produire par la liaison directe du VDR aux VDRE négatifs qui, dans les gènes de la PTH et de la PTHrP, sont remarquablement similaires en séquence aux VDRE positifs d'autres gènes ([Kremer et al., 1996](#)).

Cependant, l'inhibition peut également être indirecte. Par exemple, la 1,25(OH)₂D inhibe la production d'IL-2 en empêchant le complexe de facteurs de transcription NFATp/AP-1 d'activer ce gène par un mécanisme non encore élucidé. De même, la 1,25(OH)₂D inhibe CYP27B1 dans au moins une lignée de cellules rénales par un mécanisme indirect impliquant la liaison de VDR à VDIR (62,80). Ainsi, une variété de facteurs, y compris les séquences flanquantes des gènes autour des VDRE et les facteurs spécifiques aux tissus, jouent un rôle important pour dicter la capacité de la 1,25(OH)₂D à réguler l'expression des gènes ([Takeyama & Kato, 2011](#)).

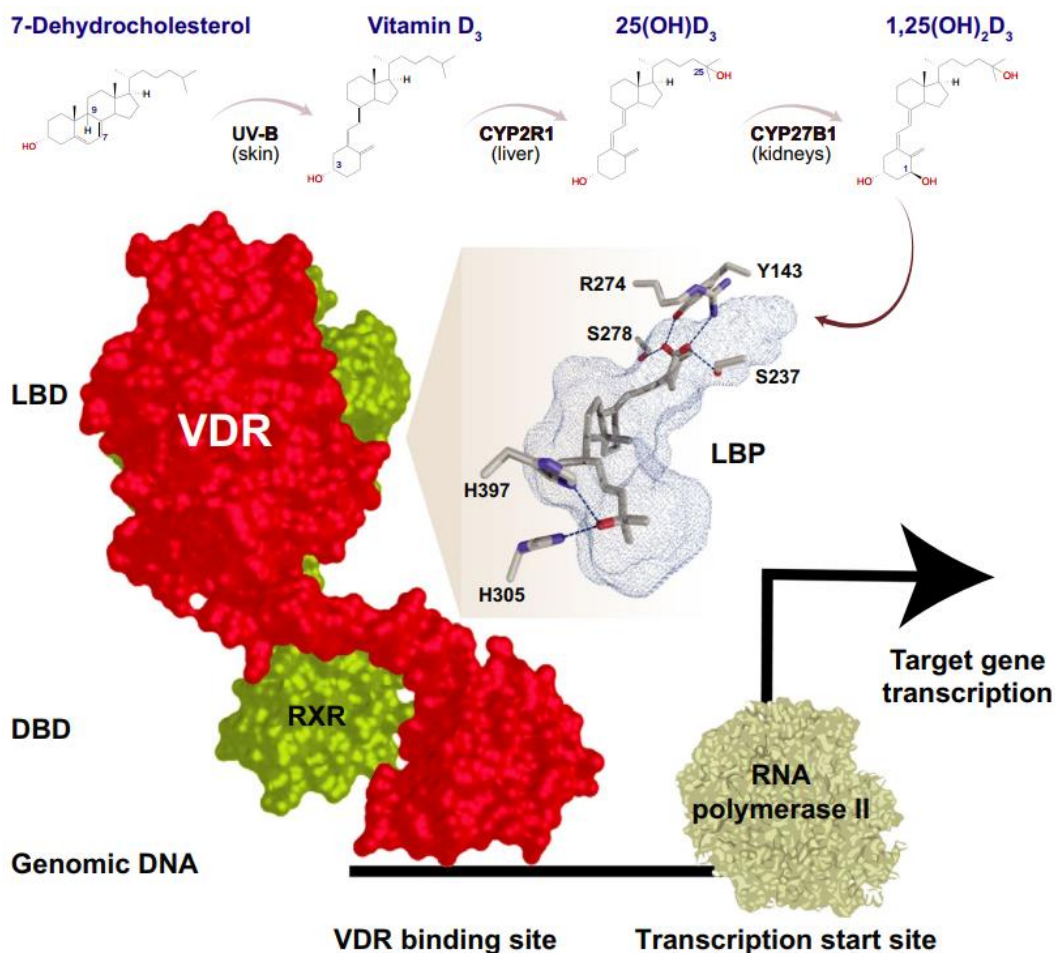


Figure I.5 : Signalisation nucléaire de la vitamine D (Zmijewski & Carlberg, 2020).

La transcription du gène initiée par la 1,25(OH)₂D. La 1,25(OH)₂D pénètre dans la cellule cible et se lie à son récepteur, le VDR. Le VDR s'hétérodimérise ensuite avec le récepteur X des rétinoïdes (RXR). Cela augmente l'affinité du complexe VDR/RXR pour l'élément de réponse de la vitamine D (VDRE), une séquence spécifique de nucléotides dans la région promotrice du gène répondant à la vitamine D. La liaison du complexe VDR/RXR au VDRE attire un complexe de protéines appelées coactivateurs au complexe VDR/RXR. Le complexe de coactivateurs DRIP (Mediator) enjambe l'espace entre le VDRE et l'ARN polymérase II et d'autres protéines du complexe d'initiation centré sur ou autour de la boîte TATA (ou d'autres éléments de régulation de la transcription). Les coactivateurs SRC recrutent les histone-acétyl-transférases (HAT) vers le gène en favorisant l'ouverture de sa structure pour permettre à la machinerie de transcription de fonctionner. La transcription du gène est initiée pour produire l'ARNm correspondant, qui quitte le noyau pour être traduit en protéine correspondante.

I.3.2. Actions non génomiques

Une variété d'hormones qui servent de ligands pour les récepteurs d'hormones nucléaires exercent également des effets biologiques qui ne semblent pas nécessiter de régulation génique et peuvent agir par le biais de récepteurs membranaires plutôt que de leurs récepteurs d'hormones nucléaires cognés. Les exemples incluent l'œstrogène, la progestérone, la testostérone, les corticostéroïdes et l'hormone thyroïdienne. Il a également été démontré que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ a des effets rapides sur des cellules sélectionnées qui ne sont pas susceptibles d'impliquer une régulation génique et qui semblent être médiés par un récepteur différent, probablement membranaire. Un modèle pour de tels effets est présenté dans la figure 6.

Comme d'autres hormones stéroïdes, il a été démontré que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ régule l'activité des canaux calciques et chlorure, l'activation et la distribution de la protéine kinase C et l'activité de la phospholipase C dans un certain nombre de cellules, notamment les ostéoblastes, le foie, les muscles et l'intestin. Ces effets rapides de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ont été le plus largement étudiés dans l'intestin. Le laboratoire de Norman a inventé le terme de transcaltachie pour décrire l'apparition rapide du flux de calcium dans l'intestin d'un poussin dépourvu de vitamine D perfusé avec de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Ce flux accru n'a pas pu être bloqué par un prétraitement à l'actinomycine D, mais a été bloqué par des inhibiteurs du canal de type L dépendant du voltage et des inhibiteurs de la protéine kinase C. Ces animaux devaient être riches en vitamine D et contenir le VDR, ce qui indique que la machinerie de base du transport du calcium était intacte.

D'autre part, les activateurs des canaux de type L tels que le BAY K-8644 et les activateurs de la protéine kinase C tels que les esters de phorbol pouvaient activer la transcaltachie de façon similaire à la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (De Boland & Norman, 1990).

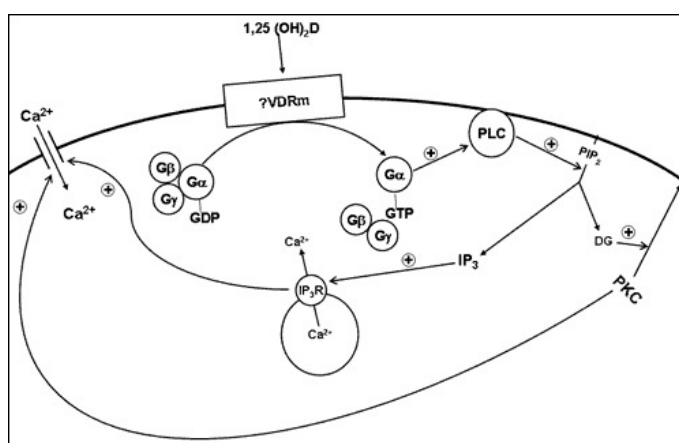


Figure I.6 : Modèle pour les actions non génomiques de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ se lie à un récepteur membranaire putatif. Cela entraîne l'activation d'une protéine G (déplacement du GTP vers le GDP et dissociation des sous-unités β et γ de la sous-unité α désormais active). Le $\text{G}\alpha$ -GTP active la phospholipase C (PLC) (β ou γ) pour hydrolyser le phosphatidyl inositol bis phosphate (PIP₂) en inositol tris phosphate (IP₃) et en diacyl glycérol (DG). L'IP₃ libère le calcium des réserves intracellulaires via le récepteur IP₃ dans le réticulum endoplasmique ; le DG active la protéine kinase C (PKC). Le calcium et la PKC peuvent tous deux réguler l'influx de calcium à travers la membrane plasmique par le biais de divers canaux calciques, dont les canaux calciques de type L.

Un récepteur membranaire putatif pour la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$ membrane associated rapid response steroid binding protein (1,25D-MARRSBP) également connu sous le nom de ERp57) a été purifié à partir de l'intestin, puis cloné et séquencé. Sa taille est d'environ 66kDa. Des anticorps ont été fabriqués contre ce récepteur putatif. Ces anticorps bloquent la capacité de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ à stimuler l'absorption du calcium par des cellules intestinales isolées de poussins et à stimuler l'activité de la protéine kinase C dans les chondrocytes de la zone de repos tout en inhibant la prolifération des chondrocytes de la zone de repos et de la zone de prolifération ([Khanal et al., 2008](#)).

Les études analogues soutiennent également l'existence d'un récepteur membranaire distinct pour la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. En raison de la rupture de l'anneau B pendant la production de la vitamine D₃ à partir du 7-déhydrocholestérol, l'anneau A peut prendre une conformation similaire à la molécule de cholestérol mère (6-s-cis) (représentée par la prévitamine D₃ dans la figure 1) ou la forme 6-s-trans, plus couramment représentée, dans laquelle l'anneau A tourne à l'écart du reste de la molécule (représentée par la vitamine D₃ dans la figure 1). On peut produire des analogues de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ qui favorisent la conformation 6-s-cis ou la conformation 6-s-trans.

La $1,25(\text{OH})_2$ -d₅-prévitamine D₃ est un de ces analogues bloqués dans la conformation 6-s-cis. Cet analogue n'a qu'une faible activité en ce qui concerne la liaison VDR ou l'activation transcriptionnelle mais il est pleinement efficace en termes de stimulation de la transcalcémie et de l'absorption de calcium par les cellules d'ostéosarcome par rapport à la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Les analogues 6-s-trans ne sont pas efficaces. Cependant, certaines de ces actions rapides de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ne sont pas retrouvées dans les cellules provenant de souris VDR nulles, ce qui suggère que le VDR pourrait être requis pour l'expression et/ou la fonction du récepteur membranaire ou être le récepteur membranaire. Dans d'autres cellules, la 1,25D-MARRSBP et le VDR semblent tous deux requis pour ces effets rapides de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ([Sequeira et al., 2012](#)).

Le modèle (figure 6) qui ressort de ces études est que la 1,25(OH)₂D interagit avec un récepteur membranaire pour activer la phospholipase C, peut-être par le biais d'un processus couplé à une protéine G. La phospholipase C hydrolyse ensuite le phosphatidyl inositol bis phosphate (PIP₂) dans la membrane, libérant l'inositol tris phosphate (IP₃) et le diacyl glycérol (DG). Ces seconds messagers peuvent ensuite activer à la fois la libération intracellulaire de calcium à partir des réserves intracellulaires via le récepteur IP₃ et la protéine kinase C, l'un ou l'autre ou les deux pouvant stimuler l'activité des canaux calciques, entraînant une nouvelle augmentation des niveaux de calcium intracellulaire.

Dans l'intestin et le rein, le flux accru de calcium à travers la membrane de la bordure en brosse est ensuite transporté hors de la cellule au niveau de la membrane basolatérale, complétant ainsi le transport transcellulaire. Dans d'autres cellules, le calcium accru devrait être éliminé par d'autres mécanismes après que le signal véhiculé par l'augmentation du calcium ne soit plus nécessaire. Il reste beaucoup de travail pour prouver ce modèle, y compris l'exigence physiologique d'un récepteur membranaire unique ([Mizwicki et al., 2004](#)).

Chapitre II

Généralités sur les maladies autoimmunes

Chapitre II. Généralités sur les maladies autoimmunes

II.1. Définition d'une maladie auto-immune

Une maladie auto-immune survient lorsqu'une réponse immunitaire impliquée contre un ou plusieurs auto-antigènes des lymphocytes T, B ou des auto-anticorps induit une lésion systémique ou contre un organe particulier. La compréhension des maladies auto-immunes est entravée par le fait d'un certain niveau d'auto-immunité, sous la forme d'auto-anticorps d'origine naturelle et de cellules T et B autoréactives, est présent chez toutes les personnes normales. Ainsi, sur une base proportionnelle, le développement d'une maladie auto-immune est la conséquence relativement rare d'une réponse auto-immune commune. Bien qu'une réponse auto-immune se produise chez la plupart des personnes et cliniquement ne se développe que chez les personnes sensibles ([Rose, 2002](#)).

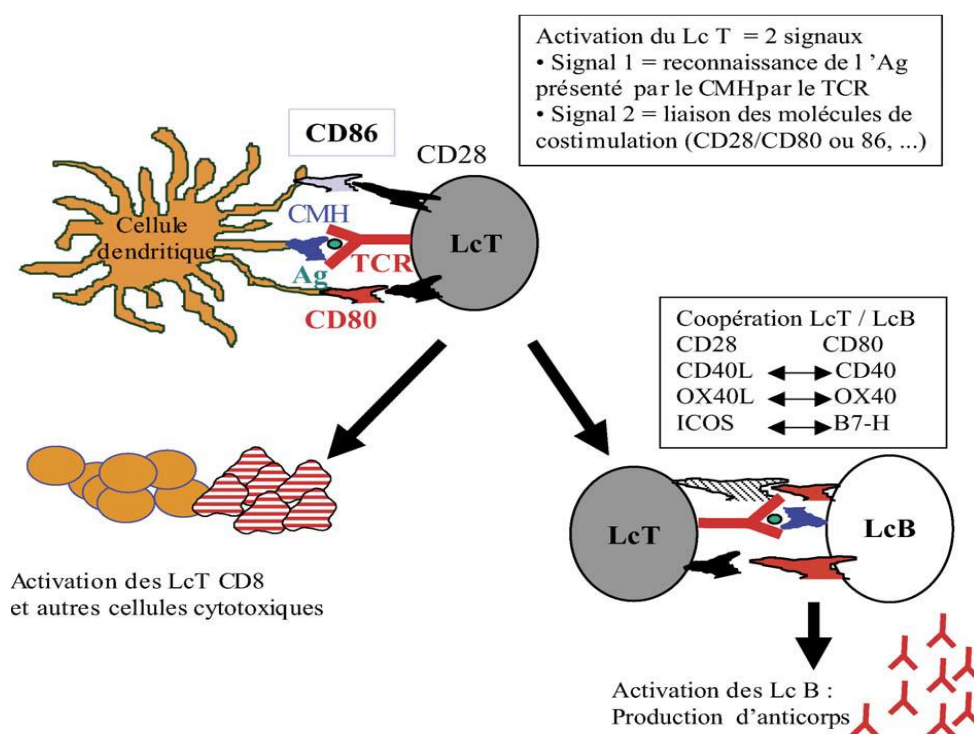


Figure II.1 : rappelle sur la réponse immunitaire ([Bonnotte, 2004](#)).

II.2. Classifications des maladies auto-immunes

Pour les cliniciens, les maladies auto-immunes semblent être soit systémiques (comme dans le cas du lupus érythémateux systémique), soit spécifiques à un organe (comme dans le cas du diabète sucré de type 1). Cette classification, bien que cliniquement utile, ne correspond pas nécessairement à une différence de causalité. Une division plus utile permet de distinguer les maladies dans lesquelles il existe une altération générale de la sélection, et la régulation ou de la mort des cellules T ou B. les lymphocytes T ou les lymphocytes B et celles dans lesquelles une

réponse aberrante à un antigène particulier, autochtone ou étranger, entraîne une auto-immunité. Un exemple d'anomalie générale explique l'absence de la protéine Fas ou de son récepteur des protéines impliquées dans la mort cellulaire et dans les troubles représentatifs d'antigène spécifique est le syndrome provoqué par une infection entérique par *Campylobacter jejuni*. Cette classification est utile pour décider de la thérapie, qui peut différer en fonction du mécanisme pathogène. Bien que cette classification mécaniste puisse être utilisée pour les modèles animaux, il est souvent impossible de déterminer si une maladie humaine est due à une anomalie globale de la fonction lymphocytaire ou à une anomalie spécifique à un antigène.

Des altérations qui abaissent le seuil de survie et l'activation des cellules B autoréactives et provoquent souvent la production de multiples auto-anticorps, comme dans le cas des anticorps antinucléaires et anti-ADN dans le lupus érythémateux systémique. De faibles taux de ces auto-anticorps sont la règle chez toutes les personnes. D'autres maladies médiées par des auto-anticorps semblent refléter une perte de tolérance des cellules B d'un antigène particulier. C'est le cas par exemple les anticorps antiganglioside à l'origine du syndrome de Guillain-Barré. Barré semblent apparaître alors que la tolérance générale des cellules B à l'égard du soi est intacte.

Les altérations génétiques ayant des effets globaux sur la fonction des cellules T régulatrices ou la production de cytokines conduisent souvent à une maladie inflammatoire de l'intestin.³⁴⁻³⁶ Ce processus pourrait refléter une activation accrue des cellules T avec une réponse exubérante à la flore intestinale. Cependant, Les changements dans le répertoire des T peuvent provoquer une maladie systémique ou des anomalies spécifiques à un organe spécifique. Par exemple, la thymectomie chez les souris néonatales élimine un sous-groupe de cellules régulatrices essentielles et provoque une maladie de dépérissement ou une attaque auto-immune de la thyroïde, des cellules pariétales gastriques ou des ovaires, selon le bagage génétique de la souris. Cet exemple illustre pourquoi la distinction entre une maladie systémique ou une maladie spécifique à un organe n'est pas toujours utile pour comprendre les mécanismes de l'auto-immunité ([Bhan et al., 1999](#)).

Dans certaines maladies spécifiques à un organe, l'autoréactivité contre un auto-antigène ubiquitaire se développe, mais la maladie est limitée à un organe particulier. Par exemple les antigènes ribonucléoprotéiques ciblés dans le syndrome de Sjögren et les ARN de transfert synthétases dans la polymyosite sont des protéines intracellulaires ubiquitaires, mais les effets pathologiques de ces maladies sont relativement limités. Pourtant, On peut supposer que l'antigène est plus accessible dans les tissus affectés, bien que les schémas de migration des lymphocytes puissent également déterminer les sites d'infection. L'expression différentielle des molécules de transport sur divers sous-groupes de cellules T a été examinée par von Andrian et Mackay. Par

exemple, les anticorps contre l'antigène Ro (SSA) dans le syndrome de Sjögren et le lupus érythémateux systémique se lient au système conducteur du cœur du fœtus, provoquant un bloc cardiaque complet, mais ils n'affectent pas le cœur adulte. Par contre la desmogléine provoquent un pemphigus chez les adultes mais pas chez les nouveau-nés, car seule une des deux desmogléines de la peau néonatale est la cible de ces anticorps([von Andrian & Mackay, 2000](#)) .

II.2.1. Perspective Phylogénétique

Les outils utilisés par le système immunitaire humain pour la reconnaissance ont été de plus raffinés, spécialisés et étendus au cours de la longue évolution des organismes multicellulaires. De nombreux éléments du système immunitaire humain ont été remodelés à partir de prédécesseurs invertébrés.

Certains dispositifs immunologiques reconnaissent le large éventail d'agents pathogènes potentiels. Parmi eux, les barrières telles que la peau et les membranes muqueuses qui présentent quotidiennement les mesures de protection les plus efficaces dont dispose l'hôte. Si elles sont rompues, l'invasion de l'organisme par des micro-organismes est une issue courante, mais fâcheuse ([Rose & Mackay, 2014](#)).

II.2.2. Système immunitaire inné

Le système immunitaire fait appel à d'autres ressources définies collectivement comme le système immunitaire inné. A Nombre limité de récepteurs de reconnaissance des formes (PRR), accumulés au cours de l'évolution, sont hérités dans une certaine mesure par tous les membres de notre espèce. Les PRR du système immunitaire inné, capables d'agir immédiatement, sont conçus pour reconnaître un large éventail de molécules présentes sur par différents micro-organismes envahisseurs. Les récepteurs sont reliés à des voies de signalisation, qui pilotent le métabolisme cellulaire pour produire des médiateurs permettant de Protection de l'hôte. Parmi les générateurs de ces réponses rapides sont des cellules spécialisées telles que les granulocytes les monocytes, les cellules (NK), des produits solubles tels que le système du complément, et les anticorps polyréactifs naturels sécrétés par le sous-ensemble spécial B1 des cellules B.

Les composants du système immunitaire inné, résultant de nombreuses années d'évolution ils, sont empruntés sous une forme ou une autre aux Nombreuses espèces plus basses sur l'échelle de temps de l'évolution. Au cours de notre longue histoire évolutive, les composants du système immunitaire inné capables d'endommager les tissus de l'hôte ont été sélectionnés et efficacement éliminés. Tissus de l'hôte ont été sélectionnés et efficacement réduit au silence. Cependant, les cellules du système immunitaire inné, comme toutes les autres cellules qui se multiplient rapidement, sont sujettes aux vicissitudes de la mutation qui, si elle n'est pas mortelle, peut s'établir

dans la lignée germinale. Certains de ces traits génétiques peuvent aboutir à des produits comme l'IL-1 β qui induisent une inflammation après une exposition, non seulement à des intrus indésirables, mais aussi aux cellules natives de l'hôte. Ces déviations génétiquement déterminées de plus en plus reconnues dans l'inflammation sont maintenant bien décrites comme des maladies auto-inflammatoires (Certaines d'entre elles ont jusqu'à présent été considérées comme de véritables exemples d'auto-immunité, mais elles ne présentent aucune preuve d'une réponse auto-immune adaptative. Comme ces maladies partagent également des médiateurs inflammatoires avec les maladies auto-immunes, elles peuvent se prêter à des modes de traitement similaires([Cañas & Cañas, 2012](#)).

II.2.3. Système immunitaire adaptatif

Dans sa stratégie visant à produire un système de reconnaissance aussi large et complet, la réponse immunitaire innée sacrifie les éléments suivants de reconnaissance, la puissance, la spécificité et précise la mémoire pour l'ampleur et l'immédiateté. L'évolution plus récente du système immunitaire adaptatif que l'on observe chez les vertébrés à mâchoires s'appuie sur de nombreuses mêmes cellules constitutives et produits cellulaires représentés dans le système immunitaire inné. Par exemple, les processus inflammatoires qui accompagnent l'immunité innée peuvent fournir les signaux de costimulation qui agissent comme des adjuvants pour la réponse adaptative. La réponse adaptative a développé une stratégie consistant à concentrer la reconnaissance sur des structures moléculaires spécifiques, de sorte que le résultat d'une réponse est une réactivité hautement dirigée. La génération de cette énorme diversité de récepteurs spécifiques est le travail des lymphocytes et de leurs récepteurs d'antigènes. Peut reconnaître un nombre virtuellement infini d'antigènes potentiels, dans la population lymphocytaire dépend des récepteurs antigéniques bien étudiés, dont l'hyper-mutation et la recombinaison. Post-génétique, y compris l'hyper-mutation et la recombinaison dépendante des gènes activateurs de la recombinaison (RAG).

Enfin, un système de guidage très nécessaire est développé pour positionner le lymphocyte défensif approprié à l'endroit exact où il est nécessaire pour remplir son rôle particulier. C'est la tâche des adressines et des récepteurs de chimiokines qui engagent les chimiokines([Rose, 2013](#)).

Les recombinaisons aléatoires conduisent inévitablement à des récepteurs sur certains lymphocytes qui reconnaissent les antigènes de l'hôte. De tels lymphocytes représentent un danger clair et présent danger clair, et doivent être soigneusement régulés. Certains de ces lymphocytes sont éliminés à leur naissance et d'autres sont contrôlés ultérieurement par les processus actifs et passifs qui contribuent conjointement à l'autotolérance. Lorsque les mesures de contrôle échouent, les maladies causées par le système immunitaire adaptatif, les classiques maladies auto-immunes

apparaissent. Celles-ci représentent des exemples prototypiques prototypes de dérèglement homéostatique au sein du système immunitaire adaptatif et indiquent la nécessité d'un rééquilibrage répété tout au long de la vie, en fonction des changements environnementaux(Rose, 1997).

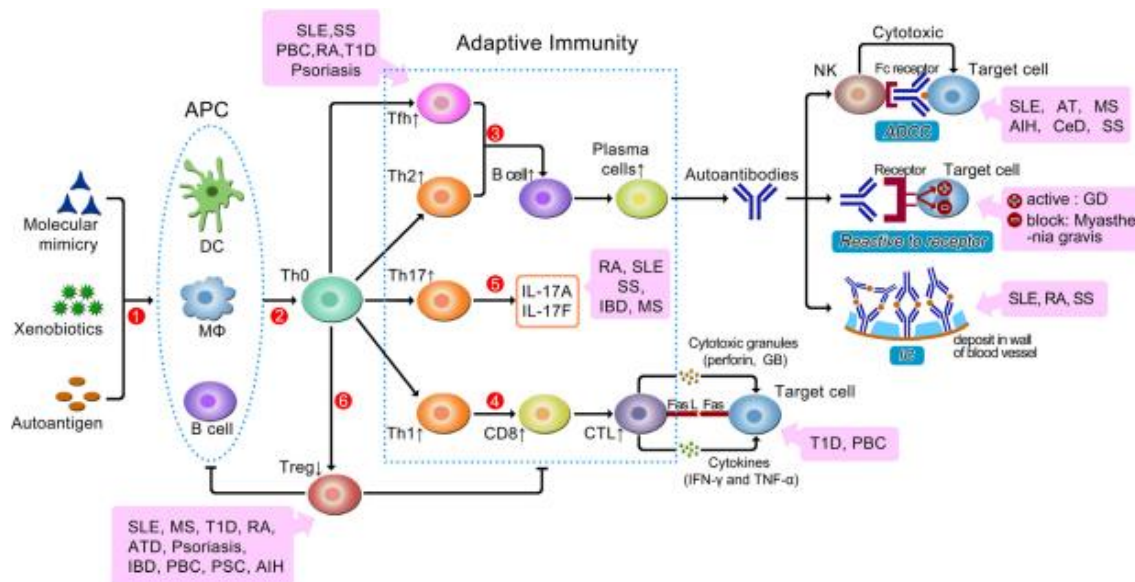


Figure II.2 : L'auto-immunité est le résultat d'une réponse immunitaire multi-orchestrée (Yu et al., 2014).

Tableau II-1 : Mimisme moléculaire, auto-immunité agent infectieux (Bonnotte, 2004).

Maladies	Antigènes infectieux	Autoantigènes
Rhumatisme articulaire aigu	Protéine M du streptocoque β hémolytique	Myosine
Sclérose en plaques	Adénovirus type 2	Myéline
Maladie de Chagas	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Cœur
Maladie de Lyme /arthrite chronique	Peptide bactérien	Peptide LFA-1, susceptibilité génétique DRB10401
Syndrome de Guillain et Barré	<i>Campylobacter jejuni</i>	Gangliosides

II.2.4. Soi et non soi et la nature des autoantigènes

Toute discussion sur l'auto-immunité soulève nécessairement la question de la distinction entre le soi et le non-soi, ainsi que la structure, et la nature des épitopes auto-immuns. Historiquement, le "soi" était considéré comme une entité fixée au cours du développement précoce et responsable de l'imposition et du maintien de la tolérance immunitaire naturelle dans les tissus lymphoïdes primaires, le thymus ou la moelle osseuse, la "tolérance centrale". Elle dépendait de processus précis qui impliquaient la suppression physique des lymphocytes capables de réactivité auto-immune. Ces idées théoriques ont été concrétisées, dans le cas de la tolérance des cellules T, par la découverte des gènes AIRE, qui codent pour une protéine régulatrice qui facilite la suppression des lymphocytes autoréactifs dans le thymus et peut-être aussi dans les tissus lymphoïdes périphériques.

Le soi immunologique représente donc tous les antigènes de l'hôte qui sont présentés dans le thymus, ou induisant autrement une absence de réponse. Cependant, ces dernières années, les distinctions entre le soi et le non-soi sont devenues floues. Car le soi immunologique peut-il inclure le microbiote intestinal, Des produits dérivés de la mort cellulaire apoptotique aberrante Aberrantes peuvent induire une auto-immunité systémique. Tandis que les auto-antigènes dérivés de tumeurs provenant de néoplasmes primaires de l'ovaire, du sein ou du poumon (qui sont également représentés dans le tissu cérébral normal) peuvent évoquer des syndromes neurologiques dévastateurs.

La nature des sites réactifs épitopes pour les anticorps et les cellules T sur les auto-antigènes est une question connexe. Sur les molécules Autoantigéniques Dans le cas de la thyroglobuline, une grosse glycoprotéine produite et stockée dans les glandes thyroïdiennes, chez les patients atteints de maladies thyroïdiennes auto-immunes réagissent à des épitopes qui diffèrent de nombreux épitopes reconnus par les individus normaux. Si l'on prend l'exemple de l'acide glutamique décarboxylase qui est un auto-antigène des îlots pancréatiques, dans les sites d'épitope identifiables par l'utilisation d'anticorps monoclonaux spécifiquement réactifs et de données cristallographiques de nombre assez limité, la plupart des sites exposés à la surface étant immunologiquement silencieux ([Fenalti et al., 2008](#)).

II.3. L'auto-immunité et les maladies auto-immunes

Au cours de la décennie écoulée depuis la publication de la quatrième édition de l'ouvrage des maladies auto-immunes en 2006, notre compréhension de la régulation homéostatique du système immunitaire adaptatif s'est considérablement développée. Ces changements ont nécessité que la plupart des chapitres sur les principes immunologiques sous-jacents réécrits en profondeur

de Certains sujets sont entièrement nouveaux. Par exemple, nous reconnaissons maintenant une population de grands lymphocytes qui portent les marqueurs de signature des cellules NK, mais qui produisent les récepteurs des cellules T d'une variabilité très limitée. Ces cellules NKT à récepteurs invariables, comme d'autres systèmes cellulaires de la réponse immunitaire, sont de plus en plus sous-classifiable pour Une meilleure compréhension des voies qui transportent les signaux de la liaison des récepteurs spécifiques à l'antigène pour induire des changements des modifications nucléaires a commencé à expliquer la concomitance des événements qui conduit à une réponse auto-immune croissante.

Le rôle des modifications épigénétiques (héréditaires ou non) dans le processus immunitaire continue d'apporter de nouvelles connaissances sur le fonctionnement du système immunitaire, notamment comme les substances présentes dans l'environnement peuvent en fait Conduire à un dérèglement immunitaire et à une maladie auto-immune. La distinction en tant que l'auto-immunité et la conséquence quotidienne d'une diversification clonale continue et la maladie auto-immune a un résultat pathologique exceptionnel. a été considérablement améliorée par l'étude des diverses nuances de la présentation des antigènes par différents sous-types de cellules dendritiques et de macrophages .

L'étude des mécanismes effecteurs dépendant des cellules infiltrantes et de leurs produits fournissent des indices sur les Thérapies biologiques potentielles. Le site progressif de l'auto-immunité vers la maladie auto-immune suit également l'accumulation fortuite d'allèles génétiques particuliers, dont beaucoup contribuent au maintien de l'homéostasie immunologique au jour le jour. La coïncidence de La coïncidence de ces traits génétiques conduit à un large spectre de susceptibilité aux maladies auto-immunes. Cependant, une meilleure connaissance de ces caractéristiques génétiques, combinée à des alertes précoces fonctionnelles, tels que l'apparition d'auto-anticorps multiples et la présence de cytokines clés ou d'autres médiateurs dans le sang ([Rose & Mackay, 2014](#)).

Les principales maladies auto-immunes aggravé ou induite par L'IFR-x sont : Thyroïdites, Lupus érythémateux disséminé, Syndrome des anti phospholipides, Hépatites auto-immunes, Syndrome de Gougerot-Sjögren, Polyarthrite rhumatoïde, Polymyosite, Sclérose en plaque, Diabète, Gastrite, auto-immune, Myasthénie, Polyradiculonévrite ([Bonnotte, 2004](#))

II.3.1. Induction de l'auto-immunité

Des preuves substantielles montrent que l'induction de l'auto-immunité chez l'homme dépend d'une combinaison de facteurs héréditaires et non héréditaires. L'idée d'une prédisposition génétique à la maladie auto-immune a d'abord été suggérée par des rapports cliniques affirmant

Que les patients décrivaient souvent des antécédents familiaux de la même maladie auto-immune ou d'une maladie apparentée. Par exemple, les cliniciens ont remarqué que les patients atteints de la maladie de Graves et de la thyroïdite de Hashimoto pouvaient avoir des antécédents familiaux de l'une ou l'autre de ces maladies. De plus, même les membres de la famille qui ne développent pas de maladie cliniquement apparente ont une forte probabilité de développer les auto-anticorps thyroïdiens caractéristiques. On observe également une fréquence plus élevée que prévue d'autres auto-anticorps dirigés contre la muqueuse gastrique, les cellules bêta du pancréas et le cortex surrénalien. La probabilité de développer ces auto-anticorps est directement liée au partage des haplotypes HLA avec des membres de la famille atteints de la maladie ([Mackay, 2000](#)).

La probabilité est encore plus grande si deux haplotypes plutôt qu'un seul haplotype. Il est de plus en plus évident que l'haplotype HLA est le meilleur prédicteur disponible pour le développement d'une maladie auto-immune. Cette preuve clinique est grandement renforcée par des études impliquées sur des animaux, y compris notre première démonstration chez les souris et les poulets que la susceptibilité à la thyroïdite induite expérimentalement ou à la thyroïdite spontanée est associée au CMH ([Silverman & Rose, 1974](#))

Il est également largement reconnu que des gènes extérieurs au CMH contribuent au risque de maladie auto-immune. Des études sur le diabète sucré de type 1, ou son modèle animal la souris NOD, ont révélé un certain nombre de loci non CMH. Jusqu'à présent, peu d'informations sont disponibles sur la fonction de ces gènes non-MHC. Des recherches récentes se sont concentrées sur les signaux régulateurs et il existe de nombreuses preuves que CTLA-4, qui émet un signal de régulation négative, influe sur la susceptibilité à certaines endocrinopathies auto-immunes, comme le diabète et la thyroïdite. Le risque de développer une maladie auto-immune est proportionnel au nombre de gènes qui affectent la réponse immunitaire ainsi qu'aux gènes qui augmentent la vulnérabilité de l'organisme cible ([Tomer, 2001](#)).

Le rôle du CMH dans la susceptibilité aux maladies auto-immunes a été étudié dans plusieurs modèles expérimentaux. L'expression du CMH de classe II (présent sur cellules présentatrices d'antigènes) occupe une place prépondérante dans l'induction de l'auto-immunité en raison de son rôle dans la présentation de déterminants antigéniques particuliers aux cellules de l'organisme T CD4+. Ces épitopes liés fermement au sillon du CMH sont susceptibles de présenter la réponse immunitaire la plus vigoureuse lorsqu'ils sont reconnus par le TCR correspondant. Dans quelques cas, l'haplotype du CMH peut être associé à une diminution de l'auto-immunité, probablement en raison d'un signal de régulation négative. Dans quelques cas, il a été possible de montrer que les haplotypes du CMH de classe I (présents sur toutes les cellules nucléées) affectent

également l'auto-immunité, peut-être en déterminant la réponse des lymphocytes T cytotoxiques aux antigènes de surface de la cellule cible ([Klein & Sato, 2000](#))

Dans les rares cas où cette question a été examinée de manière critique, l'hérédité ne représente pas plus d'un tiers du risque de développer une maladie auto-immune d'un tiers de jumeaux monozygotes génétiquement identiques, par rapport. Cette estimation est fondée sur des études par rapport à des paires dizygotiques non identiques pour lesquelles le taux de concordance d'environ 2 à 7 % se rapproche de celui des autres frères et sœurs. Les facteurs non hérités expliquent donc le risque restant d'environ 70 % de développer une maladie auto-immune. Une partie de ce risque peut être basée sur le caractère aléatoire du système immunitaire lui-même. Comme nous l'avons déjà mentionné, la diversité nécessaire des sites de liaison sur les lymphocytes entraîne un certain nombre de processus stochastiques post-germinaux, tels que la variabilité du gène variable (VDJ), la recombinaison et la jonction. Ainsi, même les vrais jumeaux n'ont pas un système immunitaire identique. Cette variabilité peut contribuer aux taux de concordance relativement faibles entre les vrais jumeaux.

Au-delà des facteurs stochastiques affectant la réponse immunitaire, il est très probable que des facteurs environnementaux externes influencent l'induction de l'auto-immunité. Les agents externes les mieux caractérisés sont certains médicaments associés aux maladies auto-immunes. La procainamide et l'hydralazine, par exemple, peuvent induire un trouble de type lupus chez certains patients. La pénicillamine a été associée à la myasthénie grave et à d'autres maladies auto-immunes, et la -méthyldopa est connue pour provoquer une forme d'anémie hémolytique. Dans ces cas, le lien de causalité l'association causale du médicament avec la réponse auto-immune est renforcée par le fait que l'arrêt de l'administration du médicament entraîne la rémission de la maladie et que la réadministration peut conduire à une réaction auto-immune. Ce niveau de preuve n'est pas disponible pour la plupart des autres environnements associés aux maladies auto-immunes. Et d'autres maladies auto-immunes à une infection antérieure. En général, cependant, il semble que l'infection survienne bien avant l'apparition de la maladie auto-immune, ce qui rend difficile l'isolement d'un agent causal particulier d'une maladie donnée.

Il peut qu'aucun organisme unique ne soit responsable d'un grand nombre de ces maladies. Mais plutôt que plusieurs organismes différents peuvent donner naissance à une pathologie commune, tout comme divers micro-organismes peuvent causer une myocardite ([Simmonds & Gough, 2004](#)).

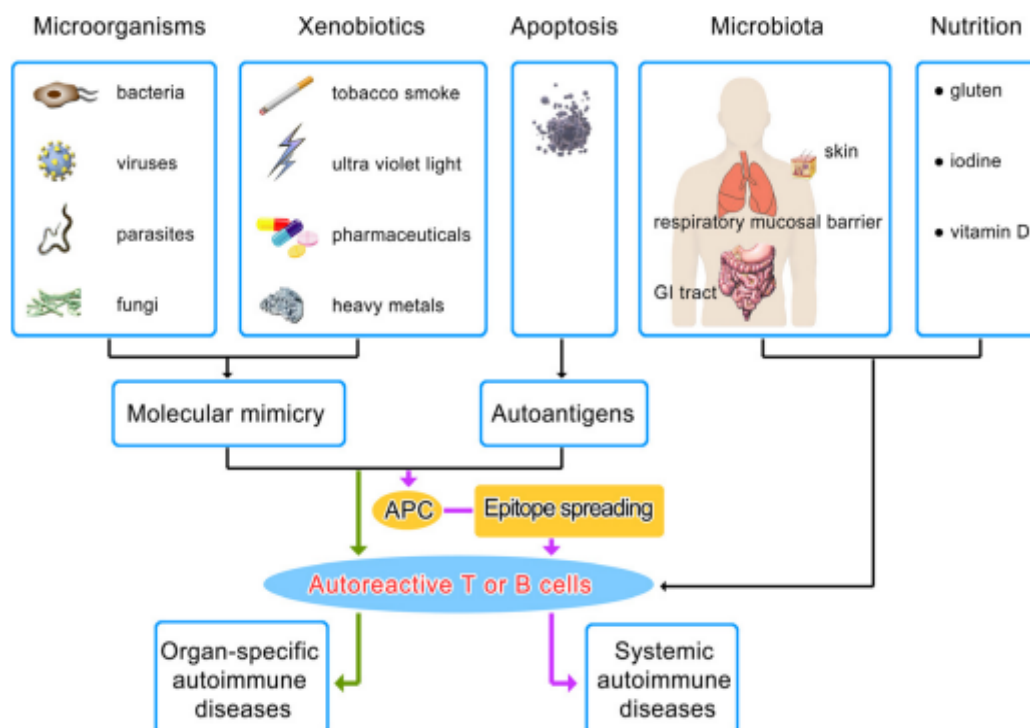


Figure II.3 : Facteurs environnementaux dans l'auto-immunité (Wang et al., 2015).

II.3.2. Mécanisme pathogénique de maladie auto-immune

L'auto-immunité est un phénomène commun. Des auto-anticorps naturels et des cellules T autoréactives sont présents chez tous les individus normaux. Par conséquent, proportionnellement, la maladie auto-immune est la conséquence relativement rare d'une réaction auto-immune car un certain nombre de dispositifs sont en place pour prévenir ou détourner les dangers des réactions auto-immunes. Pour qu'une maladie auto-immune se produise, l'antigène responsable doit être présenté sous une forme accessible à un système immunitaire compétent situés à la surface cellulaire, agents pathogènes sont généralement des anticorps circulants, en particulier les classes d'anticorps qui sont capables d'activer la cascade du complément, de coopérer avec les cellules NK ou de renforcer la phagocytose. Dans certaines formes d'anémie hémolytique, les auto-anticorps dirigés contre les antigènes de surface des globules rouges peuvent donc induire soit la lyse, soit la phagocytose des globules rouges. Dans le cas de Dans les cytopénies, les plaquettes et les leucocytes peuvent aussi être par des auto-anticorps réagissent avec les récepteurs de la surface cellulaire. Il s'agit notamment des anticorps d'acétylcholine qui bloquent la transmission au niveau de la jonction neuromusculaire et les auto-anticorps dirigés contre le récepteur de la thyrotropine qui renforcent ou bloquent la stimulation des cellules thyroïdiennes. Les anticorps dirigés contre des enzymes intracellulaires, telles que les déshydrogénases et les transférases, ont été de plus en plus impliqués dans les réactions auto-immunes. Telles que la cirrhose biliaire primaire et la

myocardite auto-immune Dans certains cas, il est suggéré que les anticorps peuvent effectivement pénétrer dans les cellules vivantes et produire des lésions, un concept qui est tout à fait en désaccord avec l'enseignement traditionnel de l'immunologie dit que Les constituants intracellulaires, tels que les antigènes nucléaires, sont libérés lorsque les cellules meurent. Et peuvent alors interagir avec les auto-anticorps correspondants pour former des complexes immuns, comme ceux observés dans le lupus et les constituants internes peuvent remonter à la surface de la cellule pendant l'apoptose ([Steinman & Nussenzweig, 2002](#)).

Dans la plupart des autres maladies auto-immunes, les anticorps ne semblent pas jouer un rôle pathogène primaire. Au contraire, les cellules T cytotoxiques ou leurs produits sont responsables de la lésion tissulaire initiales.

Le diabète de type 1 et la sclérose en plaques sont généralement cités comme des exemples classiques dans lesquels la pathologie est due à l'immunité médiée par les lymphocytes T, en particulier comme un Matériel protégé par des droits d'auteur, Associé avec. Le mécanisme réel de dommages peut être attribué à l'attaque directe des cellules T cytotoxiques ou aux effets indirects des cytokines cytotoxiques, prostaglandines, des intermédiaires réactifs de l'oxygène ou des intermédiaires réactifs de l'azote produits et libérés par les cellules T ou les macrophages. Même dans ces maladies, les auto-anticorps peuvent contribuer secondairement à l'attaque initiale par les cellules cytotoxiques. La réponse, des effecteurs de l'immunité innée peuvent être impliqués dans la pathogenèse des troubles auto-immuns. L'attention s'est récemment portée sur l'importance de certaines cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-1 et le facteur de nécrose tumorale-alpha (TNF-), car les agents qui bloquent ces cytokines peuvent avoir un effet sur les maladies auto-immunes. Car les agents qui bloquent ces cytokines précoces présentent un bénéfice clinique dans le traitement des patients atteints de certaines maladies auto-immunes. Fas et ligand membres de la famille du TNF et des récepteurs du TNF, pourraient l'apoptose observée dans de nombreuses maladies auto-immunes ([Pinkoski & Green, 2000](#)).

Chapitre III

Relation entre la vitamine D et les maladies autoimmunes

Chapitre III. Relation entre la vitamine D et les maladies autoimmunes

III.1. Vitamine D et le système immunitaire inné

Les monocytes et les macrophages sont des membres cruciaux du compartiment de l'immunité innée., qui font preuve d'une grande capacité à détecter les modèles moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMP) de divers agents infectieux au moyen de récepteurs de reconnaissance des motifs, tels que les récepteurs Toll-like (TLR), et constituent ainsi une défense de première ligne contre les dangereux envahisseurs microbiens. Dans ce contexte, la 1,25(OH)2D3 a été reconnue comme un médiateur important des réponses immunitaires innées., en renforçant les propriétés antimicrobiennes des cellules immunitaires telles que les monocytes et les macrophages ([Baeke et al., 2010](#)).

Depuis le 19^{ème} siècle, la 1,25(OH)2D3 est connue pour induire une activité antimycobactérienne dans les monocytes et les macrophages humains et divers mécanismes sont susceptibles de sous-tendre ces actions. Par exemple, il a été démontré que la 1,25(OH)2D3 exerce des effets prodifférenciateurs sur les monocytes et les lignées cellulaires dérivées des monocytes, car ces cellules acquièrent les caractéristiques phénotypiques des macrophages lorsqu'elles sont exposées à l'hormone. En outre, la 1,25(OH)2D3 augmente la capacité chimiotactique et phagocytaire des macrophages. Plus récemment, il a été démontré que les actions antimicrobiennes de la 1,25(OH)2D3 sont médiées par le VDR et associées à des facteurs de risque. à la régulation positive du gène de la cathélicidine hCAP-18. L'ajout du peptide actif, qui est clivé à partir de la cathélicidine, pouvait contrer spécifiquement la croissance en culture. Il est important de noter que l'activation TLR des monocytes et des macrophages (mais pas des DC) entraîne une VDR qui entraîne l'induction du peptide antimicrobien cathélicidine (CAMP) et la destruction de *Mycobacterium tuberculosis* ([Martineau et al., 2007](#)).

Le lien entre l'activité antimicrobienne déclenchée par la vitamine D dans les monocytes/macrophages et la cathélicidine a été confirmé en utilisant l'inhibition par siRNA de la production de la protéine CAMP induite par la 1,25(OH)2D3, qui a entraîné une augmentation de la croissance des mycobactéries. Outre CAMP également le gène codant pour le peptide antimicrobien, la défensine b2, a été identifiée comme une cible directe de la 1,25(OH)2D3. L'exposition à la 1,25(OH)2D3 entraîne une forte induction de ces peptides, ce qui conduit directement à l'apparition d'une maladie à une activité antimicrobienne dans différents types de cellules, notamment cellules myéloïdes, les kératinocytes, les neutrophiles et les cellules épithéliales bronchiques. A l'heure actuelle, il a été démontré que le 1,25(OH)2D3 est un inducteur direct et robuste de l'expression du gène codant pour le NOD2/CARD15/IBD1 dans des cellules

d'origine monocytaire et épithéliale . Ce récepteur de reconnaissance détecte le muramyl dipeptide (MDP), un produit de dégradation lysosomale du peptidoglycane bactérien commun aux bactéries Gram-négatives et Gram-positives. L'activation de NOD2 induite par le MDP stimule le facteur de transcription NF- κ B., qui induit l'expression du gène de la défensine b2.

D'autres voies de signalisation ont également été proposées pour participer aux activités de la 1,25(OH) $_2$ D $_3$. Par exemple, la phosphatidylinositol 3-kinase a été trouvée pour réguler l'activité antimycobactérienne de la 1,25(OH) $_2$ D $_3$ en augmentant la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans les monocytes et les macrophages. La régulation de l'oxyde nitrique synthase (iNOS) contribue potentiellement aux effets antimicrobiens de la 1,25(OH) $_2$ D $_3$, mais des données contradictoires ont été rapportées ici, allant d'une induction de l'expression de l'iNOS par la 1,25(OH) $_2$ D $_3$ dans une lignée cellulaire de type macrophage humain, tandis que d'autres ont documenté des actions inhibitrices de la 1,25(OH) $_2$ D $_3$ sur cette enzyme ([Wang et al., 2010](#)).

De manière importante des chercheurs ont récemment démontré la capacité de la vitamine D à induire une autophagie et de médier la colocalisation de *Mycobacterium tuberculosis* et de peptides antimicrobiens dans les autophagolysosomes, facilitant ainsi la destruction de ces bactéries. Est frappant de constater que la 1,25(OH) $_2$ D $_3$ favorise les activités antimicrobiennes des cellules antimicrobiennes des cellules myéloïdes, cette hormone inhibe également l'expression de TLR2 et de TLR4. L'expression de TLR2 et de TLR4 sur les monocytes, induisant ainsi un état d'hyporéactivité aux PAMPs. Cet effet, qui est le plus important après 72 heures, a été suggéré comme un mécanisme de rétroaction négative. Il est intéressant de noter que la 1,25(OH) $_2$ D $_3$ a également été signalé comme atténuant l'expression de la matrice métalloproductrice induite par *Mycobacterium tuberculosis*, l'expression des métalloprotéinases matricielles (MMP), telles que MMP-7, MMP-9 et MMP-10, par les cellules mononucléaires du sang périphérique, tout en induisant la sécrétion de l'IL-10 et de la PGE $_2$. Ces résultats représentent un nouveau rôle immunomodulateur de la 1,25(OH) $_2$ D $_3$ dans l'infection de *Mycobacterium tuberculosis* ([Coussens et al., 2009](#)).

III.2. Vitamine D et le système immunitaire adaptatives

Les APC professionnels qui capturent, et présentent les antigènes aux lymphocytes T, ont reconnues comme des cibles centrales de la 1,25(OH) $_2$ D $_3$. Au cours de la différenciation des CD, ces CPA régulent à la baisse le marqueur monocytique CD14 tout en régulant à la hausse le marqueur. L'ajout de 1,25(OH) $_2$ D $_3$ a complètement inhibé la différenciation des compléments des CD1a+, tout en maintenant l'expression CD14 Des marqueurs monocytaires.

De plus, l'activation des voies de signalisation VDR inhibe également la maturation des DC, comme le montre la diminution des marqueurs des DC, du CMH de classe II, des molécules de co-stimulation (CD40, CD80 et CD86) et d'autres marqueurs de surface induits par la maturation par ex. d'autres marqueurs de surface induits par la maturation (par exemple, CD83). Il est intéressant de noter que la 1,25(OH)₂D₃ peut jouer un rôle important dans la fixation et la capture des antigènes étrangers par les DC au moment de l'initiation de la réponse immunitaire.

Des antigènes étrangers au début de la réponse immunitaire, régulés à la hausse l'expression du récepteur de mannose et, une molécule impliquée dans l'absorption des antigènes, ce qui est corrélé avec une capacité d'endocytose accrue ([Baeke et al., 2007](#)). En outre, la 1,25(OH)₂D₃ module également l'expression de cytokines et de chimiokines dérivées des DC, en inhibant la production d'IL-12 et IL-23 (connues comme étant des cytokines majeures conduisant la différenciation Th1- et Th17 respectivement), et en augmentant la libération de l'IL-10 (une cytokine qui exerce un des activités anti-inflammatoires à large spectre) et de la chimiokine MIP-3a (également connue sous le nom de CCL22, une chimiokine

Impliquée dans le recrutement des cellules T régulatrices T (Tregs) exprimant CCR4). Pour les DC, les capacités de présentation de l'antigène et de stimulation des lymphocytes T sont les mêmes que celles des monocytes/macrophages. Sont réduites lors de l'exposition à la 1,25(OH)₂D₃, comme le démontre de surface réduite du CMH-II et des molécules costimulatrices telles que, CD40, CD80 et CD86. De plus, la 1,25(OH)₂D₃ inhibe l'expression de cytokines inflammatoires dans les monocytes, notamment IL-1, IL-6, TNF-α, IL-8 et IL 12 ([Almerighi et al., 2009](#)).

De manière intéressante, les chercheurs ont observé des différences significatives dans les profils protéiques des DCs exposés à un VDR agoniste, montrant des altérations majeures dans trois groupes de protéines spécifiques, y compris les protéines impliquées dans la biosynthèse/protéolyse, le métabolisme et la structure du cytosquelette. De telles altérations des protéines du cytosquelette peuvent non seulement contribuer à l'altération des capacités de trafic modifiées des DCs modulées par la 1,25(OH)₂D₃ vers les chimiokines inflammatoires et de localisation des ganglions lymphatiques, mais peuvent également affecter la formation des contacts entre cellules DC et cellules T. Compte tenu de leur position à l'interface de l'immunité innée et adaptative, leurs principales fonctions étant la présentation des antigènes et l'activation des lymphocytes T. Comme leurs principales fonctions, la modulation des CD par la 1,25(OH)₂D₃ a en effet un impact majeur sur l'issue du processus d'activation des cellules T. Les DCs modulées par la 1,25(OH)₂D₃ ont une capacité réduite à déclencher la prolifération des lymphocytes T ([Bikle, 2009](#)).

De plus, la modulation des cytokines dérivées des CDC par la 1,25(OH)₂D₃ modifie l'équilibre Th, en limitant les réponses inflammatoires Th1 et Th17, tout en orientant la réponse des cellules T vers un phénotype Th2. Il est important de noter que l'expression réduite des molécules co-stimulatrices et la capacité des DC à produire de l'IL-10 sont reconnues comme des caractéristiques tolérogènes, permettant à la 1,25(OH)₂D₃ de favoriser le développement de Tregs à capacité suppressive. En effet, la capacité des VDR pour augmenter l'induction des Tregs in vitro a été observée par différents groupes. En outre, il a été démontré que les VDR-agonistes ont une capacité de suppression des TrèS. Fait important, alors que les immatures sont considérées comme étant tolérogènes, une autre analyse montre que l'induction médiée par la 1,25(OH)₂D₃ de DCs ayant des capacités d'induction de la régulation autonome d'un ensemble de gènes indépendamment de ses effets sur la différenciation et la maturation des DCs par la 1,25(OH)₂D₃ a clairement un impact majeur sur les réponses immunitaires adaptatives, comme le démontre par sa capacité à réguler les réponses des lymphocytes T (Penna et al., 2005).

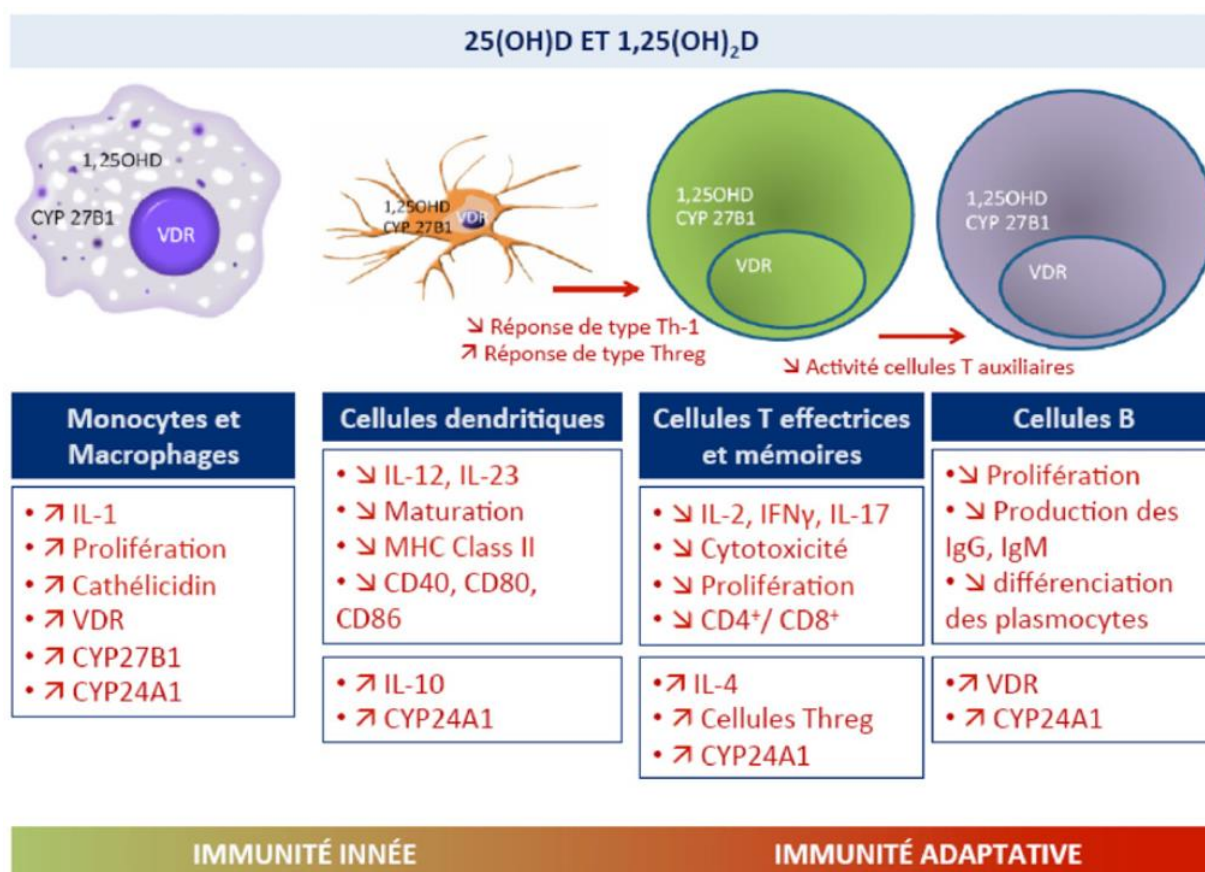


Figure III.1 : Rôle immunomodulateur de la vitamine D (Lang et al., 2013).

Tableau III-1 : Effet de la 1,25OHD₃ sur les cellules du système immunitaires ([Guillot et al., 2010](#)).

Cell	Effects of 1,25(OH) ₂ D ₃
Dendritic cells	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Decreased proliferation ↓ Decreased differentiation ↓ survival ↓ maturation ↓ Decreases in CD40, CD80, CD86, MHC-2: ↓ decreased T-cell stimulation ↓ Decreased IL-12; Th1 response inhibition indirect ↑ Increased IL-10 and Fox-P3: Treg induction ↓ Th17 cell induction
Macrophages	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Decreases in IL-6 and IL-23: decreased Th17 response ↓ Decreases in TNF and IL-1 ↓ Decreased MHC-2: ↓ decreased antigen presentation ↑ Increases in cathelicidin, phagocytosis, hemotaxis ↑ Stimulation of response to infection ↓ Decreases in TLRs 9/4/2
T cells	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Increased transcription of IL-5 ± IL-4 in T cells: ↑ Stimulation of Th2 response ↓ Decreased Th1 cell proliferation (direct), decreases in IL-2 and IFNγ (RNA and proteins): decreased Th1 response ↑ Increase in IL-10-producing Tr1 cells ↓ Decreased Th17 differentiation and IL-17 production Homing
B cells	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Decreased cytotoxicity of CD8 T cells ↓ Decreased proliferation ↓ Decreased differentiation to plasma cells ↓ Decreased immunoglobulin production

III.3. Vitamine D et maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes sont caractérisées par une perte de l'homéostasie immunitaire qui entraîne une reconnaissance corrompue des auto-antigènes, suivie de la destruction des tissus de l'organisme par des cellules immunitaires autoréactives. Une combinaison de prédispositions génétiques, de facteurs de risque épidémiologiques et de facteurs environnementaux contribue au développement des maladies auto-immunes. Un facteur important peut être la disponibilité de niveaux suffisants de vitamine D car diverses études épidémiologiques suggèrent des associations entre la carence en vitamine D et une incidence plus élevée de maladies auto-immunes, telles que le T1D, la SEP, le lupus érythémateux systémique (LES), la polyarthrite rhumatoïde (PR) et les maladies inflammatoires de l'intestin (MII) ([Moroni et al., 2012](#)).

III.3.1. Mécanisme impliqué dans la régulation des réponses auto- immunes par VDR

Les agonistes des récepteurs de la vitamine VDR peuvent moduler la réponse inflammatoire par plusieurs mécanismes dans les organes lymphoïdes secondaires et dans les tissus ciblés par une attaque immunitaire.

Dans les organes lymphoïdes secondaires, ainsi que dans les tissus cibles d'une attaque auto-immune, les agonistes du VDR inhibent la production d'IL-12 et d'IL-23 et régulent à la baisse l'expression de molécules (CD40, CD80, CD86) par les M-DCs, alors que la production d'IL-10 et l'expression d'ILT3(immunoglobulin-like transcript 3) sont régulées à la hausse. La modulation des M-DC par des agonistes de la VDR inhibe le développement des cellules TH1 et TH17 tout en induisant des cellules TREG CD4+CD25+Foxp3+ et, dans certaines conditions, des cellules TH2. Les agonistes du VDR peuvent également inhiber la migration des cellules TH1 et réguler à la hausse la production de CCL22 par les M-DC, ce qui favorise le recrutement des cellules TREG CD4+CD25+. Et des cellules TH2.

En outre, les agonistes de la VDR exercent des effets directs sur les cellules T en inhibant la production d'IL-2 et d'IFN- γ (interféron γ) et sur les cellules B par l'induction de l'apoptose, l'inhibition de la prolifération, la génération de B à mémoire, la différenciation des plasmocytes et la production d'immunoglobulines. Dans les tissus cibles, les cellules pathogènes, qui peuvent endommager les cellules cibles directement ou par l'induction de CTL (cellule T cytotoxique) et de macrophages activés. Le nombre de cellules TH1 pathogènes, qui peuvent endommager les cellules cibles directement ou par l'induction de CTL et de macrophages activés, est réduit grâce à l'inhibition de la production de chimiokines pro-inflammatoires par les cellules du tissu cible, et leur activité est inhibée par les cellules TREG CD4+CD25+ et par les cellules TH2 induites par les agonistes du VDR. La production d'IL-17 par les cellules TH17 est également inhibée. Dans les macrophages, d'importantes molécules inflammatoires importantes telles que COX-2 (cyclo-oxygénase 2) et iNOS (inducible nitric oxide synthase) sont inhibées par les agonistes du VDR, ce qui entraîne une diminution de la production de NO (oxyde nitrique) et de PGE2(prostaglandine E2). Les macrophages, ainsi que les CD, les cellules T et les cellules B, peuvent synthétiser la 1,25(OH)2D3, qui contribue à la régulation des réponses immunitaires locales. Les flèches émoussées indiquent une inhibition et les flèches brisées indiquent une cytotoxicité([Adorini & Penna, 2008](#)).

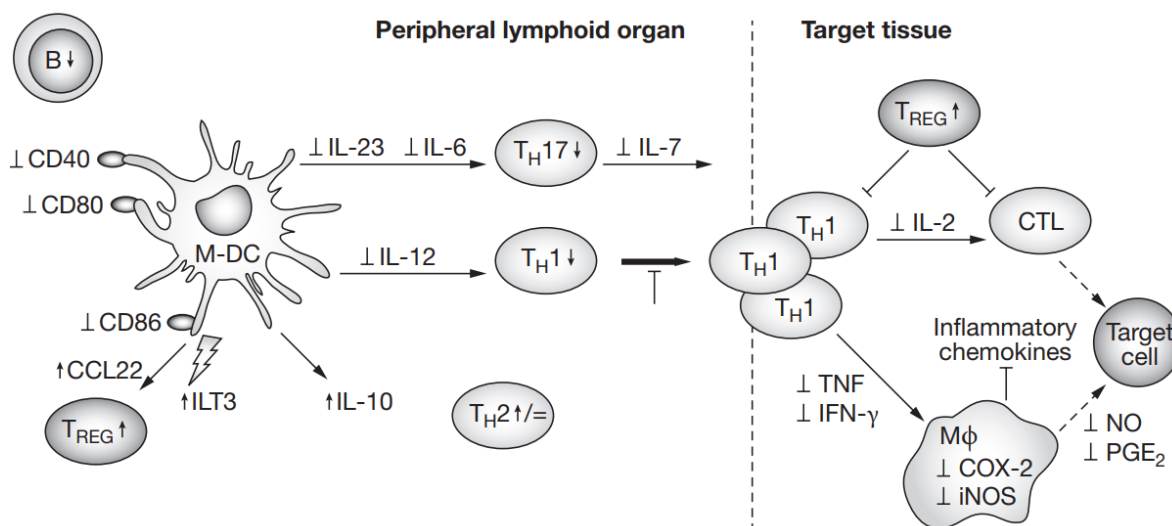


Figure III.2 : Mécanisme impliqué dans la régulation des réponses auto-immunes par les antagonistes de VDR ([Adorini & Penna, 2008](#)).

III.3.2. Polyarthrite Rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie à médiation immunitaire, principalement dirigée par les cellules Th1. Les traits caractéristiques de la maladie sont l'arthrite érosive et la destruction des articulations, qui entraînent un handicap grave et une mortalité accrue.

Dans divers modèles animaux de PR, comme la CIA chez la souris, l'effet modificateur de la maladie des ligands VDR a été largement étudié. Avec un traitement à la vitamine 1,25(OH)2D3 dans la phase précoce, l'arthrite induite par le collagène a été induite par le collagène pouvait être prévenue dans une certaine mesure. Avec l'administration de 1,25(OH)2D3 la progression de l'arthrite a diminué par rapport aux animaux témoins non traités. Le ligand VDR était capable de prévenir et d'atténuer les symptômes de l'ICA sans provoquer d'hypercalcémie. Les symptômes de l'ICA sans provoquer d'hypercalcémie. Ces données obtenues à partir de modèles animaux montrent que le Ligand VDR ainsi que d'autres facteurs peuvent contrôler le développement du PR([Cantorna et al., 1998](#)).

III.3.3. Maladie inflammatoire de l'intestin

Les maladies inflammatoires de l'intestin sont des maladies chroniques récurrentes à médiation immunitaire. Dont les deux principaux sous-types sont la colite ulcéreuse et la maladie de Cohn. En Outre le bagage génétique, et les facteurs environnementaux jouent un rôle pathogène dans le développement et la maladie, comme la vitamine D.

Dans les MICI, de faibles taux de vitamine D ont été décrits dans la population nord-américaine et nord-européenne, et ils sont également fréquents dans d'autres entités auto-immunes, comme le diabète de type I et la sclérose en LA SEP.

Le contrôle de l'apport en vitamine D est important, car seuls quelques plats ont une teneur en vitamine D suffisante. De plus, la malabsorption et la malnutrition sont fréquentes. Dans les modèles animaux de MICI dans le tractus gastro-intestinal, on peut se trouver des cellules Th1 qui sécrètent des cytokines de type Th1, telles que l'IFN- γ , comme c'est le cas dans les MICI humaines. Les MICI peuvent apparaître spontanément chez les souris knock out (KO) IL-10.

Les souris KO IL-10 présentent une entérocolite dès l'âge de 5 à 8 semaines., tandis que 30 % des souris meurent en raison d'une anémie sévère et d'une perte de poids. L'entérocolite chez les souris KO IL-10 est due à une réponse immunitaire non contrôlée incontrôlée contre la microflore conventionnelle. La maladie ne se développe pas et dans un environnement spécifique sans pathogènes, l'évolution de la maladie est plus douce.

Les souris IL-10 KO présentent une carence en vitamine D. Cette carence, entraîne une diarrhée rapide, une malnutrition et augmente la mortalité. La vitamine 1,25(OH) $_2$ D $_3$ prévient dans une certaine mesure les symptômes des MICI et un traitement de deux semaines a réduit la progression et les symptômes de la maladie. Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, les taux sériques d'IL-10 sont diminués. Et ces patients répondent bien au traitement par traitement par l'IL-10. Il est intéressant de noter que les ligands de VDR empêchent la prolifération des cellules épithéliales rectales et des cellules T chez les patients atteints de colite active, ce qui suggère que le traitement par la vitamine D pourrait être bénéfique dans cette maladie([Cantorna, 2000](#)).

III.3.4. Lupus érythémateux disséminé

Le lupus érythémateux systémique est une maladie auto-immune systémique médiée par les anticorps dépendante des cellules T. Chez les souris MRL/l développant spontanément des symptômes semblables au LED et des syndromes mimant le LED humain. Le ligand VDR 22-oxa-1,25(OH) $_2$ D $_3$ prolonge la durée de vie des souris MRL/l, la protéinurie diminue, la gravité de l'artérite rénale, la formation de granulomes et l'arthrite des articulations du genou sont quelque peu réduites.

Des résultats similaires ont été trouvés après l'administration de la vitamine 1,25(OH) $_2$ D $_3$. Symptômes cutanés, l'alopecie, la nécrose et la cicatrisation ont pu être évités avec traitement par la vitamine 1,25(OH) $_2$ D $_3$.

Ces résultats suggèrent que le ligand VDR pourrait être bénéfique dans le traitement du LED humain. Le ligand VDR diminue la sécrétion d'IgG, la prolifération cellulaire, l'activation des cellules B polyclonales et la production d'anti-ds-DNS. Tandis qu'une augmentation de la tendance apoptotique a été décrite dans les lymphocytes B.

Contrairement à cela, chez les souris (NZBxW) F1, la vitamine 1,25(OH)₂D₃ a aggravé la maladie, ce qui explique que la lumière soit un facteur provoquant dans le développement du LED. Chez les souris MRL/l, recevant un traitement à la vitamine 1,25(OH)₂D₃ avec des niveaux normaux de calcium / élevés ont amélioré la maladie. / Chez 123 patients atteints de LED récemment diagnostiqués, le taux sérique de 25- hydroxyvitamine D (25(OH)D) étaient significativement réduits par rapport à ceux des personnes en bonne santé ([Vaisberg et al., 2000](#)).

III.3.5. Diabète de type 1

Les souris diabétiques non obèses développent spontanément le type I de diabète sucré. Il existe de nombreux mécanismes effecteurs, qui conduisent à la destruction des cellules, notamment les lymphocytes CD8⁺ et les macrophages qui régulent la différenciation des cellules Th1 dépendante de l'IL-12. L'activation des cellules Th1 et la présence d'auto-antigènes cellulaires spécifiques soulignent le manque l'absence d'élimination des clones de cellules T autoréactives, de tolérance périphérique, une synthèse accrue d'IL-12 ou des mécanismes de suppression inappropriés.

La vitamine 1,25(OH)₂D₃ et ses analogues peuvent bloquer in vivo la production d'IL-12 et la dominance des Th1. En outre, ils augmentent le nombre de cellules T régulatrices CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ et semblent donc être bénéfiques dans la gestion du diabète sucré. La vitamine 1,25(OH)₂D₃ réduit l'insuline dans une certaine mesure, prévient le développement du diabète de type 1. Si elle est administrée à des souris NOD à partir de la troisième semaine, avant que la progression de l'infiltration mononucléaire auto-immune des cellules des îlots de Langerhans. L'administration de la vitamine 1,25(OH)₂D₃ n'a pas permis de prévenir la progression du diabète chez les souris NOD, si elle était administrée à partir de la semaine 8, moment où l'insulite s'était déjà développée.

L'incidence de la maladie a été réduite chez les souris âgées de 8 semaines traitées par la vitamine 1,25(OH)₂D₃ ou un analogue (MC 1288) en combinaison avec de la cyclosporine, mais le traitement combiné n'a jamais été totalement efficace. 1,25-dihydroxy-16,23Z-diene-26,27-hexafluoro-19-nor vitamine D₃ (Ro 26-2198), un analogue de la vitamine 1,25(OH)₂D₃ en monothérapie, a été efficace dans le traitement du diabète de type I chez les souris NOD adultes et a amélioré l'évolution de la maladie. Cet effet était dû à la grande stabilité métabolique de

l'analogue inactive l'hydroxylation C-24 et C26 et l'épimérisation en C-3, et par conséquent, il a un effet immunitaire 100 fois plus fort que celui de l'analogue.

L'épimérisation en C-3, ce qui lui confère une activité immunosuppressive 100 fois plus forte que la vitamine 1,25(OH)₂D₃ originale. La vitamine non hypercalcémique Ro 26-2198 a inhibé la sécrétion d'IL-12 et l'infiltration des cellules Th1 dans le pancréas, a augmenté le nombre de cellules FoxP3⁺ CD4⁺ CD25⁺ dans les ganglions lymphatiques du pancréas, a ralenti la progression immunologique et inhibé l'initiation clinique du diabète de type I. La protection contre le diabète sucré de type I a été signifiée par la réduction sélective des cellules Thomson dans le pancréas et dans les ganglions lymphatiques péripancréatiques sans affecter le phénotype Th2. Les souris NOD traitées au Ro-26-2198 ont vu doubler le nombre de cellules régulatrices CD4⁺ CD25⁺ FoxP3 dans les ganglions lymphatiques péripancréatiques, par rapport aux animaux témoins non traités âgés de 8 semaines ([Gregori et al., 2002](#)).

III.3.6. Encéphalite allergique expérimentale (sclérose en plaquette)

L'encéphalite allergique expérimentale est le modèle de la SEP. Dans les deux entités pathologiques, les cellules de type Th1 sont spécifiques aux antigènes de la myéline et jouent un rôle pathogène évident. La vitamine 1,25(OH)₂D₃ et ses analogues non hypercalcémiques inhibent sélectivement et efficacement le développement des cellules Th1 in vitro et dans l'organisme, des cellules Th1 in vitro et in vivo, sans affecter le phénotype Th2.

La vitamine 1,25(OH)₂D₃ et ses analogues préviennent la rechute chronique dans l'EAE, qui a été induite par le peptide MOG chez les souris Biozzi AB/H. Les analogues non hypercalcémiques non hypercalcémiques tels que le Ro 63-2023 peuvent fournir une protection à long terme contre les rechutes de l'EAE. Avec des analyses neuropathologiques, il a été identifié que le traitement chez les souris a réduit l'intensité des infiltrations inflammatoires dans les zones démyélinisées et les lésions axonales de cerveau et la moelle épinière.

La vitamine 1,25(OH)₂D₃ et ses analogues ont réprimé le développement des cellules Th1 dépendantes de l'IL-12 ce qui signifie un traitement efficace de l'EAE avec des rechutes chroniques. Des chercheurs, ont découvert que la vitamine 1,25(OH)₂D₃ et les analogues tels que Ro 63-2023 inhibent la réponse Th1, ce qui signifie que la réponse Th1 dépend de l'IL-12.

Le développement de Th1 dépendant de l'IL-12 est bloqué dans l'EAE traité. Après le traitement par la vitamine 1,25(OH)₂D₃ et les analogues.

Les taux de TGF- β 1 et d'IL-4 ont augmenté. La raison des données divergentes sur l'augmentation de l'IL-4 n'est pas claire. Le TGF- β 1 et de l'IL-4 est bénéfique dans le cas de l'EAE, bien que la principale activité du médicament soit l'inhibition des cellules Th1 encéphalitogènes.

L'IL-10 joue un rôle central dans la réponse Th1 pathogène dans l'EAE et il a été démontré que la vitamine 1,25(OH) $_2$ D $_3$ augmente la sécrétion d'IL-10 dans les CD humaines in vitro ; de plus, elle induit des cellules régulatrices sécrétant de l'IL-10. La vitamine 1,25(OH) $_2$ D $_3$ passe la barrière hémato-encéphalique, peut donc inhiber directement les APC, la microglie et les cellules T infiltrées du système nerveux central. Et encore la vitamine 1,25(OH) $_2$ D $_3$ interfère avec l'oxyde de nitrite synthase inductible dans les macrophages, et dans la microglie activée et dans les astrocytes dans l'EAE.

Et les astrocytes activés dans l'EAE, et facilite donc son amélioration. Par ailleurs, l'effet immunomodulateur du ligand VDR a lieu principalement dans le tissu lymphoïde périphérique et inhibe le développement des cellules T encéphalitogènes ([Adorini, 2001](#)).

Tableau III-2 : Rôle de la vitamine D dans les maladies auto-immunes ([Guillot et al., 2011](#)).

	Carence en vitamine D	Effet thérapeutique (supplémentation)	Modèles animaux	Effets de la supplémentation dans ces modèles
Polyarthrite rhumatoïde	Plus fréquente Prévalence de la maladie \uparrow avec latitude Corrélation avec l'activité de la maladie (DAS 28 et CRP)	Douleur CRP	Arthrite au collagène (souris)	Prévention Diminution arthrites
Lupus	Plus fréquente Corrélation avec l'activité de la maladie (SLEDAI)		Souris MRL/lpr	Augmentation survie Baisse protéinurie
Diabète de type 1	Plus fréquente	Prévention	Souris NOD	Bloque la progression
Sclérose en plaques	Prévalence de la maladie \uparrow avec latitude Corrélation avec le risque de survenue	Prévention \downarrow fréquence des poussées	EAE (souris)	Préventif et thérapeutique IL-10 dépendant
Entéropathies inflammatoires	Plus fréquente Prévalence de la maladie \uparrow avec latitude Fréquence des rechutes	\downarrow fréquence rechutes	Souris IL-10 KO	Prévention Augmentation poids et survie Efficacité augmentée avec du calcium

III.3.7. Vitamine D et maladies auto-immunes de la thyroïde

La vitamine D joue également un rôle central dans les maladies thyroïdiennes auto-immunes (MTAI). Des expériences sur des modèles animaux ont démontré que la carence en vitamine D modulait l'hyperthyroïdie de Graves induite chez les souris BALB/c et que la supplémentation en vitamine D, en plus de la cyclosporine empêchait efficacement l'induction de la thyroïdite auto-immune expérimentale. De plus, une grave carence en vitamine D a été mise en évidence démontré chez les patients atteints de thyroïdite de Hashimoto (HT) et de la maladie de

Graves (GD). La durée de l'HT était corrélée à la sévérité du déficit en 25(OH)D, ce qui a entraîné une augmentation du volume de la thyroïde et des niveaux d'anticorps antithyroïdiens.

Chez les patientes présentant une nouvellement apparues, les niveaux de sérum 25(OH)D étaient significativement plus bas que chez les sujets témoins, avec une corrélation directe entre la carence en vitamine D et l'augmentation du volume de la thyroïde. Une autre condition dans laquelle la vitamine D est susceptible d'être impliquée est l'issue défavorable de la grossesse sont défiances et liée à l'infertilité et à la perte de la grasse qui sent les conséquences de nombreuse thyroïde auto-immunes ([Mazokopakis & Kotsiris, 2014](#)).

III.3.8. Vitiligo

Le vitiligo vulgaire est un trouble pigmentaire caractérisé par la perte de mélanocytes fonctionnels de mélanocytes fonctionnels dans l'épiderme. Plusieurs causes possibles du vitiligo ont été proposées, notamment des facteurs immunologiques, génétiques, de stress, neuronaux et biochimiques. La pathogenèse auto-immune semble la plus probable et l'association du vitiligo avec des maladies auto-immunes telles que la thyroïdite de Hashimoto, la maladie de Graves, le diabète de type 1 et la maladie d'Addison est fréquente.

La nature auto-immune du vitiligo se caractérise par la présence d'auto-anticorps anti-mélanocytes, d'une infiltration cutanée par des lymphocytes T CD4 β et CD8 β , et une surexpression des profils de cytokines de type 1. La vitamine D régule le métabolisme osseux, et contrôle la prolifération et la différenciation cellulaires, et peut exercer une influence sur la qualité de vie. Bien que le rôle principal de la vitamine D soit dans le métabolisme du calcium pour la santé des os, la vitamine D joue un rôle dans la régulation et la différenciation des cellules du système immunitaire, directement et indirectement.

De plus, un faible taux de vitamine D a été associé à un risque accru de maladies auto-immunes à Médiation Th1. IL existe plusieurs options médicales disponible pour le traitement du vitiligo et leurs niveaux du succès sont variables. Par exemple le Tacrolimus topique, qui est un inhibiteur de la calcineurine, inhibe l'activation des lymphocyte T et recommandé comme un traitement avant d'envisager d'autre modalités, car la pommade de tacrolimus ne provoque pas l'atrophie, télangiectasie, ou les effets oculaires indésirables potentiels des corticoïdes topiques.

On sait peu de de choses sur l'association du vitiligo et la vitamine D. Les patients pédiatriques atteints de vitiligo rependent au calcitriol topique en association psoralène plus ultraviolet([Silverberg, 2014](#)).

III.3.9. Cancer

On s'inquiète beaucoup du fait que toute exposition à la lumière du soleil provoque des dommages à la peau, y compris le cancer de la peau et les rides. L'exposition excessive chronique à la lumière du soleil et les coups de soleil pendant l'enfance et la vie de jeune adulte augmentent de manière significative le risque de carcinomes basocellulaires et squameux autres que le mélanome. La forme la plus grave de cancer de la peau est le mélanome. Il faut savoir que la plupart des mélanomes surviennent sur des zones non exposées au soleil et que le fait d'avoir plus de coups de soleil, plus de grains de beauté et de cheveux roux augmentent le risque de cette maladie mortelle.

L'exposition excessive et chronique au soleil endommage également la structure élastique de la peau, ce qui augmente le risque de rides. Cependant, sur la base de nos connaissances sur l'efficacité de l'exposition au soleil pour produire de la vitamine D3 dans la peau, il est raisonnable de permettre une certaine exposition au soleil sans protection solaire, pour la production de quantités adéquates de vitamine D3. Lorsque les adultes appliquent topiquement un écran solaire de manière adéquate (2 mg/cm², c'est-à-dire 1 once sur le corps d'un adulte adulte vêtu d'un maillot de bain), la quantité de vitamine D3 produite dans la peau était réduite de 95 %.

L'exposition à soleil pendant 5 à 15 minutes entre 10 h et 15 h au printemps, en été et en automne, est généralement suffisante pour les personnes ayant un type de peau II ou III. Cela représente 25 % de ce qui provoquerait une réponse érythémale minimale, c'est-à-dire un léger rosissement de la peau. Après cette exposition, l'application d'un écran solaire avec un FPS de 15 est recommandée pour prévenir les effets néfastes d'une exposition excessive chronique au soleil ([Holick, 2004](#)).

III.3.10. Psoriasis

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par l'hyperprolifération des kératinocytes qui expriment le VDR. Des chercheurs ont observé de faibles taux sériques de vitamine D chez les patients atteints de psoriasis (moyenne de 21,05 ng/mL) trouvant des concentrations inférieures à 20 ng/mL chez 44% d'entre eux. Il existe un traitement topique avec le calcipotriol, un analogue de la vitamine D, peut moduler l'expression des cytokines pro-inflammatoires (par exemple, TNF- α , IFN- γ , IL-2 et IL-8) et celle de la psoriasine et de la koebnerisine, protéines qui amplifient les réactions inflammatoires dans le psoriasis.

En revanche, il produit une augmentation de l'IL-10, une cytokine anti-inflammatoire pouvant inhiber la synthèse des cytokines proinflammatoires par les lymphocytes T et les macrophages.

De même, une étude murine a montré que le maxacalcitol, analogue du calcitriol, réduisait l'inflammation psoriasiforme de leur peau en induisant des cellules régulatrices T et en réduisant la production d'IL-23 et d'IL-17, des cytokines qui jouent un rôle important dans le psoriasis, entre autres maladies ([Illescas-Montes et al., 2019](#)).

III.3.11. Syndromes de Sjögren

Le syndrome de Sjögren (SS) est une maladie auto-immune systémique caractérisée par une inflammation chronique des glandes salivaires et lacrymales. Xérostomie et kératoconjonctivite sicca peuvent être observés dans environ 95 % des patients. La vitamine D (vit D) joue un rôle important dans le métabolisme phospho-calcique et principalement produite par une synthèse cutanée lors de l'exposition de la peau aux rayons ultraviolets.

Seuls 10 % de la vit D sont fournis par l'alimentation. La conversion du 7-déhydrocholestérol en provitamine D3 se produit dans la peau sous l'effet du rayonnement UV solaire. Après ce processus, le foie et les reins jouent un rôle dans la conversion du vit. D en active. Le poisson est une autre source de vitamine D.

Sérum vit D < 30 ng/mL a été défini comme une insuffisance et < 10 ng/mL comme une carence. Les concentrations de vit D sont aussi influencées par l'indice de masse corporelle, l'âge, l'exercice physique, la consommation de médicaments syndromes de malabsorption, les maladies chroniques du foie, la saison, le temps passé à l'extérieur et les vêtements.

Ces dernières années, l'identification des récepteurs de la vit D dans les cellules impliquées dans le système immunitaire qui produisent de la vit D et la découverte que les cellules dendritiques activées de l'hormone vit D suggèrent que la vit D pourrait avoir des effets immunorégulateurs. Des preuves épidémiologiques ont également démontré une association significative entre le vit D et une incidence accrue de maladies auto-immunes. Cependant, la littérature ne contient que peu de données contradictoires sur les niveaux de vit D dans les SS. Par conséquent, l'objectif de la présente étude était d'évaluer les taux plasmatiques de vit D et leur association avec l'activité de la maladie chez les patients atteints de SS et de les comparer à un groupe témoin ([Erten et al., 2015](#)).

Chapitre IV
DISCUSSION

Chapitre IV. Discussion

IV.1. Polyarthrite rhumatoïde

Selon l'étude Iowa, faite sur 29 368 femmes âgées de 55 à 69 ans, une plus grande consommation de vitamine D pourrait être associée à un risque plus faible de PR, 152 cas de PR ont été signalés qu'un apport plus important en vitamine D était associé au risque de PR. Les associations inverses étaient apparentes tant pour que la vitamine D alimentaire et complémentaire ([Merlino et al., 2004](#)) .

Des études de cohorte menées par Song et ses collègues montre que l'apport en vitamine D n'a pas été associé au risque de PR. La première étude comprenait 91 739 femmes suivies de 1980 à 2002 dans le cadre de la Nurses' Health Study. Et la seconde comprenait 94 650 femmes suivies de 1991 à 2001 dans le cadre de l'étude sur la santé des infirmières. Dans l'étude 2, Ils n'ont observé aucune association entre l'apport moyen cumulé en vitamine D et le risque de PR. Dans le cadre d'une méta-analyse des études évaluant le l'association entre l'apport en vitamine D et le risque de la PR, Song et ses collègues ont montré une association entre l'apport en vitamine D et l'incidence du PR sans hétérogénéité entre les études ([Song et al., 2012](#)).

D'autres études de cohorte comprenaient 215 757 participants et 874 cas de PR. Les personnes appartenant au groupe le plus élevé pour l'apport total en vitamine D ont un risque de développer une PR inférieur de 24,2 % à celui des personnes du groupe le plus bas et de développer une PR par rapport à ceux du groupe le plus faible. Une méta-analyse en sous-groupes a également montré une relation entre la prise de suppléments de vitamine D et l'incidence de la PR.

En revanche, une étude récente n'a pas trouvé d'association entre l'apport en vitamine D et le risque de PR ([Baker et al., 2012](#)).

Cependant, dans l'ensemble, leurs sujets présentaient une activité de la maladie élevée et de faibles taux de 25(OH) D3, ce qui représente un taux élevé de carence en vitamine D, cela pourrait influencer les résultats de l'étude vu l'absence de corrélation entre la vitamine D et l'activité de la maladie. Étant donné le risque accru de développement de maladies cardiovasculaires dans la PR, Haque et ses collègues ont trouvé une association entre la carence en vitamine D avec les facteurs de risque cardiometabolique chez les personnes atteintes du PR ([Haque et al., 2012](#)).

IV.2. Maladie inflammatoire de l'intestin (Crohn)

Selon une étude, portant sur 242 patients, 8 % des patients adultes atteints de la maladie de Crohn présentent des taux sériques de 25-OHD. Ce résultat est très significatif, étant donné que des niveaux déficients de 25-OHD ne sont presque jamais rapportés dans la population saine nord-américaine (24,25). Néanmoins, la fréquence du déficit en 25-OHD dans notre cohorte est inférieure à la fourchette de 17 % à 68 %.

Cette différence peut s'expliquer par le fait que certaines des études précédentes ont utilisé des populations hétérogènes de maladies inflammatoires de l'intestin, d'autres se sont concentrées sur de petits sous-ensembles de patients atteints de la maladie de Crohn avec une atteinte de l'intestin grêle, et la plupart étaient caractérisées par de petites populations d'étude. De plus, la variation globale de l'exposition au soleil, de l'apport alimentaire et des sources de vitamine D pourrait expliquer la différence dans l'incidence rapportée de la carence en 25-OHD sérique entre cette étude actuelle et d'autres qui ont été rapportées en Norvège, en Finlande, en Autriche, au Danemark, aux Pays-Bas, en Allemagne, au Pays de Galles et à Chicago, États-Unis. Edmonton, le site de la présente recherche, reçoit environ 728 heures de soleil entre octobre et mars, et environ 1577 heures de soleil entre avril et septembre, une variation suffisante pour modifier les niveaux de 25-OHD sériques entre les saisons. les niveaux de sérum 25-OHD entre les saisons ([Schoon et al., 2001](#))

De nombreux experts dans le domaine de la recherche sur la vitamine D se penchent également sur la question de l'insuffisance en 25-OHD, définie de manière prudente comme un taux sérique de 25-OHD inférieur à 40 nmol/L. Dans notre étude, 52 patients (22 %) atteints de la maladie de Crohn présentaient une insuffisance en 25-OHD sérique (taux inférieurs à 40 nmol/L) au moment de l'analyse. Similaire groupe déficient en 25-OHD, le groupe insuffisant en 25-OHD n'a pas présenté de n'a montré aucune différence significative dans les scores T au niveau de la colonne lombaire, du col du fémur, de la hanche totale ou du radius ultradistal, et a continué à montrer des niveaux élevés de phosphatase alcaline et de PTH, mais pas de N-téleopeptide (Néanmoins, les patients dont la 25-OHD était inférieure à 25 nmol/L présentaient des taux de PTH et de niveaux encore plus élevés de PTH et de phosphatase alcaline .

Il est concevable que ces résultats représentent une sous-déclaration de l'incidence du déficit en 25-OHD. Cette étude a observé que la majorité des patients présentant des taux sériques déficients ont fait évaluer leurs niveaux de 25-OHD pendant les mois d'hiver (84,1%), mais la distribution totale des mesures était égale entre les mois d'hiver et d'été.

Une incidence est plus élevée de déficit sérique en 25-OHD si tous les mesures ont été effectuées dans un délai spécifié pendant les mois d'hiver. En fait, lorsque seuls ces patients qui avaient été évalués pour le statut en vitamine D pendant l'hiver mois ont été considérés, près de 12 % ont démontré Déficit en 25-OHD. Nos résultats ont également démontré que la probabilité d'un déficit en 25-OHD était quatre fois plus élevée si les patients étaient évalués pendant les mois d'hiver, plutôt qu'en l'été. Cela concorderait avec les résultats de Habtezion et al, qui ont observé que les taux de 25-OHD chez les patients atteints de la maladie de Crohn étaient plus élevés en été qu'en hiver. Et que parmi les patients présentant un faible taux de 25-OHD en hiver moins de la moitié continuaient à présenter de faibles taux en été. Notre étude confirme les rapports précédents selon lesquels les taux sériques de 25-OHD ne sont pas en corrélation avec l'état minéral osseux, ni ne permettent de le prévoir. Chez les patients atteints de la maladie de Crohn. De plus, alors que 63% des patients présentant un déficit en 25-OHD présentaient une faible DMO, cette fréquence ne différait pas de celle de la population étudiée présentant des taux normaux de 25-OHD ([Habtezion et al., 2002](#))

IV.3. Lupus érythémateux disséminé

L'insuffisance en vitamine D est largement répandue chez les patients atteints de LED, soit en tant que facteur prédisposant à l'apparition et à la perpétuation des processus auto-immuns, soit en tant que conséquence de la maladie elle-même (manque d'exposition au soleil, utilisation de médicaments).

De nombreuses études ont suggéré une corrélation entre de faibles niveaux de vit D sérique et une activité plus élevée du LED. Dans la population italienne, seules deux études ont abordé ce sujet, l'une chez des patients pédiatriques atteints de LED et l'autre dans une cohorte rétrospective de patients adultes atteints de LED. Par conséquent, l'évaluation de la modulation de la maladie à la suite d'une supplémentation en vit D ([Dall'Ara et al., 2015](#)).

On a réalisé une étude prospective de deux ans avec un plan croisé. Chaque patient atteint de LED a été soumis à deux régimes de supplémentation différents avec du cholécalciférol, la forme de vit D la plus utilisée pour la prévention de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes chez les patients atteints de LED. Le site dose de l'IR (850 000 UI par an) a été jugée sûre, selon les données générées dans la population générale saine (Population générale en bonne santé).

Par contre, la dose SR (300 000 UI par an) peut être considérée comme une intervention peu efficace. Selon cette expérience, les patients atteints de LED montrant que les niveaux de vit D, ne sont pas efficacement augmentés par une supplémentation de si faible intensité

On a choisi un calendrier mensuel pour la supplémentation car c'est celui qui était associé à une meilleure observance dans cette étude clinique ([Heaney, 2008](#)).

Par rapport à d'autres études sur la supplémentation chez les patients atteints de LED, on a introduit quelques nouveautés dans la conception de l'étude. Tous les patients étaient de sexe féminin et en âge pré-ménopausique, afin de réduire l'influence des variables affectant les niveaux de vit D. On a conçu une étude croisée de sorte que chaque patient soit soumis aux deux régimes de supplémentation et puissent servir de " témoins ". En outre, on n'a pas sélectionné les patients en fonction de leur taux de vit D de base. On ne voulait pas exclure les patients dont les valeurs de vit D se situaient dans la fourchette de suffisance dans le but d'étudier les effets d'un supplément de vit D d'une réplétion potentialisée du statut vit D.

Selon les rapports précédents de la littérature, près de la moitié des patients avaient des niveaux insuffisants de vit D au départ. On a pu montrer que le régime IR a été en mesure d'amener la plupart des patients à un niveau suffisant alors que le régime SR n'a pas pu produire aucun changement positif. Au contraire, une baisse du taux de patients se situant suffisante a été observée après un an de traitement par SR (de 64 % à 38 % ; $p < 0,01$).

En particulier, l'administration d'un bolus de 300 000 s'est avérée être une mesure efficace pour augmenter rapidement les niveaux de vit D. Après trois mois, une augmentation médiane de 6,5 ng/ml a été observée, sans aucune altération du métabolisme calcique -phosphatase ([Aranow et al., 2015](#)).

En conclusion, cette étude prospective sur la supplémentation en vit D confirme que des stratégies plus intensives et optimisées sont nécessaires pour atteindre un statut optimal et pour modifier l'état clinique des femmes atteintes de LED. Cette étude suggère que l'administration mensuelle de vit D ne permet pas de maintenir des taux sériques de vit D efficaces (un déclin progressif des taux de vit D a été observé dans les deux régimes sur 12 mois, particulièrement dans le SR), et l'absence d'efficacité clinique pourrait être partiellement expliquée par cette insuffisance.

On n'a pas été en mesure de montrer un quelconque bénéfice sur l'activité de la maladie, probablement en raison d'un biais de sélection. (Patients atteints de LED inactif). Il n'y a pas lieu de s'inquiéter de la sécurité du cholécalférol à forte dose, même chez les patients dont les taux de vit D sont déjà suffisants. Par conséquent, cette approche pourrait être mise en œuvre de manière systématique chez les patients atteints de LED. Des études de plus grande envergure permettront de déterminer si différents schémas sont plus efficaces (par exemple, administration quotidienne ou hebdomadaire) et si certains sous-ensembles de patients atteints de LED sont plus susceptibles de bénéficier d'une dose élevée de vit D ([Andreoli et al., 2015](#)).

IV.4. Diabète de type 1

Les causes de l'apparition du DT1 sont incomplètement définies et l'hypothèse d'un effet combiné d'une prédisposition génétique et de déclencheurs environnementaux a été avancée.

On estime que 542 000 enfants âgés de moins de 14 ans sont touchés par le DT1, avec une incidence qui a augmenté de 3-4% au cours des trente dernières années.

Le rôle pathogénique de la vitamine D dans l'apparition du DT1 est débattu. Le Consortium génétique du diabète de type 1, qui a caractérisé génotypiquement 38 polymorphismes à nucléotide unique (SNP) polymorphismes (SNP) dans plus de 1500 familles atteintes de DT1, n'a pas observé de corrélation entre les SNP de la VDR et le DT1. SNP de la VDR et le DT1, même si des associations entre certains polymorphismes de la VDR (BsmI, FokI, TaqI, ApaI) et le DT1 ont été mises en évidence dans plusieurs études de population .

En 2017, des études ont publié une méta-analyse, dans le but d'évaluer la relation entre les polymorphismes ApaI, BsmI, FokI et TaqI de la VDR et le DT1 chez les enfants. Les auteurs ont analysé 9 études, comprenant un total de 2070 patients et témoins. Leurs résultats ont montré que les polymorphismes BsmIBb, BsmIBB, et TaqItt étaient liés à un risque plus élevé d'apparition du DT1, tandis que les polymorphismes BsmIbb et TaqITT semblent jouer un rôle important ([Norris et al., 2020](#)) .

Dans les études précliniques, un rôle intrigant pour la vitamine D dans la pathogenèse du DT1 a été postulé. La vitamine D prévient l'apoptose des cellules β causée par l'exposition aux cytokines et restaure la sécrétion d'insuline.

Des études in vitro et chez l'animal ont suggéré que la vitamine D pouvait exercer un effet modulateur sur le système immunitaire. En montrant qu'un traitement complémentaire à la vitamine D peut avoir un rôle protecteur contre l'apparition du DT1 dans des modèles expérimentaux. Chez l'homme, la prévalence de la prévalence du DT1 est associée au rayonnement ultraviolet B, à l'altitude et à la latitude, et présente un profil saisonnier, ce qui suggère une pathogénie de la vitamine D. Suggérant un rôle pathogène pour la vitamine D dans ce contexte. De plus, l'absence de traitement complémentaire en vitamine D pendant l'enfance et des taux plasmatiques de 25(OH)D3 plus faibles chez la mère pendant la grossesse pourraient être liés à un risque accru d'apparition du DT1 plus tard dans la vie. Encore, une méta-analyse comprenant cinq études d'observation a rapporté que la supplémentation en vitamine D pendant la petite enfance est associé à un risque plus faible de DT1.

Enfin, d'autres études et méta-analyses ont démontré que les patients atteints de DT1 présentent des taux de sérum de vitamine D par rapport aux témoins et ont montré comment une carence en vitamine D pouvait être associée à un mauvais contrôle glycémique. Moins bon contrôle glycémique. Cependant, deux grandes études danoises basées sur la population n'ont pas observé d'association entre les concentrations de vitamine D et la glycémie. N'ont pas observé d'association entre les concentrations de vitamine D et le risque ultérieur de développer un DT1, tandis que d'autres études n'ont pas trouvé de différences significatives dans les niveaux de vitamine D entre les patients atteints de DT1 et les témoins ([Dogan et al., 2019](#)).

Les résultats des études interventionnelles sont également contradictoires. Un essai randomisé ouvert sur 70 patients DT1, traités par une faible dose de calcitriol ou de nicotinamide pendant un an, n'a pas observé de différences dans les taux de peptide C ou d'HbA1c, alors qu'un effet modeste du calcitriol sur la fonction résiduelle des cellules bêta pancréatiques a été observé. En 2013, Papadimitriou et al, ont démontré que 0,25 µg/jour de calcitriol administré à 12 enfants à haut risque atteints de DT1 était capable d'abolir la présence pour les anticorps anti-GAD65 et les auto-anticorps anti-insuline après 6 mois. En outre, le traitement supplémentaire par le calcitriol chez des sujets atteints de diabète auto-immun latent chez l'adulte (LADA) semble exercer un effet protecteur sur la fonction résiduelle des cellules bêta pancréatiques par rapport aux patients traités uniquement avec un analogue de l'insuline. Au contraire, Walter et al, ont observé que 0,25 mg par jour de calcitriol ne semblait pas préserver la fonction des cellules bêta. D'après une systématique ultérieure de 7 essais cliniques contrôlés et randomisés, un traitement complémentaire en vitamine D, en particulier avec l'alpha-calcidol et le cholécalférol, pourrait atténuer l'évolution naturelle du DT1.

Enfin, la supplémentation en vitamine D semble réduire la variabilité glycémique, les besoins en insuline et l'hypoglycémie d'insuline et les taux d'hypoglycémie.

En conclusion, ces données suggèrent qu'un traitement supplémentaire adéquat avec de la vitamine D pourrait améliorer le contrôle glycémique chez les patients atteints de DT1 et prévenir l'apparition de la maladie chez les sujets à haut risque([Papadimitriou et al., 2013](#)).

IV.5. Encéphalite allergique expérimentale (sclérose en plaquette)

L'absence de marqueurs directs des poussées de SEP dans le SNDS a nécessité le développement d'un algorithme sophistiqué basé principalement sur les hospitalisations et les poussées de traitement avec une corticothérapie à haute dose.

Un tirage au sort a été effectué parmi les patients traités pour SEP, et 100 patients avec au moins 1 récurrence et 100 patients n'ayant pas rechuté pendant une période de suivi de 1 à 1,5 ans ont été sélectionnés selon un algorithme. Toutes les données de consommation de soins et d'hospitalisation pour chaque patient ont été examinées de manière indépendante par 2 neurologues en aveugle à l'algorithme. Pour parvenir à un consensus, une revue collective des cas discordants entre 2 neurologues a été réalisée. Sur les 37 986 patients traités pour SEP identifiés dans le SNDS entre juillet 2015 et décembre 2016, 9,6 % ont eu au moins une récurrence selon l'algorithme. Parmi les patients sélectionnés, les neurologues ont confirmé que 95 patients avaient eu des convulsions et 96 non, soit 95% PPV et 96% VPN. Après ajustement de l'algorithme aux conclusions du neurologue, la VPP et la VPN étaient de 95,2 % et 100 %, respectivement. La richesse des données du SNDS permet d'avoir une vision holistique des patients sur l'ensemble du système de soins et permet de définir des algorithmes de détection d'événements complexes tels que les crises de SEP, ainsi que des études de validation de ces algorithmes par une quasi-reconstruction 100% anonyme. Dossiers médicaux, ces algorithmes peuvent ensuite être réglés pour améliorer leurs performances ([Ayrygnac et al., 2020](#)).

IV.6. Maladies de la thyroïde

Les troubles thyroïdiens auto-immuns (TTAI) sont les maladies auto-immunes les plus courantes. La thyroïdite d'Hashimoto (HT) et la maladie de Graves (GD) sont les maladies les plus fréquentes. Caractérisées immunologiquement par la circulation d'anticorps antithyroïdiens et l'infiltration de lymphocytes dans la glande thyroïde.

Dans une étude de 1990 fondée sur des preuves que l'inhibition *in vitro* par la cyclosporine A (Csa) est potentialisée par le calcitriol, Fournier et al. ont étudié *in vivo* l'influence de ces deux molécules en utilisant un modèle murin expérimental d'AITD ([Fournier et al., 1990](#)).

L'étude a démontré un rôle synergique du calcitriol dans la réduction de l'incidence de l'auto-immunité thyroïdienne et de la gravité des lésions histologiques. Plusieurs années plus tard, Borgogni et al. ont étudié les effets de l'élocalcitol, par rapport au méthimazole, sur la sécrétion de CXCL10 induite par les cytokines pro-inflammatoires dans les thyrocytes humains. Leurs résultats ont montré que l'élocalcitol inhibait la sécrétion de protéines CXCL10 induite par l'IFN- γ et le TNF α de manière plus efficace que le méthimazole et favorisait le passage à une réponse Th2. Des modèles animaux déployant un protocole d'immunisation avec des anticorps anti-récepteurs de l'hormone thyroïdienne (TSHR Ab) ont montré qu'une carence en vitamine D favorisait une hyperthyroïdie persistante, ce qui conduit à spéculer sur un effet modulateur potentiel de la vitamine D sur la fonction thyroïdienne. Un an plus tard, d'autres chercheurs ont

analysé l'effet du calcitriol sur l'inflammation thyroïdienne et les cellules Th1/Th2 chez des souris atteintes d'une thyroïdite auto-immune expérimentale. Les auteurs ont démontré que le calcitriol peut contribuer à maintenir des niveaux normaux d'auto-anticorps et de cytokines ainsi que la structure glandulaire thyroïde lorsqu'il est administré avant le début des dommages expérimentaux ([Borgogni et al., 2008](#)) .

Les mécanismes à l'origine des effets bénéfiques putatifs de la vitamine D sur l'AITD mentionnés ci-dessus ne sont pas clairs, mais ils sont peut-être liés à ses propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires connues. La thyroïdite de Hashimoto (HT) est souvent caractérisée par une hypothyroïdie et par la production d'auto-anticorps antithyroïdiens tels que les anticorps anti-péroxydase thyroïdienne (TPOAb) et les anticorps anti-thyroglobuline (TgAb), et par une infiltration lymphocytaire de la glande thyroïde. Plusieurs études observationnelles et interventionnelles ont trouvé un lien potentiel entre l'hypovitaminose D et un risque plus élevé d'apparition de l'HT. La première étude d'observation a été publiée par Goswami et al. En 2009 ont été observé une corrélation inverse entre les taux sériques de vitamine D et les titres de l'AcTOP. Par la suite, des études ont confirmé cette association négative et ont également signalé une corrélation négative entre les concentrations sériques de vitamine D et de TgAb. Plusieurs études ont démontré que la positivité du TPOAb était plus fréquente chez les sujets présentant une hypovitaminose D par rapport aux sujets ayant des niveaux d'hormone suffisants. Par contre d'autres études ont également démontré une association entre les polymorphismes VDR et une incidence plus élevée d'HT, en particulier les rs731236, rs1544410 et rs2228570 de la VDR. A la suite Des études d'intervention chez l'homme ont démontré que la supplémentation en cholécalciférol était associée à une diminution importante des taux de TPOAb et de TgAb chez les patients présentant une carence en vitamine D. Dans un récent RCT de 3 mois sur des femmes souffrant d'HT, Chahardoli R et al. ont non seulement observé une diminution significative de la TgAb après une supplémentation en cholécalciférol (50.000 U), mais aussi également une réduction significative des niveaux de TSH ([Chahardoli et al., 2019](#)).

En résumé, les études observées dans la corrélation entre l'hypovitaminose D et les maladies auto-immunes thyroïdiennes montre que La supplémentation en cholécalciférol semble exercer des effets bénéfiques sur l'auto-immunité thyroïdienne. Cependant, de grandes études multicentriques sont nécessaires pour déterminer l'impact du traitement supplémentaire à la vitamine D sur les résultats cliniques de l'AITD ([Goswami et al., 2009](#)).

IV.7. Vitiligo

Dans une étude d'évaluation de statut en vitamine D chez les enfants qui allient le vitiligo et leur témoins apparemment sains appariés par l'Age et le sexe l'étude a été conçue pour évaluer la taille des lésions vitiligo avant et après le traitement par la méthode du comptage de ponts. Ils ont montré que les niveaux de 25(OH)D n'étaient pas différents chez les patients des témoins.

De plus, nous n'avons pas trouvé de différence significative entre la taille des lésions et les taux de 25(OH)D entre les patients sous traitement combiné et ceux sous monothérapie au tacrolimus ni au départ Ni au sixième mois, bien que le traitement combiné ait été efficace pour repigmentassions des patients atteints de vitiligo qui étaient également déficients en vitamine D. Les fonctions variées de la vitamine D sont principalement médiées par la liaison au récepteur de la vitamine D. Les mélanocytes sont connus pour exprimer les récepteurs de la 1,25(OH)₂D et il a été suggéré que la 1,25(OH)₂D est impliqué dans la régulation de la synthèse de mélanine.

La destruction auto-immune des mélanocytes est l'une des principales théories de la pathogénie du vitiligo. Tomita et al. Ont découvert qu'après avoir été mis en culture avec de la vitamine D, les mélanocytes augmentaient leur taille, leur taux de tyrosinase, ainsi que le nombre et la longueur des dendrites. Les résultats des études expérimentales soulignent l'importance de la vitamine D pour la stimulation des cellules T régulatrices, mais les données des études cliniques chez l'homme sont rares ([Tomita et al., 1988](#)).

Nanette et al. Ont détecté les niveaux de sérum 25(OH)D chez les adultes atteints de vitiligo et ont trouvé que plus de 50% de leurs patients avaient une insuffisance de vitamine D. Bien qu'ils n'aient pas eu de groupe de contrôle, les auteurs ont suggéré que la carence en vitamine D pourrait être un facteur de risque pour le vitiligo. Nous avons trouvé une prévalence élevée de carence en vitamine D chez les patients et les témoins sains. La diminution de l'exposition au soleil due à l'augmentation des activités d'intérieur liée aux changements de mode de vie moderne, une latitude élevée et l'absence d'enrichissement alimentaire en vitamine D peuvent expliquer la prévalence élevée de carence en vitamine D chez les enfants de la présente étude. Il est bien connu que la diminution des 25(OH)D est associée à une augmentation des taux de PTH

À la fin de la présente étude, aucun des patients n'avait un taux de PTH, ce qui suggère que la supplémentation en vitamine D pour les patients et les témoins présentent une carence en vitamine D était suffisante ([Nanette, 2014](#)).

Des études récentes ont également souligné l'importance de la régulation des ions de calcium dans l'étiologie du vitiligo. L'analogue topique de la vitamine D, le calcipotriol, peut jouer un rôle dans

la régulation des ions calcium mélanocytes. Parsad et al. Ont mené une étude sur 18 patients atteints du vitiligo avec du calcitriol topique, suivie d'une exposition au soleil. Bien que les auteurs n'aient pas mesuré les concentrations sériques de 25(OH)D, ils ont constaté que 78 % des patients ont répondu au traitement. ([Parsad & Kanwar, 2009](#)).

La présente étude est unique, car elle s'est concentrée non seulement sur les niveaux de sérum 25(OH)D mais aussi sur les effets de la supplémentation orale en vitamine D chez les enfants atteints de vitiligo et de carence en vitamine D. Bien que nous n'ayons pas déterminé de diminution des niveaux de sérum 25(OH)D chez enfants atteints de vitiligo par rapport aux témoins apparemment sains, nous avons établi que la carence en vitamine D est un important problème chez les patients atteints de vitiligo ainsi que chez les témoins. Même Bien que nous n'ayons pas observé de différence significative dans la taille des lésions à six mois entre les patients sous tacrolimus topique et les patients sous thérapie. Cependant, le petit nombre de patients est une limite de cette étude d'un point de vue statistique, ce qui rend difficile de tirer des conclusions solides. Données pourraient justifier la réalisation d'autres essais contrôlés par placebo afin de confirmer les effets bénéfiques d'une supplémentation en vitamine D sur processus auto-immunologique lié au vitiligo.

En conclusion, la correction de la carence en vitamine D peut être utile non seulement pour prévenir les troubles osseux, mais aussi pour le maintien de l'homéostasie des cellules de la peau. Nous suggérons que la quantité optimale de vitamine D pour soutenir la réponse immunitaire pourrait être différente de celle la quantité requise pour prévenir une carence en vitamine D. Nos résultats sont encourageants et permettent de supposer qu'une dose de vitamine D plus élevée que la dose standard, mais pas assez pour provoquer une hypercalcémie Suffisante pour provoquer une hypercalcémie, pourrait être plus utile pour le traitement dès les enfants atteints de vitiligo qui présentent également une carence en vitamine D ([Karagüzel et al., 2016](#)).

IV.8. Cancer

De nombreuses études épidémiologiques ont montré une association entre latitude et mortalité par cancer, cette association doit être considérée avec prudence en raison de facteurs confondants liés aux modes de vie des personnes vivant sous des latitudes élevées.

Des études observationnelles ont montré une forte corrélation entre le risque de cancer colorectal et de faibles taux sériques de 25-hydroxyvitamine D.

Par conséquent, le risque de cancer colorectal est réduit de 50 % chez les patients dont les taux sériques de 25OH-vitamine D sont supérieurs à 82,5 nmol. /L par rapport aux patients ayant

des concentrations inférieures à 30 nmol/L. Bien que le niveau de preuve du cancer du sein soit faible, les études tendent à montrer la même association que le cancer colorectal. Les patients ayant des taux de 25OH-vitamine D supérieurs à 130 nmol/L ont une réduction de 50 % du risque de cancer. Le risque de cancer de la prostate n'est pas affecté par les taux de vitamine D [Gorhan ED et al.,2007].

Les études d'intervention disponibles n'ont pas encore fourni de preuves des effets positifs de la supplémentation en vitamine D, mais ont été critiquées pour leur contexte méthodologique et les faibles doses de vitamine D. Les résultats de trois études randomisées sont disponibles.

En 2003, une dose de 300 000 UI tous les 4 mois pendant 5 ans réduisait de 33 % le risque de fractures ostéoporotiques (objectif principal de l'étude), mais pas le risque de cancer.

Cependant, en raison du faible nombre de cas de cancer observés et de la faible dose de vitamine D, aucune conclusion ne peut être tirée. Au cours de l'étude WHI Un apport quotidien de 1 g de calcium et 500 UI de vitamine D a été administré pendant 7 ans, incluant 36 282 patients. Aucun effet sur le cancer du côlon n'a été observé.

Dans le cancer du sein, un effet sur la taille de la tumeur a été observé, mais pas sur l'incidence. Ces résultats sont dus à l'absence de dosage de la 25-hydroxyvitamine D avant et pendant l'intervention thérapeutique, aux faibles doses de vitamine D utilisées, et au potentiel d'interaction avec d'autres médicaments testés, notamment les œstrogènes. On a publié des résultats très favorables pour la vitamine D (réduction de 60 % du risque de cancer après 4 ans) à une dose plus appropriée (1000 UI/j), mais ces résultats peuvent être erronés.

Ces résultats contradictoires sont de nouvelles études, car certaines données suggèrent que la vitamine D affecte la progression du cancer, pas le risque de cancer, et peut donc affecter la mortalité.

Une méta-analyse de 18 essais randomisés indépendants a montré qu'une supplémentation en vitamine D à des doses de 300 à 2000 UI/jour connaissait un taux de mortalité toutes causes confondues d'environ 10 % [Lappe JM et al.2007].

IV.9. Psoriasis

Lourencetti et Morgado de Abreu ont analysé 10 études cliniques publiées entre 1986 et 2013 du point de vue de l'administration de vitamine D chez des patients présentant plusieurs formes de psoriasis de différents degrés de sévérité. Les doses variaient de 0,25 à 4 µg/jour. Ces auteurs ont observé une efficacité et une tolérance majoritairement bonnes, avec des effets

secondaires notés seulement à des doses élevées. Ils ont conclu que cette alternative thérapeutique était sûre et efficace pour le traitement du psoriasis ([Lourencetti & Abreu, 2018](#)).

Dans le contexte du psoriasis, Soleymani et al ont également abordé certaines préoccupations concernant les effets de la vitamine D administrée par voie orale sur l'absorption du calcium dans l'intestin et par la suite l'homéostasie systémique du calcium. Le marqueur diagnostique utilisé pour la carence en vitamine D est le taux sérique de 25(OH)D, dont le seuil varie au fil des années. On estime que les taux sériques normaux de 25(OH)D s'étendent d'environ 25 à 225 nmol/L (10 à 90 ng/mL) et il semble y avoir une corrélation entre le faible taux de 25(OH)D et le risque de maladies chroniques. La photothérapie UVA/UVB a augmenté de manière significative le taux sérique de 25(OH)D chez les patients atteints de psoriasis et de dermatite atopique et a réduit les concentrations sériques de parathormone. Il n'y a pas d'étude démontrant la corrélation entre les taux sériques de 25(OH)D et la gravité du psoriasis ([Soleymani et al., 2015](#))

Les doses de vitamine D administrées dans les études examinées étaient principalement empiriques ; des doses élevées de D3 ont été utilisées après 2014. Les changements dans les concentrations sériques du métabolite 25(OH)D de vitamine D ont été utilisés pour surveiller les effets secondaires et n'étaient pas liés au degré d'amélioration ou d'aggravation des lésions de psoriasis. Une dose de vitamine D2 supérieure à 40000 UI a été associée à une toxicité d'hypercalcémie.

L'amélioration de l'absorption du calcium alimentaire pourrait être évitée en prenant de la vitamine D par voie orale le soir. Les niveaux de vitamine D sérique chez les patients atteints de psoriasis ont été corrélés avec les variations saisonnières et la gravité de la maladie. Une corrélation linéaire n'a pas pu être démontrée, mais de nombreuses études ont montré de faibles taux de vitamine D patients atteints de psoriasis. Il existe peu de données sur la dépendance de la dose de vitamine D dans la pathogenèse du psoriasis et sur le rôle de la carence en vitamine D dans la réponse thérapeutique. La vitamine D 1,25(OH) peut agir dans le psoriasis comme un inhibiteur de la prolifération des cellules T et du développement des Th1. La vitamine D 1,25(OH) module la fonction des cellules présentatrices d'antigènes, induit une hypersensibilité aux antigènes, inhibe la production d'IL2, IL-17, IL-8 et d'interféron-gamma, augmente la production d'IL-10 et accroît les cellules T régulatrices. Une étude utilisant de fortes doses de vitamine D3 (plus de 60 000 UI) a rapporté la résolution des lésions psoriasiformes induites par les anti-TNF α chez un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde et d'une carence en vitamine D Millsop et al ont analysé six essais prospectifs sur le traitement oral à la vitamine D pour le psoriasis. En plus de décrire les résultats globaux, ils ont souligné que les effets secondaires possibles de la supplémentation orale en vitamine D comprenaient l'hypercalcémie, et les calculs

rénaux, et les surdoses de vitamine D à long terme pourraient mener à la déminéralisation osseuse. Certaines études ont signalé une augmentation des taux sanguins de calcium et de vitamine D ou une augmentation du calcium urinaire après le début de la supplémentation orale, mais aucun patient n'a éprouvé d'effets secondaires cliniques indésirables. Bien que la vitamine D soit utilisée avec succès depuis de nombreuses années comme traitement topique dans la lutte contre le psoriasis, ce n'est que récemment que des études ont examiné l'administration de vitamine D dans le psoriasis. Nous avons examiné les avantages et les inconvénients de ce traitement, dans le but de déterminer si la vitamine D systémique serait une option thérapeutique réalisable pour ces patients. Parmi les examens existants, très peu étaient de conception systématique. En effet, de 1985 à aujourd'hui, seules quelques études ont surveillé l'efficacité de la vitamine D par voie orale chez les patients atteints de psoriasis. La plupart des études n'ont pas observé d'effets secondaires pour les doses dans une fourchette relativement étroite (0,25 à 2 µg/jour). Aucune preuve n'a été rapportée quant à l'efficacité des doses les plus élevées de vitamine D systémique dans le psoriasis. Cependant, la plupart des études n'ont pas observé d'effets secondaires. Sur la base de ces résultats, nous pouvons conclure que des études à plus grande échelle sont nécessaires pour déterminer l'efficacité, de dosage optimal et les effets indésirables de l'administration de vitamine D chez les patients atteints de psoriasis ([Millsop et al., 2014](#)).

IV.10. Syndrome de Sjögren

La relation entre un faible taux de vitamine D et le syndrome de Sjögren (SS) est encore controversée. L'absence d'exposition aux rayons UV dans le cadre du traitement des manifestations cutanées de la maladie. Comme un facteur de risque de carence en vitamine D. La carence en vitamine D est relativement fréquente chez les patients atteints de SS primaire.

Ce qui suggère un rôle possible dans la pathogenèse de la maladie. Ramagopalan et al ont analysé les dossiers d'admission et les décès à l'hôpital en Angleterre entre 1999 et 2011. Afin d'étudier les corrélations entre les taux sériques de vitamine D et les maladies auto-immunes chez les patients admis pour une carence en vitamine D ou une maladie apparentée (ostéomalacie et rachitisme). Sur les 8,6 millions de patients de la cohorte de référence, 13 260 présentaient une carence en vitamine D (71% de femmes) et présentaient un risque significativement accru pour un certain nombre de maladies auto-immunes. Plus précisément, on a constaté un risque significativement accru de SS chez les patients présentant une carence en vitamine D, une ostéomalacie et un rachitisme. Les auteurs ont suggéré que la carence en vitamine D serait liée au développement de maladies auto-immunes en raison d'une régulation immunitaire défectueuse ou qu'il existait une causalité inverse, c'est-à-dire une maladie auto-immune subclinique ou une

maladie cliniquement manifeste non enregistrée lors de l'admission à l'hôpital, qui a entraîné une réduction des taux de vitamine D en conséquence. Une réduction du taux de vitamine D en raison de l'état inflammatoire chronique ou de l'inflammatoire chronique ou du manque d'exposition au soleil. En revanche, certaines études n'ont pas pu ont été incapables de démontrer que le SS est associé à de faibles niveaux de vitamine D ([Ramagopalan et al., 2013](#)).

Chez les patients atteints de SS, certains auteurs ont lié la carence en vitamine D à l'apparition d'une neuropathie périphérique, d'un lymphome non hodgkinien et d'un bloc cardiaque congénital chez les frères et sœurs de mères ayant des anticorps antiSSA et anti-SSB positifs. En ce qui concerne la neuropathie périphérique, il est connu que la 1,25(OH)2D joue plusieurs rôles dans le système nerveux : biosynthèse de facteurs neurotropes, production d'enzymes pour la synthèse des neurotransmetteurs, inhibition de la synthèse de l'oxyde nitrique inductible synthase (iNOS) et elle augmente les niveaux de glutathion et de gammaglutamyl-transpeptidase. Agmon-Levin et al ont découvert que les patients atteints de SS et de neuropathie sensorielle ou motrice-sensorielle présentaient des taux de vitamine D par rapport aux patients sans neuropathie . A la lumière de ces preuves, on peut supposer que de faibles taux de vitamine D chez les patients atteints de SS pourraient jouer un rôle important dans le développement de cette manifestation extraglandulaire., mais des études bien conçues sont nécessaires pour la tester. Il existe des preuves épidémiologiques solides d'une incidence plus élevée de lymphomes chez les patients atteints de SS par rapport à la population générale, et la pathogenèse est bien documentée. De faibles taux sériques de 25(OH)D ont été trouvés chez les patients atteints de lymphome, et il existe une corrélation avec les manifestations cliniques, le pronostic et le traitement. Agmon Levin a trouvé des taux de vitamine D plus faibles chez les patients atteints de SS et de lymphomes que chez les patients sans lymphome par rapport, les faibles taux de vitamine D étant indépendants de la présence de symptômes cliniques et de la maladie. Étant indépendants de la présence de paramètres cliniques et sérologiques associés au lymphome ([Agmon-Levin et al., 2012](#)).

Les anticorps antinucléaires, le facteur rhumatoïde et surtout les anticorps Ro/SSA et La/SSB sont les principaux résultats sérologiques chez les patients atteints de SS. La positivité des anticorps Ro/SSA et La/SSB a été associée à un dysfonctionnement glandulaire, une prévalence plus élevée de manifestations extra-glandulaires, une hypergammaglobulinémie et d'autres marqueurs d'activation des cellules B ; les anticorps Ro/SSA et La/SSB ont également été associés à bloc cardiaque congénital chez les nouveau-nés de mères atteintes de SS. Récemment, une relation possible entre un bloc cardiaque congénital positif anti-Ro et anti-La et un faible taux de vitamine D a été décrite. Ambrosi et al ont trouvé une influence saisonnière pour le développement du bloc cardiaque congénital positif anti-Ro et anti-La chez les enfants d'une cohorte suédoise de

80 familles. Il y avait une augmentation significative de la proportion de nouveau-nés avec un bloc cardiaque congénital en été : une explication que les patients qui avaient la période critique de la grossesse (18-24 semaines de gestation) pour le développement d'un bloc cardiaque congénital associé à un anticorps en hiver avaient également les niveaux de vitamine D les plus bas, (sur la base d'échantillons provenant de 1068 femmes suédoises). Ils ont constaté que les taux moyens de vitamine D pour chaque mois étaient inversement proportionnels à la proportion de cardiopathies congénitales jouent un Rôle de la vitamine D dans le syndrome de Sjögren. Les polymorphismes dans le gène du récepteur de la vitamine D (Bsm1, Taq1, Apal, y Fok1) et la carence en vitamine D peuvent contribuer au développement du syndrome de Sjögren. Face à cette association, il est possible que la cellule présentatrice d'antigène (cellule dendritique) endommage directement le tissu de la glande via la libération d'IFN- α ; d'autre part, il y a également une libération de cytokines qui favorisent une réponse auto-immune. Les cellules B autoréactives (réponse Th2 et liée aux IL-2, 4, 6 et 10) se différencient en plasmocytes, qui synthétisent le facteur rhumatoïde (IgM, IgG et IgA). Il existe également une réponse immunitaire à médiation cellulaire (via IFN- γ) avec activation des cellules autoréactives TCD4+, TCD8+ et NK. L'Activation des cellules T régulatrices est liée à la production de TGF- β . Le résultat final est l'infiltration de la glande salivaire par les cellules T, les NK, les plasmocytes et, probablement, le tissu fibrotique. De ces résultats, de faibles niveaux de vitamine D pendant les semaines 18 à 24 pourraient être impliqués dans la pathogenèse de cette maladie chez les mères positives pour les anti.Ro/La, et cette situation serait plus fréquente chez les femmes atteintes de maladies auto-immunes, comme le SS ([Ambrosi et al., 2012](#)).

CONCLUSION

Conclusion

La conclusion générale des études décrites dans ce mémoire est qu'il existe une association entre un faibles taux sériques de 25D et l'auto-immunité. Cette affirmation est étayée par des données solides indiquant que la 1,25D a de puissants effets immunomodulateurs sur les leucocytes, des associations cohérentes entre la carence en 25D chez l'homme et l'animal, la prévalence et la gravité des maladies auto-immunes et les effets bénéfiques de la supplémentation en vitamine D dans des modèles animaux. Il est donc clair que l'utilisation réussie de la vitamine D pour prévenir les maladies auto-immunes est possible mais peut nécessiter de longues périodes de supplémentation. Il sera donc important dans les futures études d'élargir les perspectives au-delà de la simple mesure sérique de la 25D, pour inclure de multiples autres métabolites de la vitamine D et éventuellement des variantes génétiques pour les protéines du système de la vitamine D.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

- Aatsinki, S. M., Elkhwanky, M. S., Kummu, O., Karpale, M., Buler, M., Viitala, P., Rinne, V., Mutikainen, M., Tavi, P., Franko, A., Wiesner, R. J., Chambers, K. T., Finck, B. N., & Hakkola, J. (2019). Fasting-Induced Transcription Factors Repress Vitamin D Bioactivation, a Mechanism for Vitamin D Deficiency in Diabetes. *Diabetes*, 68(5), 918-931. <https://doi.org/10.2337/db18-1050>
- Adorini, L. (2001). Selective immunointervention in autoimmune diseases: lessons from multiple sclerosis. *J Chemother*, 13(3), 219-234. <https://doi.org/10.1179/joc.2001.13.3.219>
- Adorini, L., & Penna, G. (2008). Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nature Clinical Practice Rheumatology*, 4(8), 404-412. <https://doi.org/10.1038/ncprheum0855>
- Agmon-Levin, N., Kivity, S., Tzioufas, A. G., López Hoyos, M., Rozman, B., Efes, I., Shapira, Y., Shamis, A., Amital, H., Youinou, P., & Shoenfeld, Y. (2012). Low levels of vitamin-D are associated with neuropathy and lymphoma among patients with Sjögren's syndrome. *J Autoimmun*, 39(3), 234-239. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2012.05.018>
- Almerighi, C., Sinistro, A., Cavazza, A., Ciaprini, C., Rocchi, G., & Bergamini, A. (2009). 1Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits CD40L-induced pro-inflammatory and immunomodulatory activity in human monocytes. *Cytokine*, 45(3), 190-197. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2008.12.009>
- Ambrosi, A., Salomonsson, S., Eliasson, H., Zeffer, E., Skog, A., Dzikaite, V., Bergman, G., Fernlund, E., Tingström, J., Theander, E., Rydberg, A., Skogh, T., Öhman, A., Lundström, U., Mellander, M., Winqvist, O., Fored, M., Ekbom, A., Alfredsson, L., . . . Wahren-Herlenius, M. (2012). Development of heart block in children of SSA/SSB-autoantibody-positive women is associated with maternal age and displays a season-of-birth pattern. *Ann Rheum Dis*, 71(3), 334-340. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200207>
- Amrein, K., Scherkl, M., Hoffmann, M., Neuwersch-Sommeregger, S., Köstenberger, M., Tmava Berisha, A., Martucci, G., Pilz, S., & Malle, O. (2020). Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *European Journal of Clinical Nutrition*, 74(11), 1498-1513. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0558-y>
- Andreoli, L., Dall'Ara, F., Piantoni, S., Zanola, A., Piva, N., Cutolo, M., & Tincani, A. (2015). A 24-month prospective study on the efficacy and safety of two different monthly regimens of vitamin D supplementation in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 24(4-5), 499-506. <https://doi.org/10.1177/0961203314559089>
- Aranow, C., Kamen, D. L., Dall'Era, M., Massarotti, E. M., Mackay, M. C., Koumpouras, F., Coca, A., Chatham, W. W., Clowse, M. E., Criscione-Schreiber, L. G., Callahan, S., Goldmuntz, E. A., Keyes-Elstein, L., Oswald, M., Gregersen, P. K., & Diamond, B. (2015). Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of the Effect of Vitamin D3 on the Interferon Signature in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*, 67(7), 1848-1857. <https://doi.org/10.1002/art.39108>
- Askew, F. A., Bourdillon, R., Bruce, H. M., Jenkins, R. G. C., & Webster, T. A. (1931). The Distillation of Vitamin D. *Proceedings of The Royal Society B: Biological Sciences*, 107, 76-90.
- Ayrignac, X., Sophie, H., Cognot-Pons, C., Chaudey, L., Carra-Dallière, C., Charif, M., Pinna, F., Lehmann, S., Labauge, P., & Vincent, T. (2020). Chaines légères libres kappa : une meilleure sensibilité mais une moindre sensibilité pour le diagnostic de sclérose en plaques que les bandes oligoclonales. *Revue Neurologique*, 176, S128. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.01.350>
- Baeke, F., Etten, E. V., Overbergh, L., & Mathieu, C. (2007). Vitamin D3 and the immune system: maintaining the balance in health and disease. *Nutr Res Rev*, 20(1), 106-118. <https://doi.org/10.1017/s0954422407742713>
- Baeke, F., Takiishi, T., Korf, H., Gysemans, C., & Mathieu, C. (2010). Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol*, 10(4), 482-496. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2010.04.001>

- Baker, J. F., Baker, D. G., Toedter, G., Shults, J., Von Feldt, J. M., & Leonard, M. B. (2012). Associations between vitamin D, disease activity, and clinical response to therapy in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 30(5), 658-664.
- Bell, N. H., Greene, A., Epstein, S., Oexmann, M. J., Shaw, S., & Shary, J. (1985). Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in blacks. *J Clin Invest*, 76(2), 470-473. <https://doi.org/10.1172/jci111995>
- Bhan, A. K., Mizoguchi, E., Smith, R. N., & Mizoguchi, A. (1999). Colitis in transgenic and knockout animals as models of human inflammatory bowel disease. *Immunol Rev*, 169, 195-207. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.1999.tb01316.x>
- Bikle, D. (2009). Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*, 94(1), 26-34. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1454>
- Bikle, D. D. (2021). Vitamin D: production, metabolism and mechanisms of action. *Endotext [Internet]*.
- Blau, J. E., & Collins, M. T. (2015). The PTH-Vitamin D-FGF23 axis. *Rev Endocr Metab Disord*, 16(2), 165-174. <https://doi.org/10.1007/s11154-015-9318-z>
- Bonnotte, B. (2004). Physiopathologie des maladies auto-immunes. *La Revue de Médecine Interne*, 25(9), 648-658. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.revmed.2004.02.003>
- Borgogni, E., Sarchielli, E., Sottili, M., Santarlasci, V., Cosmi, L., Gelmini, S., Lombardi, A., Cantini, G., Perigli, G., Luconi, M., Vannelli, G. B., Annunziato, F., Adorini, L., Serio, M., & Crescioli, C. (2008). Elocalcitol inhibits inflammatory responses in human thyroid cells and T cells. *Endocrinology*, 149(7), 3626-3634. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0078>
- Cañas, C. A., & Cañas, F. (2012). The Biological Significance of Evolution in Autoimmune Phenomena. *Autoimmune Diseases*, 2012, 784315. <https://doi.org/10.1155/2012/784315>
- Cantorna, M. T. (2000). Vitamin D and autoimmunity: is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? *Proc Soc Exp Biol Med*, 223(3), 230-233. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1373.2000.22333.x>
- Cantorna, M. T., Hayes, C. E., & DeLuca, H. F. (1998). 1,25-Dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *J Nutr*, 128(1), 68-72. <https://doi.org/10.1093/jn/128.1.68>
- Chahardoli, R., Saboor-Yaraghi, A. A., Amouzegar, A., Khalili, D., Vakili, A. Z., & Azizi, F. (2019). Can Supplementation with Vitamin D Modify Thyroid Autoantibodies (Anti-TPO Ab, Anti-Tg Ab) and Thyroid Profile (T3, T4, TSH) in Hashimoto's Thyroiditis? A Double Blind, Randomized Clinical Trial. *Horm Metab Res*, 51(5), 296-301. <https://doi.org/10.1055/a-0856-1044>
- Chen, S., Cui, J., Nakamura, K., Ribeiro, R. C., West, B. L., & Gardner, D. G. (2000). Coactivator-vitamin D receptor interactions mediate inhibition of the atrial natriuretic peptide promoter. *J Biol Chem*, 275(20), 15039-15048. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.20.15039>
- Cheng, J. B., Levine, M. A., Bell, N. H., Mangelsdorf, D. J., & Russell, D. W. (2004). Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(20), 7711-7715. <https://doi.org/10.1073/pnas.0402490101>
- Coussens, A., Timms, P. M., Boucher, B. J., Venton, T. R., Ashcroft, A. T., Skolimowska, K. H., Newton, S. M., Wilkinson, K. A., Davidson, R. N., Griffiths, C. J., Wilkinson, R. J., & Martineau, A. R. (2009). 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits matrix metalloproteinases induced by Mycobacterium tuberculosis infection. *Immunology*, 127(4), 539-548. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2008.03024.x>
- Dall'Ara, F., Andreoli, L., Piva, N., Piantoni, S., Franceschini, F., & Tincani, A. (2015). Winter lupus flares are associated with low vitamin D levels in a retrospective longitudinal study of Italian adult patients. *Clin Exp Rheumatol*, 33(2), 153-158.

- Dardenne, O., Prud'homme, J., Arabian, A., Glorieux, F. H., & St-Arnaud, R. (2001). Targeted inactivation of the 25-hydroxyvitamin D(3)-1(alpha)-hydroxylase gene (CYP27B1) creates an animal model of pseudovitamin D-deficiency rickets. *Endocrinology*, *142*(7), 3135-3141. <https://doi.org/10.1210/endo.142.7.8281>
- De Boland, A. R., & Norman, A. W. (1990). Influx of extracellular calcium mediates 1,25-dihydroxyvitamin D3-dependent transcalcachia (the rapid stimulation of duodenal Ca²⁺ transport). *Endocrinology*, *127*(5), 2475-2480. <https://doi.org/10.1210/endo-127-5-2475>
- Dogan, B., Oner, C., Feyizoglu, G., Yoruk, N., & Oguz, A. (2019). Vitamin D status of Turkish type 1 diabetic patients. *Diabetes Metab Syndr*, *13*(3), 2037-2039. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.04.026>
- Erten, Ş., Şahin, A., Altunoğlu, A., Gemcioğlu, E., & Koca, C. (2015). Comparison of plasma vitamin D levels in patients with Sjögren's syndrome and healthy subjects. *Int J Rheum Dis*, *18*(1), 70-75. <https://doi.org/10.1111/1756-185x.12298>
- Fenalti, G., Hampe, C. S., Arafat, Y., Law, R. H. P., Banga, J. P., Mackay, I. R., Whisstock, J. C., Buckle, A. M., & Rowley, M. J. (2008). COOH-Terminal Clustering of Autoantibody and T-Cell Determinants on the Structure of GAD65 Provide Insights Into the Molecular Basis of Autoreactivity. *Diabetes*, *57*(5), 1293-1301. <https://doi.org/10.2337/db07-1461>
- Fournier, C., Gepner, P., Sadouk, M., & Charreire, J. (1990). In vivo beneficial effects of cyclosporin A and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on the induction of experimental autoimmune thyroiditis. *Clin Immunol Immunopathol*, *54*(1), 53-63. [https://doi.org/10.1016/0090-1229\(90\)90005-b](https://doi.org/10.1016/0090-1229(90)90005-b)
- Goswami, R., Marwaha, R. K., Gupta, N., Tandon, N., Sreenivas, V., Tomar, N., Ray, D., Kanwar, R., & Agarwal, R. (2009). Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with thyroid autoimmunity in Asian Indians: a community-based survey. *Br J Nutr*, *102*(3), 382-386. <https://doi.org/10.1017/s0007114509220824>
- Gregori, S., Giarratana, N., Smiroldo, S., Uskokovic, M., & Adorini, L. (2002). A 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes*, *51*(5), 1367-1374. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.5.1367>
- Guillot, X., Semerano, L., Saidenberg-Kermanac'h, N., Falgarone, G., & Boissier, M. C. (2010). Vitamin D and inflammation. *Joint Bone Spine*, *77*(6), 552-557. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.09.018>
- Guillot, X., Semerano, L., Saidenberg-Kermanac'h, N., Falgarone, G., & Boissier, M.-C. (2011). Vitamine D et inflammation. *Revue du Rhumatisme*, *78*(2), 128-133. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.rhum.2010.09.007>
- Guo, Y. D., Strugnell, S., Back, D. W., & Jones, G. (1993). Transfected human liver cytochrome P-450 hydroxylates vitamin D analogs at different side-chain positions. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *90*(18), 8668-8672. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.18.8668>
- Habtezion, A., Silverberg, M. S., Parkes, R., Mikolainis, S., & Steinhart, A. H. (2002). Risk factors for low bone density in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, *8*(2), 87-92. <https://doi.org/10.1097/00054725-200203000-00003>
- Haque, U. J., Bathon, J. M., & Giles, J. T. (2012). Association of vitamin D with cardiometabolic risk factors in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, *64*(10), 1497-1504. <https://doi.org/10.1002/acr.21715>
- Harris, S. S., Eccleshall, T. R., Gross, C., Dawson-Hughes, B., & Feldman, D. (1997). The vitamin D receptor start codon polymorphism (FokI) and bone mineral density in premenopausal American black and white women. *J Bone Miner Res*, *12*(7), 1043-1048. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1997.12.7.1043>
- Haussler, M. R., & Norman, A. W. (1969). Chromosomal receptor for a vitamin D metabolite. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *62*(1), 155-162. <https://doi.org/10.1073/pnas.62.1.155>
- Heaney, R. P. (2008). Vitamin D: criteria for safety and efficacy. *Nutr Rev*, *66*(10 Suppl 2), S178-181. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00102.x>

- Hess, A. F., & Gutman, P. (1921). The cure of infantile rickets by sunlight as demonstrated by a chemical alteration of the blood. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 19, 31 - 34.
- Holick, M. F. (2004). Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*, 80(6 Suppl), 1678s-1688s. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1678S>
- Holick, M. F., MacLaughlin, J. A., & Doppelt, S. H. (1981). Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. *Science*, 211(4482), 590-593. <https://doi.org/10.1126/science.6256855>
- Illescas-Montes, R., Melguizo-Rodríguez, L., Ruiz, C., & Costela-Ruiz, V. J. (2019). Vitamin D and autoimmune diseases. *Life Sci*, 233, 116744. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116744>
- Inoue, Y., Segawa, H., Kaneko, I., Yamanaka, S., Kusano, K., Kawakami, E., Furutani, J., Ito, M., Kuwahata, M., Saito, H., Fukushima, N., Kato, S., Kanayama, H. O., & Miyamoto, K. (2005). Role of the vitamin D receptor in FGF23 action on phosphate metabolism. *Biochem J*, 390(Pt 1), 325-331. <https://doi.org/10.1042/bj20041799>
- Janulis, M., Tembe, V., & Favus, M. J. (1992). Role of protein kinase C in parathyroid hormone stimulation of renal 1,25-dihydroxyvitamin D3 secretion. *J Clin Invest*, 90(6), 2278-2283. <https://doi.org/10.1172/jci116114>
- Jäpelt, R., & Jakobsen, J. (2013). Vitamin D in plants: a review of occurrence, analysis, and biosynthesis [Review]. *Frontiers in Plant Science*, 4. <https://doi.org/10.3389/fpls.2013.00136>
- Jones, G., Prosser, D. E., & Kaufmann, M. (2012). 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): its important role in the degradation of vitamin D. *Arch Biochem Biophys*, 523(1), 9-18. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2011.11.003>
- Karagüzel, G., Sakarya, N. P., Bahadır, S., Yaman, S., & Ökten, A. (2016). Vitamin D status and the effects of oral vitamin D treatment in children with vitiligo: A prospective study. *Clin Nutr ESPEN*, 15, 28-31. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2016.05.006>
- Keane, J. T., Elangovan, H., Stokes, R. A., & Gunton, J. E. (2018). Vitamin D and the Liver-Correlation or Cause? *Nutrients*, 10(4), 496. <https://doi.org/10.3390/nu10040496>
- Khanal, R. C., Peters, T. M., Smith, N. M., & Nemere, I. (2008). Membrane receptor-initiated signaling in 1,25(OH)2D3-stimulated calcium uptake in intestinal epithelial cells. *J Cell Biochem*, 105(4), 1109-1116. <https://doi.org/10.1002/jcb.21913>
- Klein, J., & Sato, A. (2000). The HLA system. First of two parts. *N Engl J Med*, 343(10), 702-709. <https://doi.org/10.1056/nejm200009073431006>
- Kremer, R., Sebag, M., Champigny, C., Meerovitch, K., Hendy, G. N., White, J., & Goltzman, D. (1996). Identification and characterization of 1,25-dihydroxyvitamin D3-responsive repressor sequences in the rat parathyroid hormone-related peptide gene. *J Biol Chem*, 271(27), 16310-16316. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.27.16310>
- Lang, P. O., Samaras, D., & Samaras, N. (2013). Does vitamin D deficiency contribute to further impinge the state of vulnerability to infections of aging and aged adults? *European Geriatric Medicine*, 4(1), 59-65. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.eurger.2012.11.003>
- Leitersdorf, E., Reshef, A., Meiner, V., Levitzki, R., Schwartz, S. P., Dann, E. J., Berkman, N., Cali, J. J., Klapholz, L., & Berginer, V. M. (1993). Frameshift and splice-junction mutations in the sterol 27-hydroxylase gene cause cerebrotendinous xanthomatosis in Jews or Moroccan origin. *J Clin Invest*, 91(6), 2488-2496. <https://doi.org/10.1172/jci116484>
- Leo, C., & Chen, J. D. (2000). The SRC family of nuclear receptor coactivators. *Gene*, 245(1), 1-11. [https://doi.org/10.1016/s0378-1119\(00\)00024-x](https://doi.org/10.1016/s0378-1119(00)00024-x)
- Lourencetti, M., & Abreu, M. M. (2018). Use of active metabolites of vitamin D orally for the treatment of psoriasis. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 64(7), 643-648. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.64.07.643>

- Mackay, I. R. (2000). Tolerance and autoimmunity. *BMJ*, 321(7253), 93. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7253.93>
- Makowski, A., Brzostek, S., Cohen, R. N., & Hollenberg, A. N. (2003). Determination of nuclear receptor corepressor interactions with the thyroid hormone receptor. *Mol Endocrinol*, 17(2), 273-286. <https://doi.org/10.1210/me.2002-0310>
- Martineau, A. R., Wilkinson, K. A., Newton, S. M., Floto, R. A., Norman, A. W., Skolimowska, K., Davidson, R. N., Sørensen, O. E., Kampmann, B., Griffiths, C. J., & Wilkinson, R. J. (2007). IFN-gamma- and TNF-independent vitamin D-inducible human suppression of mycobacteria: the role of cathelicidin LL-37. *J Immunol*, 178(11), 7190-7198. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.11.7190>
- Matsuoka, L. Y., Ide, L., Wortsman, J., MacLaughlin, J. A., & Holick, M. F. (1987). Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab*, 64(6), 1165-1168. <https://doi.org/10.1210/jcem-64-6-1165>
- Mazokopakis, E. E., & Kotsiris, D. A. (2014). Hashimoto's autoimmune thyroiditis and vitamin D deficiency. Current aspects. *Hell J Nucl Med*, 17(1), 37-40. <https://doi.org/10.1967/s002449910120>
- McCollum, E. V., Pitz, W., Simmonds, N., Becker, J. E., Shipley, P. G., & Bunting, R. W. (1922). The effect of additions of fluorine to the diet of the rat on the quality of the teeth. 1925. Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. 1922. The effect of additions of fluorine to the diet of the rat on the quality of the teeth. 1925. *J Biol Chem*, 277(19), E8.
- Mellanby, E. (1919). An experimental investigation on rickets. 1919. *Nutrition*, 5(2), 81-86; discussion 87.
- Merlino, L. A., Curtis, J., Mikuls, T. R., Cerhan, J. R., Criswell, L. A., & Saag, K. G. (2004). Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum*, 50(1), 72-77. <https://doi.org/10.1002/art.11434>
- Meyer, M. B., Benkusky, N. A., Kaufmann, M., Lee, S. M., Redfield, R. R., Jones, G., & Pike, J. W. (2019). Targeted genomic deletions identify diverse enhancer functions and generate a kidney-specific, endocrine-deficient Cyp27b1 pseudo-null mouse. *J Biol Chem*, 294(24), 9518-9535. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.008760>
- Meyer, M. B., Lee, S. M., Carlson, A. H., Benkusky, N. A., Kaufmann, M., Jones, G., & Pike, J. W. (2019). A chromatin-based mechanism controls differential regulation of the cytochrome P450 gene Cyp24a1 in renal and non-renal tissues. *J Biol Chem*, 294(39), 14467-14481. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.010173>
- Millsop, J. W., Bhatia, B. K., Debbaneh, M., Koo, J., & Liao, W. (2014). Diet and psoriasis, part III: role of nutritional supplements. *J Am Acad Dermatol*, 71(3), 561-569. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.03.016>
- Mizwicki, M. T., Keidel, D., Bula, C. M., Bishop, J. E., Zanello, L. P., Wurtz, J. M., Moras, D., & Norman, A. W. (2004). Identification of an alternative ligand-binding pocket in the nuclear vitamin D receptor and its functional importance in 1alpha,25(OH)2-vitamin D3 signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(35), 12876-12881. <https://doi.org/10.1073/pnas.0403606101>
- Moroni, L., Bianchi, I., & Lleo, A. (2012). Geoeidemiology, gender and autoimmune disease. *Autoimmun Rev*, 11(6-7), A386-392. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.11.012>
- Murayama, A., Takeyama, K., Kitanaka, S., Koderu, Y., Kawaguchi, Y., Hosoya, T., & Kato, S. (1999). Positive and negative regulations of the renal 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase gene by parathyroid hormone, calcitonin, and 1alpha,25(OH)2D3 in intact animals. *Endocrinology*, 140(5), 2224-2231. <https://doi.org/10.1210/endo.140.5.6691>
- Muscogiuri, G. (2020). Introduction to Vitamin D: current evidence and future directions. *Eur J Clin Nutr*, 74(11), 1491-1492. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-00770-9>
- Nanette, B. S. (2014). Pediatric Vitiligo. *Pediatric Clinics of North America*, 61(2), 347-366. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pcl.2013.11.008>
- Norris, J. M., Johnson, R. K., & Stene, L. C. (2020). Type 1 diabetes-early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 8(3), 226-238. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(19\)30412-7](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(19)30412-7)

- Oda, Y., Uchida, Y., Moradian, S., Crumrine, D., Elias, P. M., & Bikle, D. D. (2009). Vitamin D receptor and coactivators SRC2 and 3 regulate epidermis-specific sphingolipid production and permeability barrier formation. *J Invest Dermatol*, 129(6), 1367-1378. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.380>
- Pálmer, H. G., Anjos-Afonso, F., Carmeliet, G., Takeda, H., & Watt, F. M. (2008). The vitamin D receptor is a Wnt effector that controls hair follicle differentiation and specifies tumor type in adult epidermis. *PLoS One*, 3(1), e1483. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001483>
- Papadimitriou, D. T., Marakaki, C., Fretzayas, A., Nicolaidou, P., & Papadimitriou, A. (2013). Negativation of type 1 diabetes-associated autoantibodies to glutamic acid decarboxylase and insulin in children treated with oral calcitriol. *J Diabetes*, 5(3), 344-348. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12023>
- Parsad, D., & Kanwar, A. J. (2009). Topical vitamin D analogues in the treatment of vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res*, 22(4), 487-488. <https://doi.org/10.1111/j.1755-148X.2009.00579.x>
- Penna, G., Roncari, A., Amuchastegui, S., Daniel, K. C., Berti, E., Colonna, M., & Adorini, L. (2005). Expression of the inhibitory receptor ILT3 on dendritic cells is dispensable for induction of CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Blood*, 106(10), 3490-3497. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-05-2044>
- Pinkoski, M. J., & Green, D. R. (2000). Murder by proxy. *Nature Immunology*, 1(6), 461-462. <https://doi.org/10.1038/82701>
- Prabhu, A. V., Luu, W., Sharpe, L. J., & Brown, A. J. (2016). Cholesterol-mediated Degradation of 7-Dehydrocholesterol Reductase Switches the Balance from Cholesterol to Vitamin D Synthesis. *J Biol Chem*, 291(16), 8363-8373. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.699546>
- Prié, D., & Friedlander, G. (2010). Reciprocal Control of 1,25-Dihydroxyvitamin D and FGF23 Formation Involving the FGF23/Klotho System. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5(9), 1717. <https://doi.org/10.2215/CJN.02680310>
- Ramagopalan, S. V., Goldacre, R., Disanto, G., Giovannoni, G., & Goldacre, M. J. (2013). Hospital admissions for vitamin D related conditions and subsequent immune-mediated disease: record-linkage studies. *BMC Med*, 11, 171. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-171>
- Roizen, J. D., Long, C., Casella, A., O'Lear, L., Caplan, I., Lai, M., Sasson, I., Singh, R., Makowski, A. J., Simmons, R., & Levine, M. A. (2019). Obesity Decreases Hepatic 25-Hydroxylase Activity Causing Low Serum 25-Hydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res*, 34(6), 1068-1073. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3686>
- Rose, N. R. (1997). Autoimmune Diseases: Tracing the Shared Threads. *Hospital Practice*, 32(4), 147-154. <https://doi.org/10.1080/21548331.1997.11443469>
- Rose, N. R. (2002). Mechanisms of autoimmunity. *Semin Liver Dis*, 22(4), 387-394. <https://doi.org/10.1055/s-2002-35708>
- Rose, N. R. (2013). The proper study: preface to The Year in Immunology. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1285(1), v-vii. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/nyas.12158>
- Rose, N. R., & Mackay, I. R. (2014). Chapter 1 - Autoimmune Disease: The Consequence of Disturbed Homeostasis. In N. R. Rose & I. R. Mackay (Eds.), *The Autoimmune Diseases (Fifth Edition)* (pp. 3-9). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384929-8.00001-0>
- Saito, H., Kusano, K., Kinoshita, M., Ito, H., Hirata, M., Segawa, H., Miyamoto, K., & Fukushima, N. (2003). Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress Na⁺-dependent phosphate co-transport activity and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ production. *J Biol Chem*, 278(4), 2206-2211. <https://doi.org/10.1074/jbc.M207872200>
- Schoon, E. J., Geerling, B. G., Van Dooren, I. M., Schurgers, L. J., Vermeer, C., Brummer, R. J., & Stockbrügger, R. W. (2001). Abnormal bone turnover in long-standing Crohn's disease in remission. *Aliment Pharmacol Ther*, 15(6), 783-792. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2001.00997.x>
- Sequeira, V. B., Rybchyn, M. S., Tongkao-On, W., Gordon-Thomson, C., Malloy, P. J., Nemere, I., Norman, A. W., Reeve, V. E., Halliday, G. M., Feldman, D., & Mason, R. S. (2012). The role of the vitamin D receptor and

- ERp57 in photoprotection by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃. *Mol Endocrinol*, 26(4), 574-582. <https://doi.org/10.1210/me.2011-1161>
- Silverberg, N. B. (2014). Pediatric vitiligo. *Pediatr Clin North Am*, 61(2), 347-366. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2013.11.008>
- Silverman, D. A., & Rose, N. R. (1974). Neonatal thymectomy increases the incidence of spontaneous and methylcholanthrene-enhanced thyroiditis in rats. *Science*, 184(4133), 162-163. <https://doi.org/10.1126/science.184.4133.162>
- Simmonds, M. J., & Gough, S. C. (2004). Unravelling the genetic complexity of autoimmune thyroid disease: HLA, CTLA-4 and beyond. *Clin Exp Immunol*, 136(1), 1-10. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02424.x>
- Soleymani, T., Hung, T., & Soung, J. (2015). The role of vitamin D in psoriasis: a review. *Int J Dermatol*, 54(4), 383-392. <https://doi.org/10.1111/ijd.12790>
- Song, G. G., Bae, S. C., & Lee, Y. H. (2012). Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*, 31(12), 1733-1739. <https://doi.org/10.1007/s10067-012-2080-7>
- St-Arnaud, R., Arabian, A., Travers, R., Barletta, F., Raval-Pandya, M., Chapin, K., Depovere, J., Mathieu, C., Christakos, S., Demay, M. B., & Glorieux, F. H. (2000). Deficient mineralization of intramembranous bone in vitamin D-24-hydroxylase-ablated mice is due to elevated 1,25-dihydroxyvitamin D and not to the absence of 24,25-dihydroxyvitamin D. *Endocrinology*, 141(7), 2658-2666. <https://doi.org/10.1210/endo.141.7.7579>
- Steenbock, H. (1924). The induction of growth-promoting and calcifying properties in a ration by exposure to ultraviolet light. *Science*, 60(1549), 224-225. <https://doi.org/10.1126/science.60.1549.224>
- Steinman, R. M., & Nussenzweig, M. C. (2002). Avoiding horror autotoxicus: the importance of dendritic cells in peripheral T cell tolerance. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(1), 351-358. <https://doi.org/10.1073/pnas.231606698>
- Stravitz, R. T., Vlahcevic, Z. R., Russell, T. L., Heizer, M. L., Avadhani, N. G., & Hylemon, P. B. (1996). Regulation of sterol 27-hydroxylase and an alternative pathway of bile acid biosynthesis in primary cultures of rat hepatocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 57(5-6), 337-347. [https://doi.org/10.1016/0960-0760\(95\)00282-0](https://doi.org/10.1016/0960-0760(95)00282-0)
- Takeyama, K., & Kato, S. (2011). The vitamin D₃ 1 α -hydroxylase gene and its regulation by active vitamin D₃. *Biosci Biotechnol Biochem*, 75(2), 208-213. <https://doi.org/10.1271/bbb.100684>
- Thacher, T. D., Fischer, P. R., Singh, R. J., Roizen, J., & Levine, M. A. (2015). CYP2R1 Mutations Impair Generation of 25-hydroxyvitamin D and Cause an Atypical Form of Vitamin D Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 100(7), E1005-1013. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1746>
- Tomer, Y. (2001). Unraveling the genetic susceptibility to autoimmune thyroid diseases: CTLA-4 takes the stage. *Thyroid*, 11(2), 167-169. <https://doi.org/10.1089/105072501300042884>
- Tomita, Y., Torinuki, W., & Tagami, H. (1988). Stimulation of Human Melanocytes by Vitamin D₃ Possibly Mediates Skin Pigmentation After Sun Exposure. *Journal of Investigative Dermatology*, 90(6), 882-884. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12462151>
- Vaisberg, M. W., Kaneno, R., Franco, M. F., & Mendes, N. F. (2000). Influence of cholecalciferol (vitamin D₃) on the course of experimental systemic lupus erythematosus in F1 (NZBxW) mice. *J Clin Lab Anal*, 14(3), 91-96. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-2825\(2000\)14:3<91::aid-jcla2>3.0.co;2-o](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-2825(2000)14:3<91::aid-jcla2>3.0.co;2-o)
- Vieth, R. (2020). Vitamin D supplementation: cholecalciferol, calcifediol, and calcitriol. *European Journal of Clinical Nutrition*, 74(11), 1493-1497. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0697-1>
- von Andrian, U. H., & Mackay, C. R. (2000). T-cell function and migration. Two sides of the same coin. *N Engl J Med*, 343(14), 1020-1034. <https://doi.org/10.1056/nejm200010053431407>
- Wang, L., Wang, F. S., & Gershwin, M. E. (2015). Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med*, 278(4), 369-395. <https://doi.org/10.1111/joim.12395>

- Wang, T. T., Dabbas, B., Laperriere, D., Bitton, A. J., Soualhine, H., Tavera-Mendoza, L. E., Dionne, S., Servant, M. J., Bitton, A., Seidman, E. G., Mader, S., Behr, M. A., & White, J. H. (2010). Direct and indirect induction by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of the NOD2/CARD15-defensin beta2 innate immune pathway defective in Crohn disease. *J Biol Chem*, 285(4), 2227-2231. <https://doi.org/10.1074/jbc.C109.071225>
- Webb, A. R., DeCosta, B. R., & Holick, M. F. (1989). Sunlight regulates the cutaneous production of vitamin D3 by causing its photodegradation. *J Clin Endocrinol Metab*, 68(5), 882-887. <https://doi.org/10.1210/jcem-68-5-882>
- Webb, A. R., Kline, L., & Holick, M. F. (1988). Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab*, 67(2), 373-378. <https://doi.org/10.1210/jcem-67-2-373>
- Whistler, D., Kerckhoven, J. P. a., & Leiden, R. t. (1645). De morbo puerili Anglorum, quem patrio idiômate indigenae vocant The Rickets. *Journal of History of Medicine*.(5), 397-415.
- Windaus, A., Schenck, F., & Werder, F. T. (1936). Über das antirachitisch wirksame Bestrahlungsprodukt ans 7-Dehydro-cholesterin. *241*(1-3), 100-103. <https://doi.org/doi:10.1515/bchm2.1936.241.1-3.100>
- Yu, C., Gershwin, M. E., & Chang, C. (2014). Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review. *J Autoimmun*, 48-49, 10-13. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.004>
- Zenata, O., & Vrzal, R. (2017). Fine tuning of vitamin D receptor (VDR) activity by post-transcriptional and post-translational modifications. *Oncotarget*, 8(21), 35390-35402. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15697>
- Zmijewski, M. A., & Carlberg, C. (2020). Vitamin D receptor(s): In the nucleus but also at membranes? *Exp Dermatol*, 29(9), 876-884. <https://doi.org/10.1111/exd.14147>