

Vitamine D : une alliée insoupçonnée du système immunitaire ?

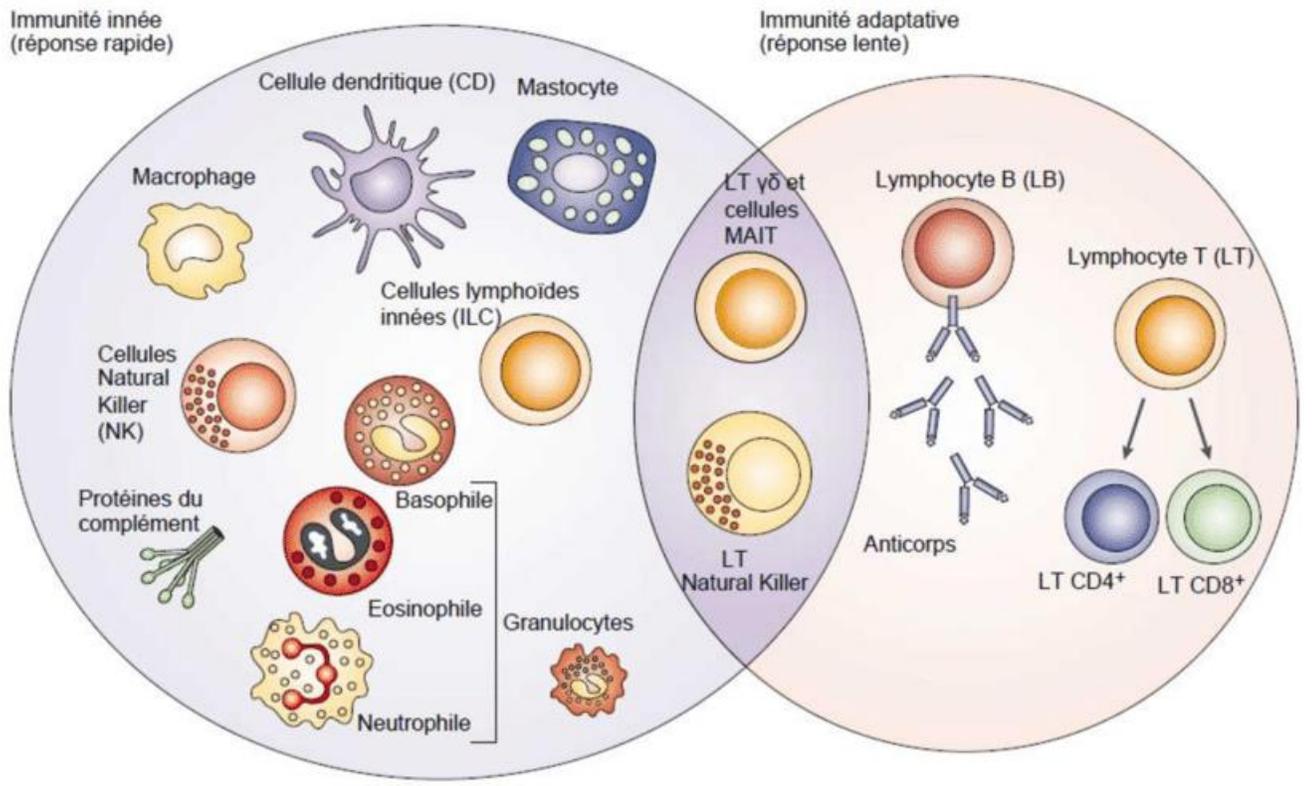
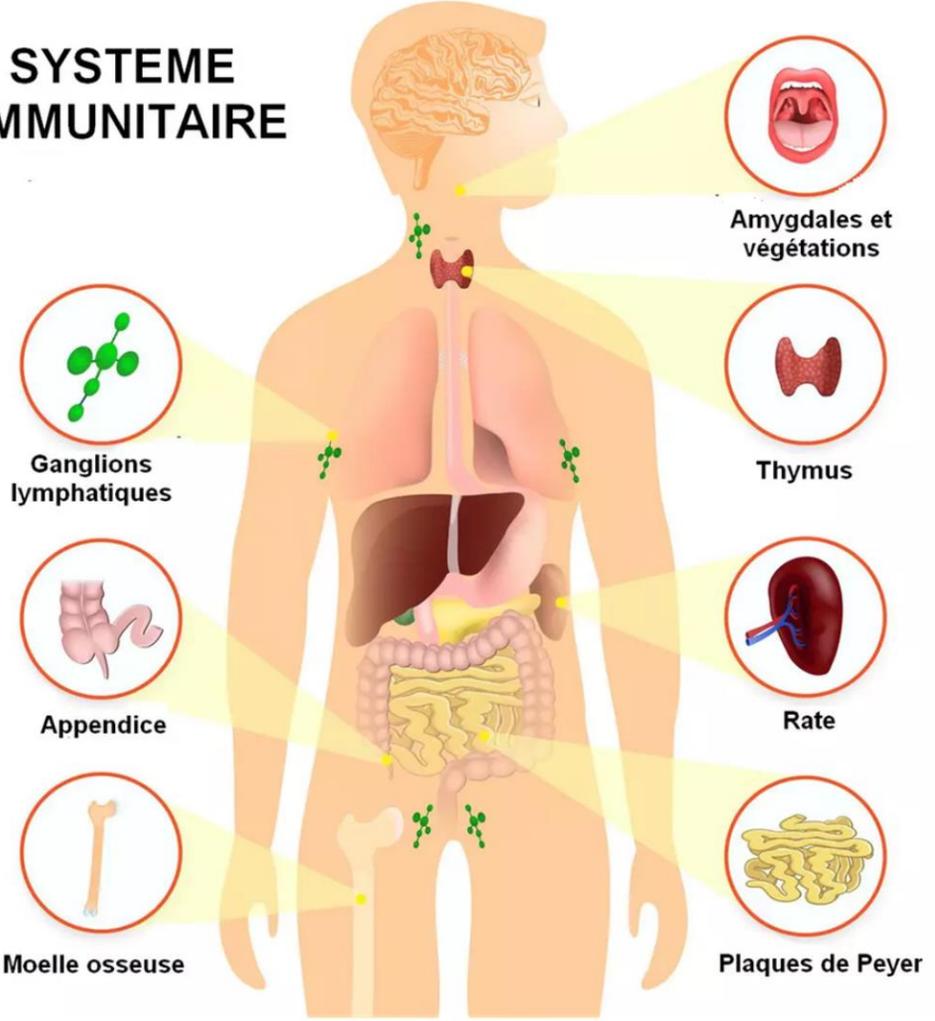
Jean-François Landrier

Centre CardioVasculaire et Nutrition (C2VN)
Equipe « Micronutrition et maladies métaboliques »
UMR 1260 INRAE / 1263 INSERM / AMU
Campus Santé Timone
Marseille



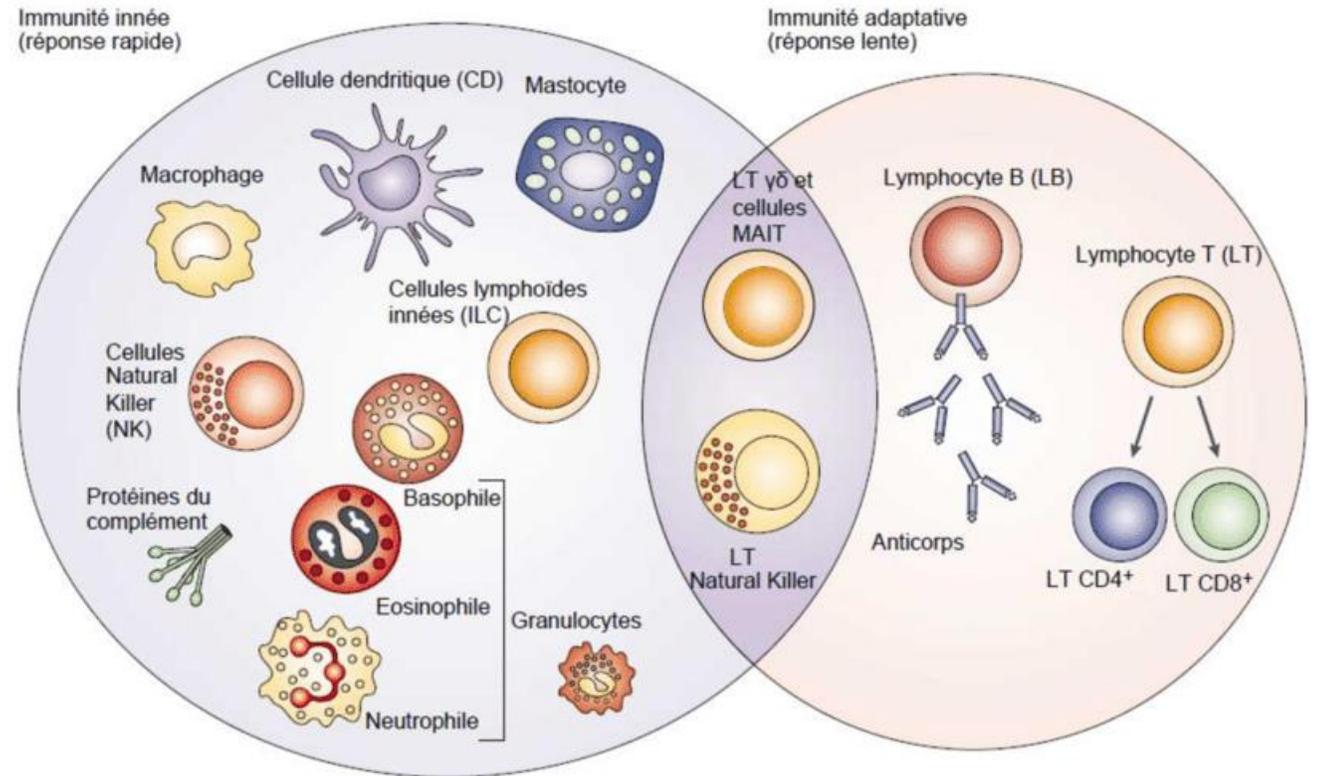
Le système immunitaire en quelques mots

SYSTEME IMMUNITAIRE



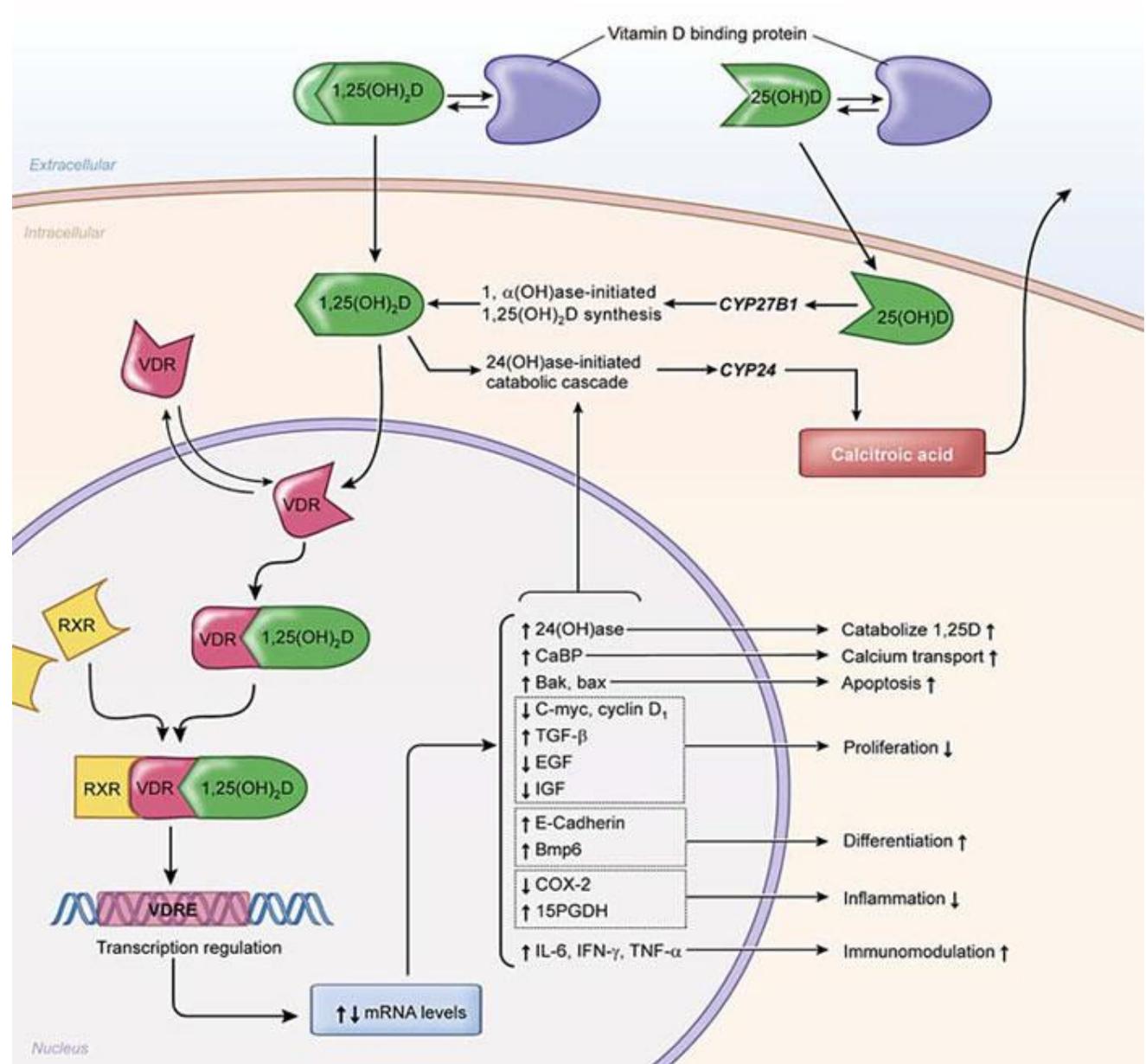
Le système immunitaire en quelques mots

- VDR exprimé dans les cellules dendritiques, macrophages, monocytes, NK, et dans 78% des lymphocytes B et 60% des T.



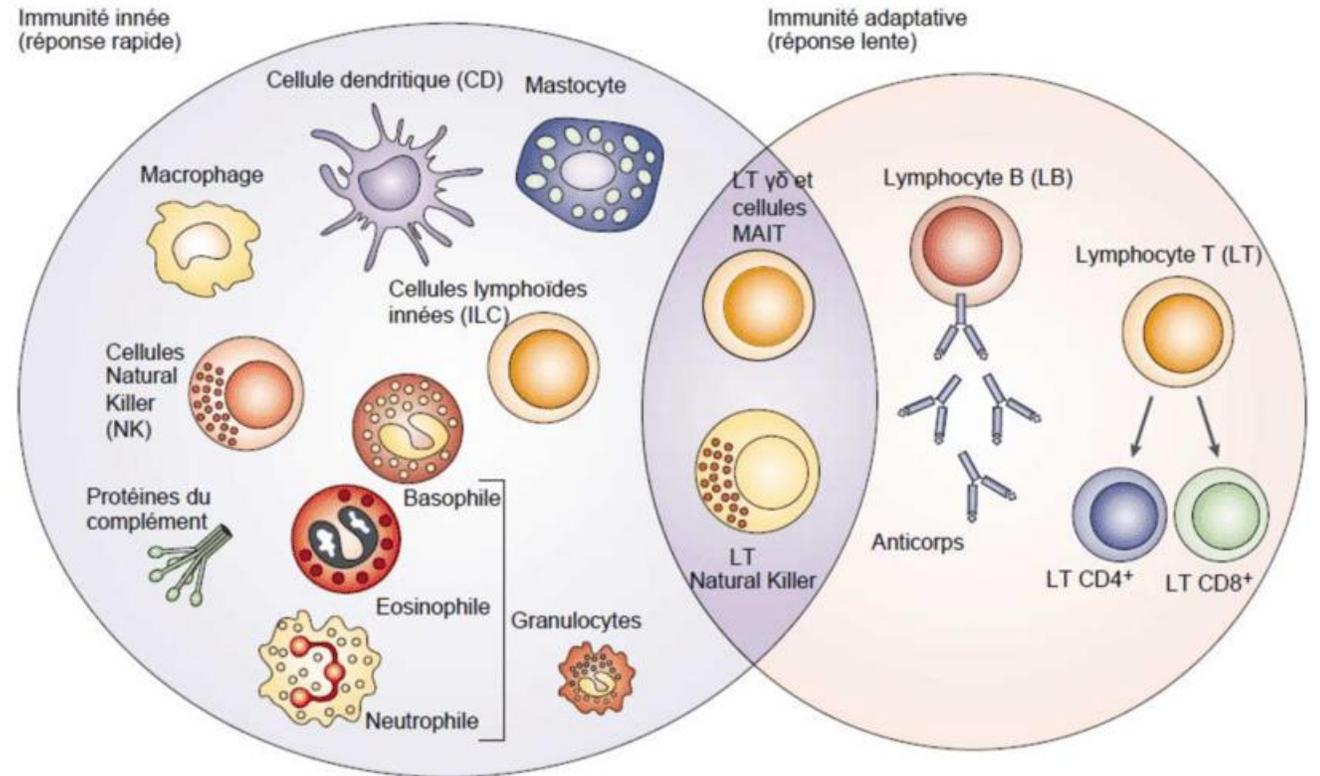
Vitamin D Receptor (NR1L1)

- Superfamille des récepteurs nucléaires.
- Exprimé dans la plupart des types cellulaires et dans tous les tissus.
- $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (calcitriol) ligand principal.
- Après hétérodimérisation avec le rétinoid X receptor (RXR), en présence de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, VDR se fixe sur l'élément de réponse à la vitamine D (VDRE) localisé dans les régions promotrices des gènes régulés.
- Capable de médier des transactivations et des transrépressions (ne dépendent pas de la fixation de VDR en région promotrice)

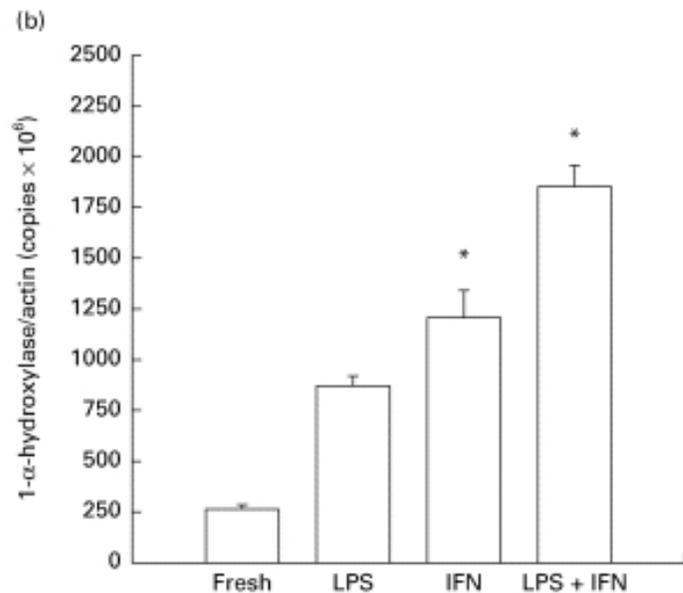
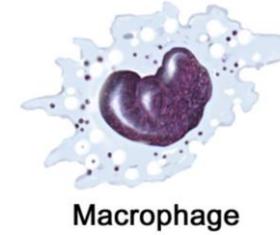
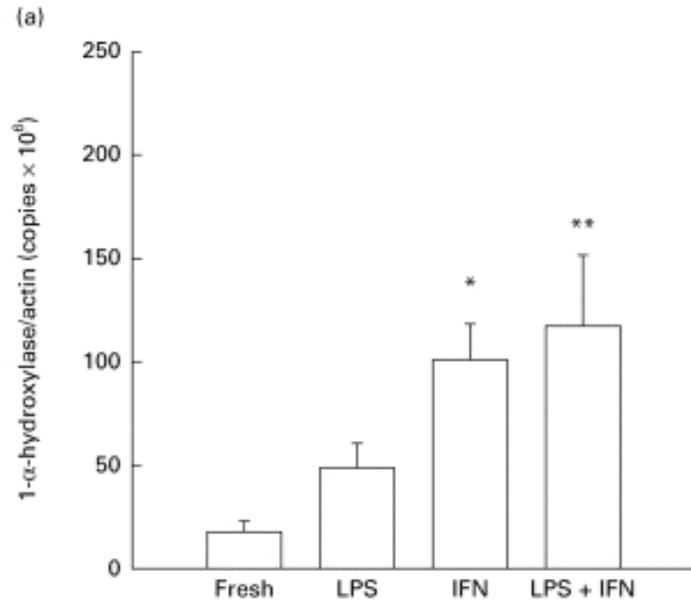


Le système immunitaire en quelques mots

- VDR exprimé dans les cellules dendritiques, macrophages, monocytes, NK, et dans 78% des lymphocytes B et 60% des T.
- Activation des cellules immunitaires induit en cascade l'expression de VDR et de Cyp27B1 (enzyme produisant la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$).
- $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ modulation de la fonction immune.

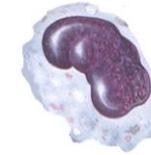
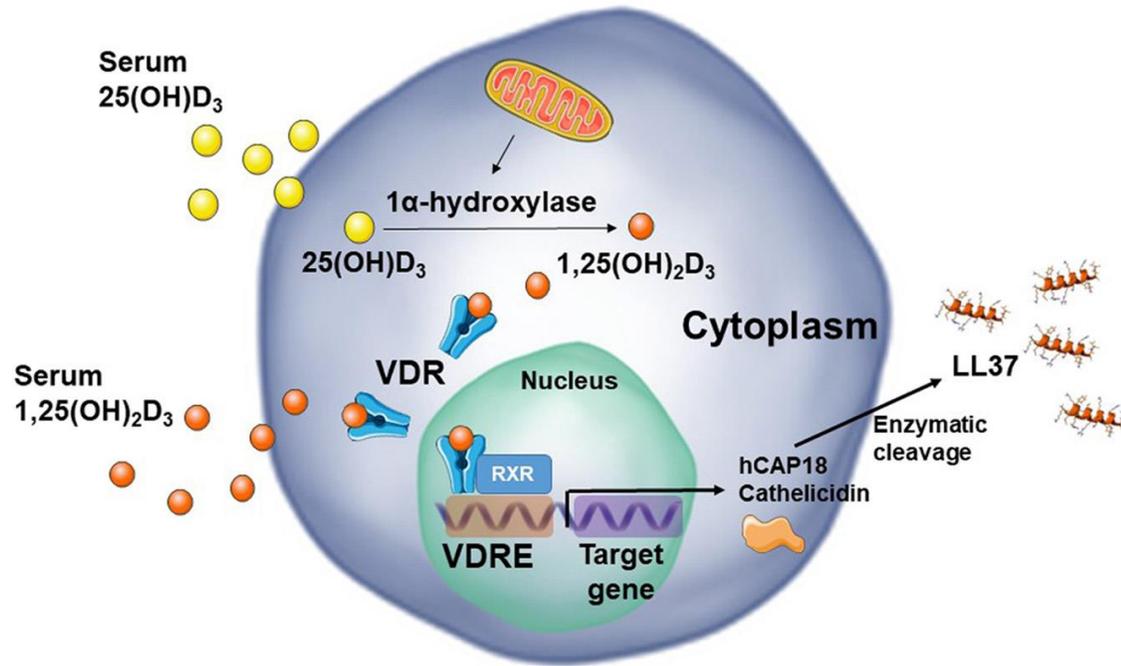


Premiers éléments suggérant un cross-talk entre métabolisme de la vitamine D et inflammation



Induction de l'expression du gène codant Cyp27b1 par des molécules pro-inflammatoires.

La 1,25(OH)₂D active la production de peptides antimicrobiens



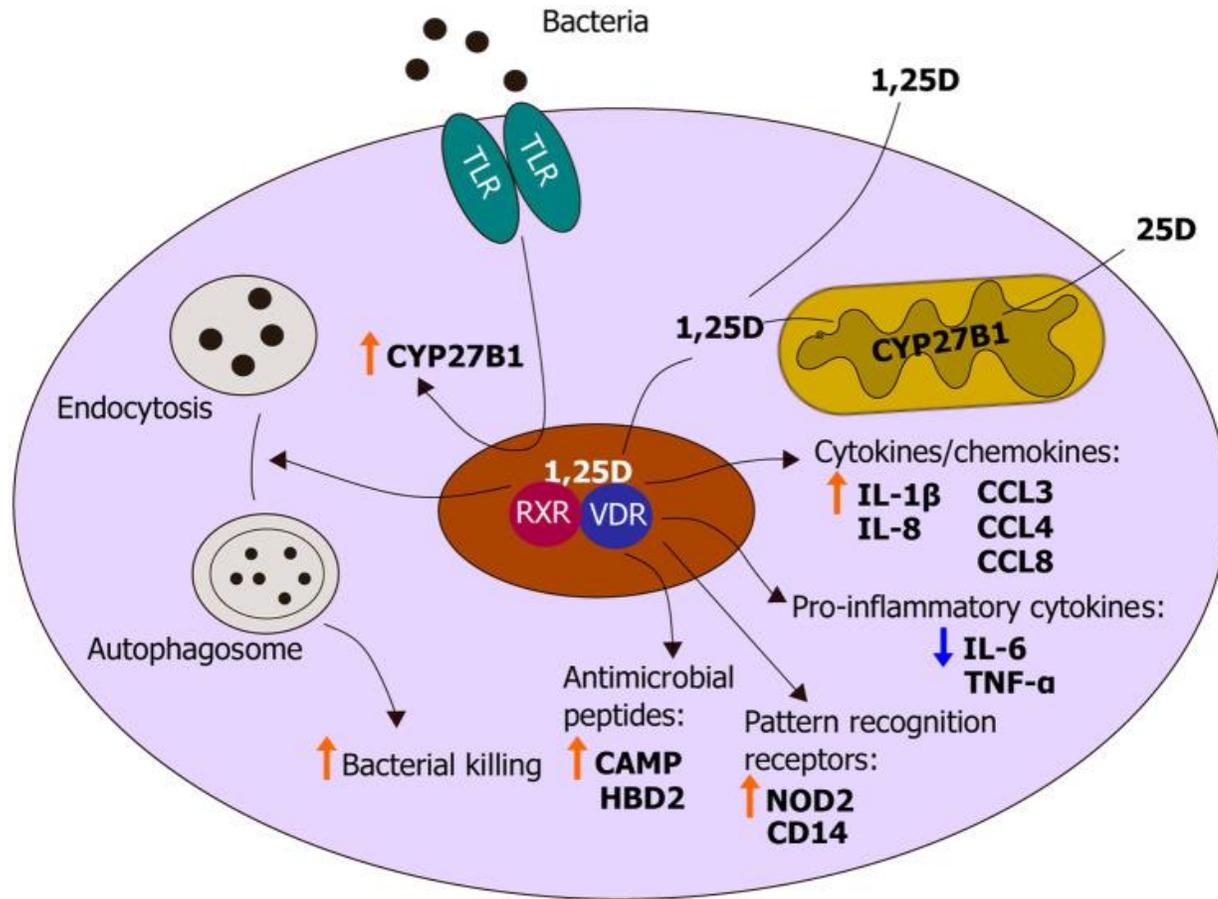
Monocyte



Neutrophil

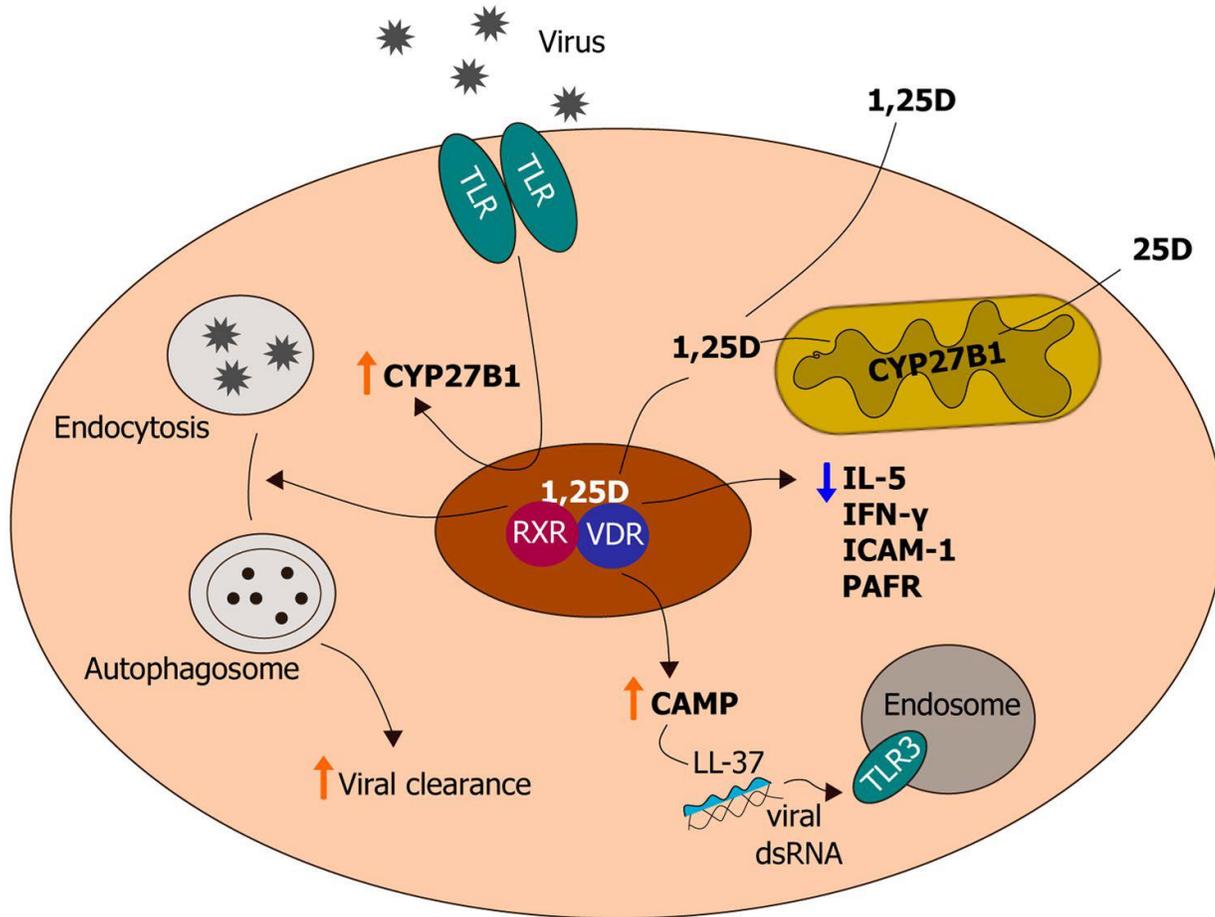
Induction de l'expression des gènes codant le peptide antimicrobien cathélicidine et la β-défensine 2 par la 1,25(OH)₂D.

La 1,25(OH)₂D et le VDR coordonnent la réponse antibactérienne (réponse innée)



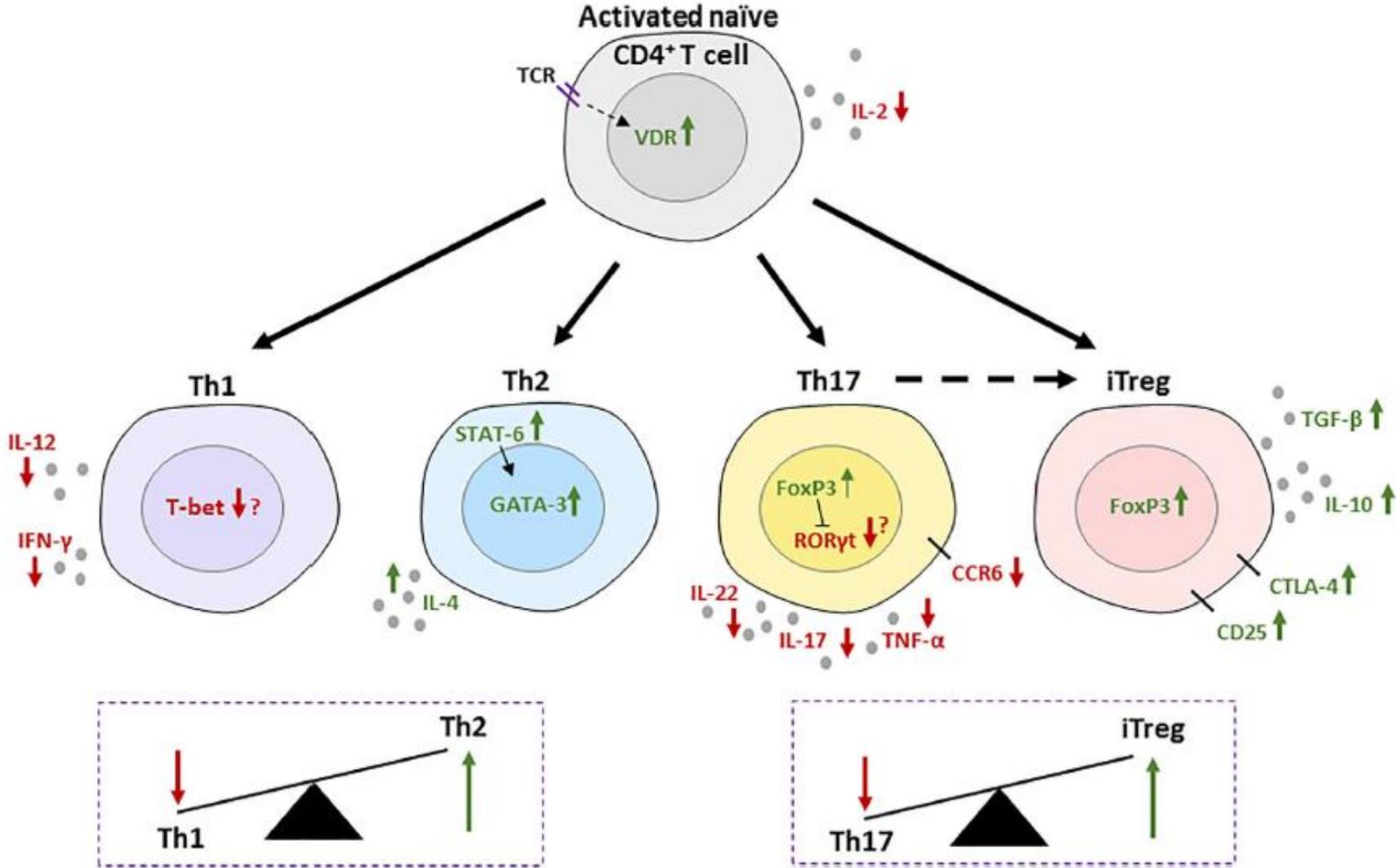
Induction de gènes codant des protéines impliquées dans une réponse coordonnée pour faire face à une infection bactérienne

La 1,25(OH)₂D et le VDR coordonnent la réponse antivirale (réponse innée)



Induction de gènes codant pour une réponse coordonnée à une infection virale dans les cellules épithéliales de poumon

La 1,25(OH)2D et le VDR coordonnent la réponse des différentes populations de lymphos T (réponse adaptative)



Profil anti-inflammatoire

La 1,25(OH)₂D et le VDR sont actifs sur tous les types cellulaires liés à l'immunité

Cell Type	Regulation of VDR Expression	Regulation of CYP27B1 Expression	Regulation of Function by Vitamin D Signaling	Immunological Effect/Consequences	References
Monocytes/macrophages	▲ <i>M.tb.</i> lipopeptide, IL-15	▲ <i>M.tb.</i> lipopeptide, IFN γ , LPS, IL-15	▲ AMP β production, PRR expression, IL-1 β , IL-8, CCL3, CCL4, CCL8, IL-8, PPAR γ , autophagy ▼ IL-6, TNF α	Enhanced microbial killing, antigen presentation, inflammation, chemotaxis, altered macrophage phenotypes	Oberg et al, 1993; Overbergh et al, 2000; Wang et al, 2004; Liu et al, 2006, 2009; Krutzik et al, 2008; Khoo et al, 2011; Verway et al, 2013; Dimitrov and White, 2016; Ismailova and White, 2022
Dendritic cells	▼ Differentiation (CD40 signaling)	▲ LPS, differentiation (CD40 signaling)	▲ IL-10, dendritic cell maturation, CCL3, CCL4, PD-L1 ▼ IL-12, TNF α , IFN γ , CCL5, MHC-II, CD40, CD80, CD86	Inhibition of antigen presentation, reduced proinflammatory helper T cell differentiation	Hewison et al, 2003; Adorini and Penna, 2009; Ismailova and White, 2022
Neutrophils	Not known	Not expressed	▲ AMP production, PRR expression, formation of NET-like structures ▼ Apoptosis (autocrine IL-4 signaling)	Enhanced microbial killing, potentially prolonged antimicrobial activity	Agerberth et al, 2000; Takahashi et al, 2002; Agraz-Cibrian et al, 2019; Ismailova and White, 2022
$\alpha\beta$ -T cells	▲ TCR signaling/activation	▲ TCR signaling/activation	▲ FoxP3 transcription ▼ IL-2, IFN γ , IL-17A	Decreased proinflammatory helper T cell differentiation/function, increased Treg differentiation, decreased CTL cytotoxicity	Provedini et al, 1983; Rigby et al, 1984; Bruce et al, 2011; Adams et al, 2014; Chen et al, 2014; Bishop et al, 2021
B cells	▲ BCR signaling, CD40/IL-21	▲ BCR signaling, CD40/IL-21	▲ Apoptosis, altered class switching, IL-10 ▼ Plasma cell maturation, proliferation, immunoglobulin production	Diminished antibody production and T-cell stimulation	Provedini et al, 1983; Chen et al, 2007; Adams et al, 2014;
$\gamma\delta$ -T cells	▲ Nonpeptidic monoalkyl phosphate stimulation	Not known	▼ Phospholigand-induced expansion, IFN γ , cytotoxicity	Not known	Chen et al, 2005; Bemicke et al, 2022
NK cells	Not known	Not known	▲ Granzyme A (LAK cells), IL-10 ▼ Differentiation from cord blood, cytotoxicity, IFN γ	Not known	Deniz et al, 2008; Lee et al, 2018
iNKT cells	Not known	Not known	▲ Thymic development, functional maturity	Not known	Yu and Cantorna, 2008
Innate lymphoid cells (3)	▲ IL-23+IL-1 β	Not known	▲ IL-1 β pathway, proliferation ▼ IL-22, IL-17F, GM-CSF	Not known	Konya et al, 2018; He et al, 2019
Eosinophils	▲ Calcitriol (Eo1 cells)	Not known	▼ Activation	Not known	Lu et al, 2017
Mast cells	▲ Calcitriol	Not known	▼ Histamine, TNF α , IL-6, activation	Not known	Yip et al, 2014; Liu et al, 2017

Artusa P et al. Pharmacological Reviews 2025

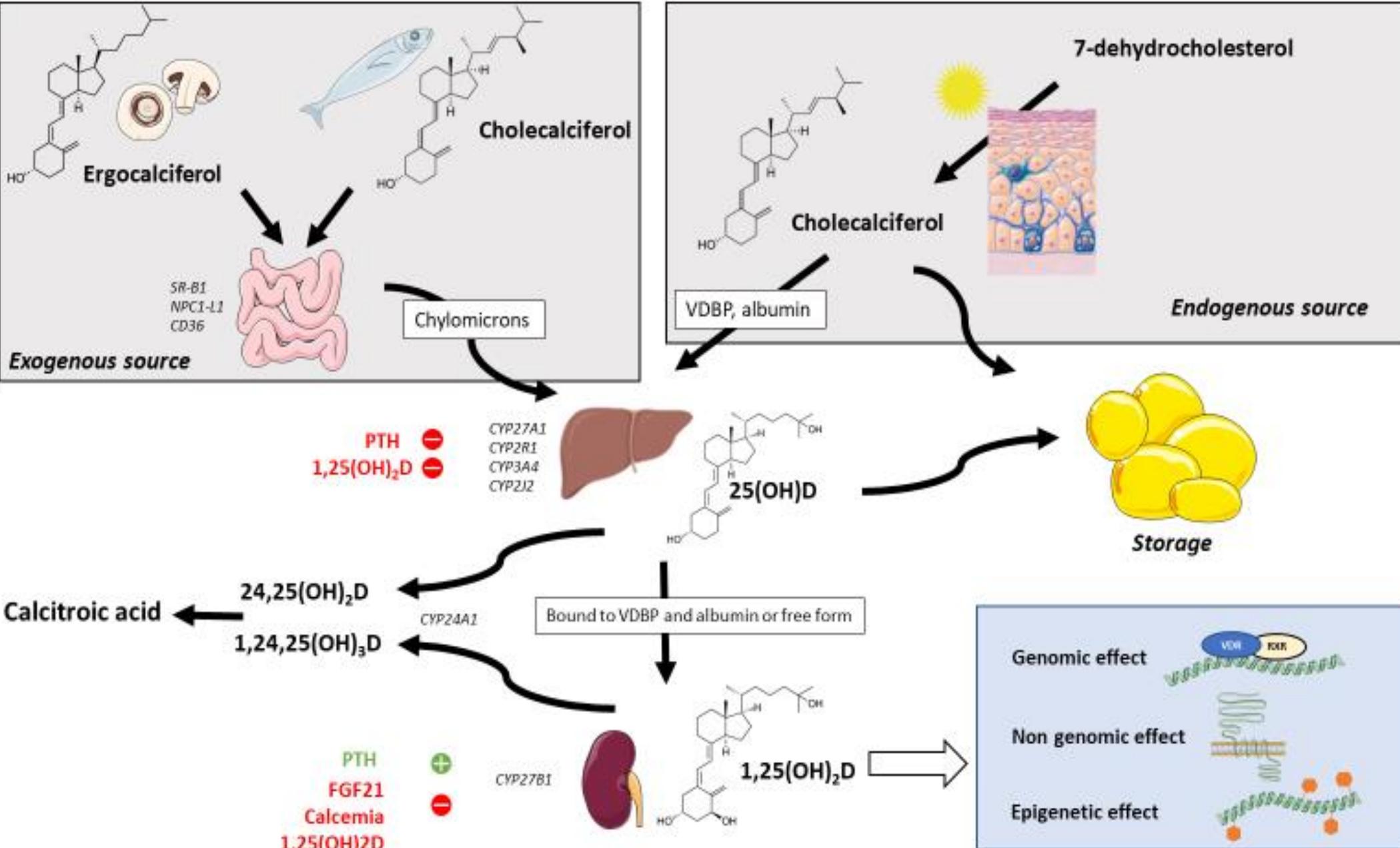
La déficience en vitamine D est associée à différentes maladies auto-immunes

Autoimmune disorder	Vitamin D deficiency	Mendelian randomisation	SNPs
Rheumatoid arthritis	Reviewed in Harrison <i>et al.</i> 2020 (49)	Bae and Lee 2018 (83) Viatte <i>et al.</i> 2014 (84)	VDR systematic review Bagheri-Hosseinabadi <i>et al.</i> 2020 (85) DBP/GC Yan <i>et al.</i> 2012 (86)
Sjögren's syndrome	Systematic review Kuo <i>et al.</i> 2020 (87) Li <i>et al.</i> 2019 (88) Erten <i>et al.</i> 2015 (89)		
Systemic lupus erythematosus	Arshad <i>et al.</i> 2021 (90) Reviewed in Kamen <i>et al.</i> 2006 (91) Reviewed in Dall'Ara <i>et al.</i> 2018 (92)	Bae and Lee 2018 (83)	VDR Chen <i>et al.</i> 2017 (93) CYP27B1 Fakhfakh <i>et al.</i> 2021 (94)
Inflammatory bowel disease (IBD)	Systematic Review Del Pinto <i>et al.</i> 2015 (95) Systematic Review Gubatan <i>et al.</i> 2019 (96)	Lund-Nielsen <i>et al.</i> 2018 (97)	VDR Gisbert-Ferrándiz <i>et al.</i> 2018 (98) DBP/GC Eloranta <i>et al.</i> 2011 (99)
Multiple sclerosis (MS)	Reviewed in Sintzel <i>et al.</i> 2018 (100)	Mokry <i>et al.</i> 2015 (78) Rhead <i>et al.</i> 2016 (79) Harroud <i>et al.</i> 2018 (101)	CYP27B1 Sundqvist <i>et al.</i> 2010 (102); Orton <i>et al.</i> 2008 (103) CYP2R1 Scazzone <i>et al.</i> 2018 (104) DBP/GC Agliardi <i>et al.</i> 2017 (105) VDR Reviewed in Scazzone <i>et al.</i> 2021(106) VDR Nejentsev <i>et al.</i> 2004 (110) CYP2R1, DBP/GC, CYP24A1 Almeida <i>et al.</i> 2020 (111)
Type 1 diabetes mellitus	Meta-analysis Hou <i>et al.</i> 2021 (107) Meta-analysis Feng <i>et al.</i> 2015 (108)	Manousaki <i>et al.</i> 2021 (109)	
Guillain-Barre syndrome Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	Elf <i>et al.</i> 2014 (112)		
Psoriasis	Fu <i>et al.</i> 2021 (113) Pitukweerakul <i>et al.</i> 2019 (114) Reviewed in Hambly and Kirby 2017 (115)		VDR Liu <i>et al.</i> 2020 (116)
Autoimmune thyroid disease	Ke <i>et al.</i> 2017 (117) Xu <i>et al.</i> 2015 (118) Wang <i>et al.</i> 2015 (119)		VDR Zhou <i>et al.</i> 2021 (120) VDR Meng <i>et al.</i> 2015 (121) CYP27B1 Jennings <i>et al.</i> 2005 (122)
Myasthenia gravis	Justo <i>et al.</i> 2021 (123) Kang <i>et al.</i> 2018 (124) Askmark <i>et al.</i> 2012 (125)		VDR Han <i>et al.</i> 2021 (126)
Vasculitis	Korkmaz <i>et al.</i> 2021 (127) Yoon <i>et al.</i> 2020 (128) Systematic Review Khabbazi <i>et al.</i> (2019) (129)	Zhong <i>et al.</i> 2021 (130)	



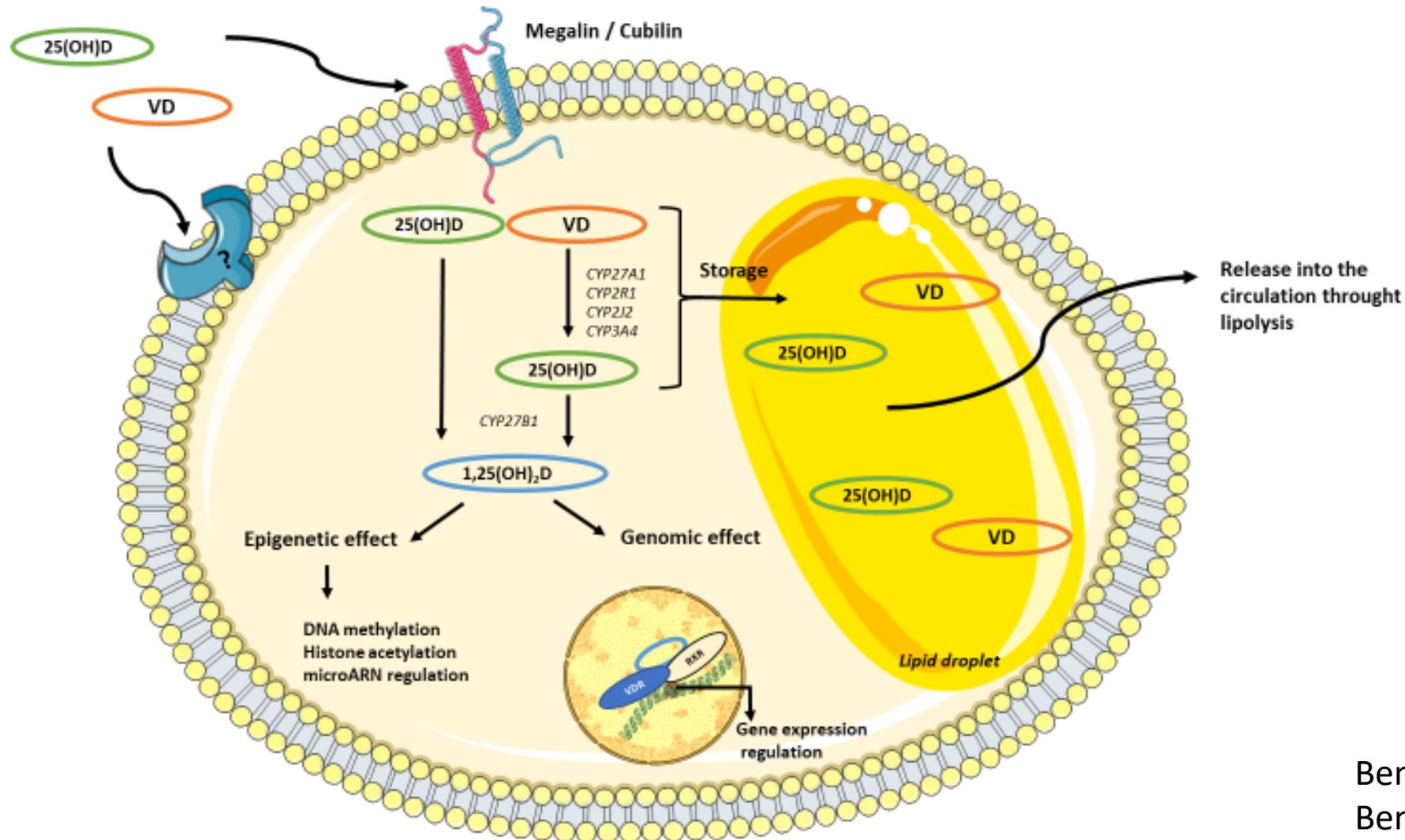
Preuves solides pour la sclérose en plaque

Le métabolisme de la vitamine D

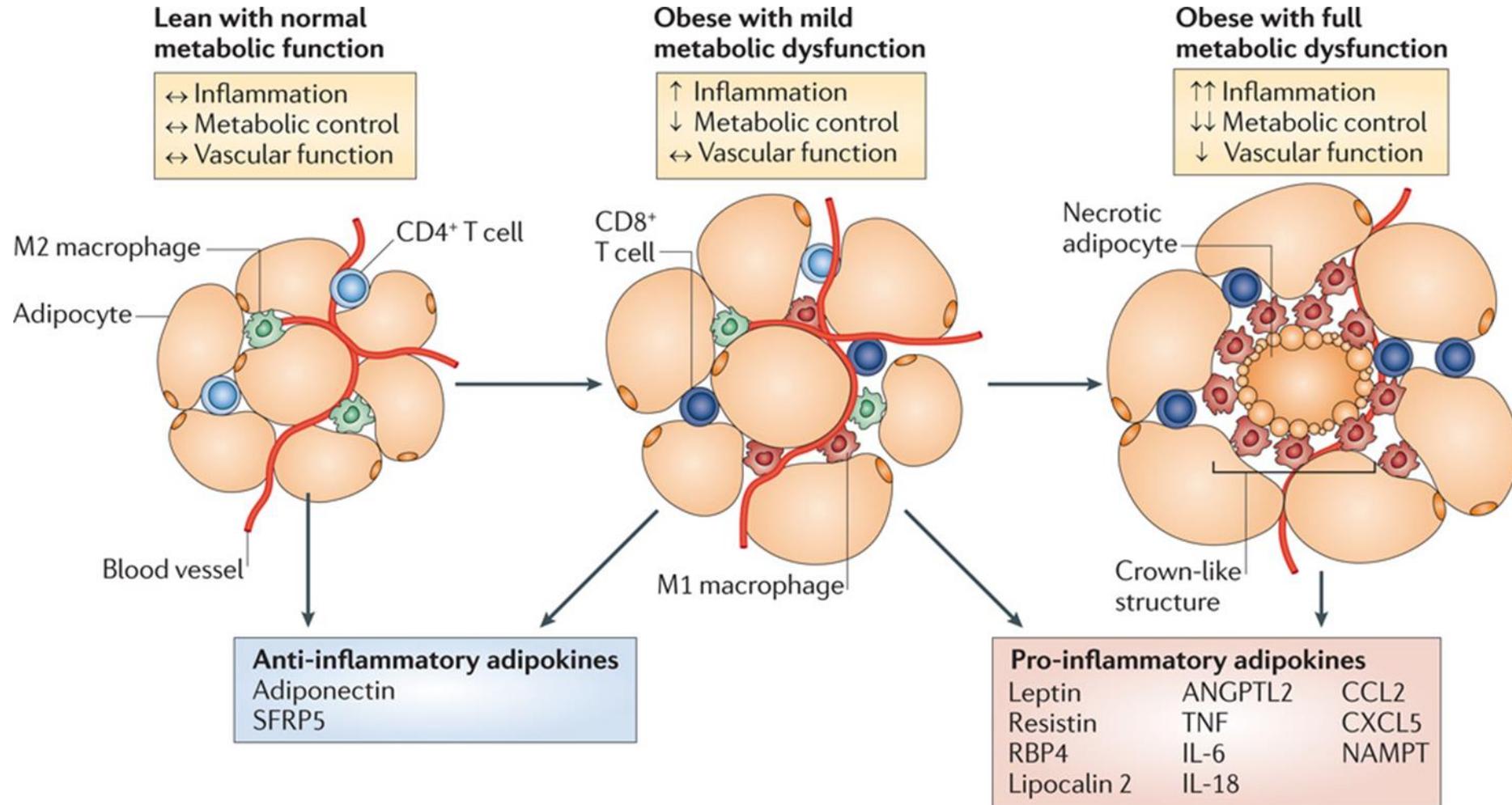


Les adipocytes expriment les enzymes du métabolisme de la vitamine D

Le tissu adipeux et l'adipocyte n'est pas qu'un site de stockage mais aussi un tissu cible où la vitamine D pourrait réguler de nombreux processus physiologiques (adipogenèse, inflammation, métabolisme...)



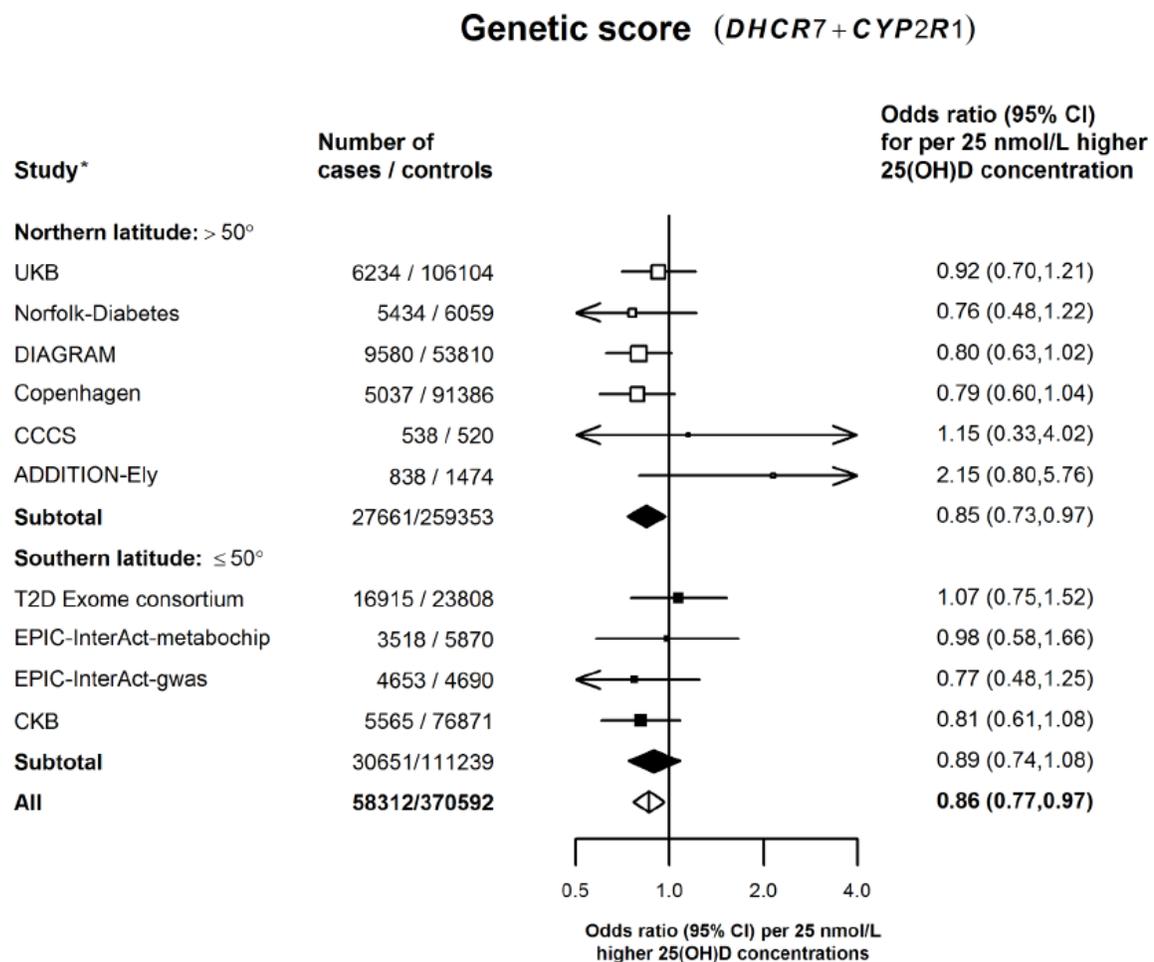
Evolution du phénotype du tissu adipeux au cours de l'obésité



Ouchi N, Nature, 2011

Le tissu adipeux est un contributeur majeur à l'inflammation associée à l'obésité.

La relation VD et DT2 dans la randomisation mendélienne



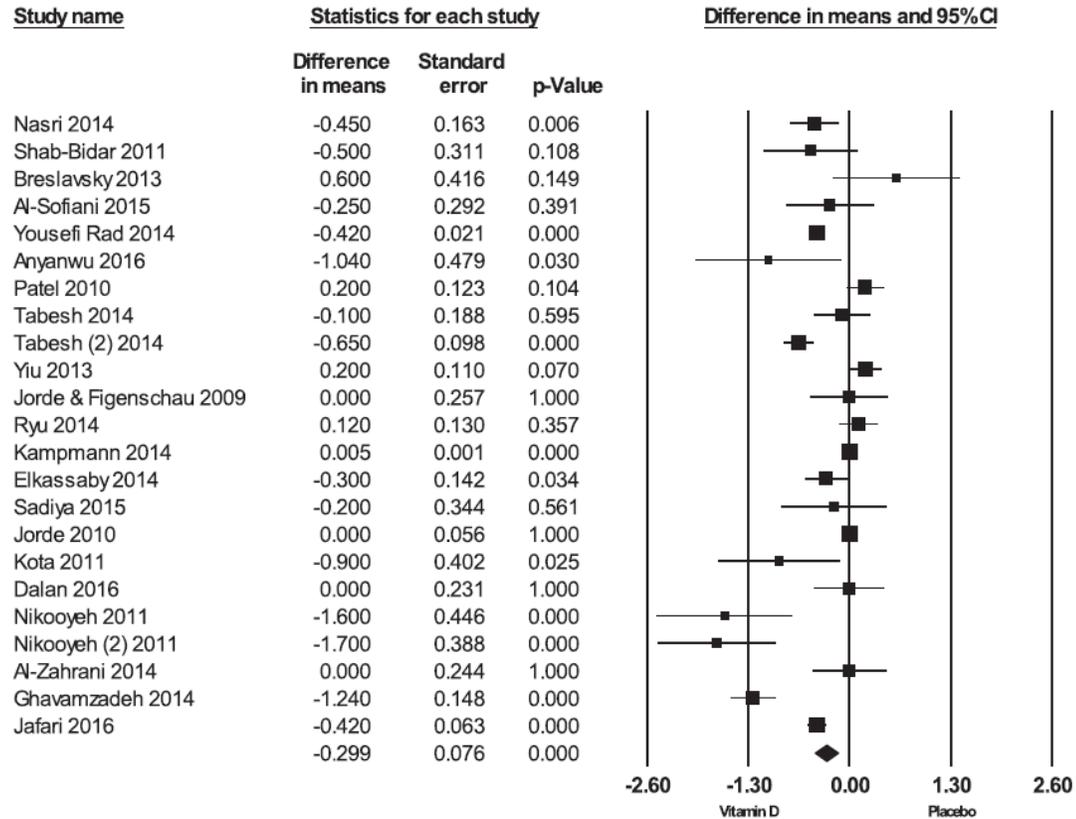
**DHCR7
CYP2R1
VDBP
CYP24A1**

58 312 cas
370 592 contrôles

Lien causal entre 25(OH)D faible et DT2. Augmentation de 25 nmol/l de 25(OH)D associé à une diminution du risque de DT2 de 14%

La relation VD et DT2 dans les études d'interventions (RCT) - curatif

Mirhosseini N, J Clin Endo Metab, 2017; 102 : 3097



1528 patients randomisés
 24 RCT de 2000 à 2017
 Dose VD médiane : 4200 UI/jour
 Durée médiane : 28 semaines

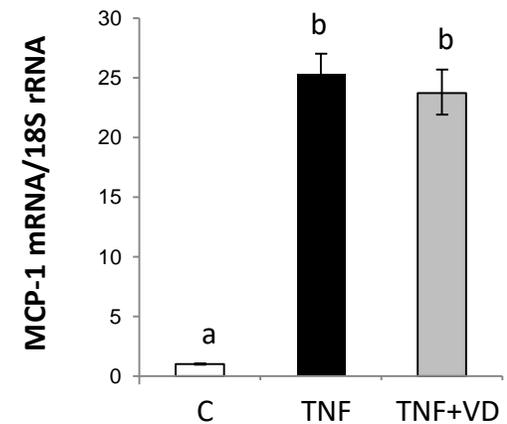
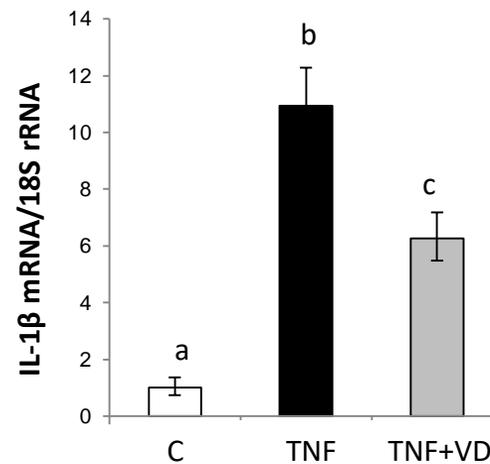
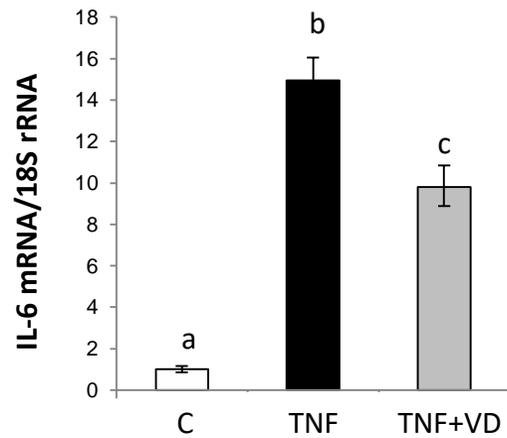
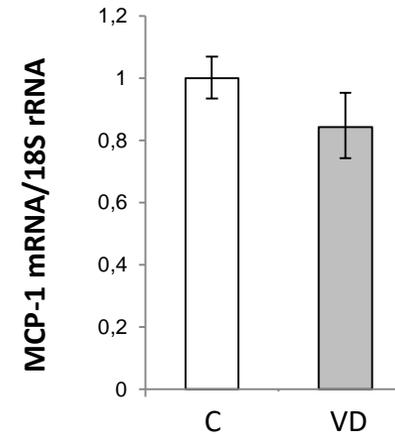
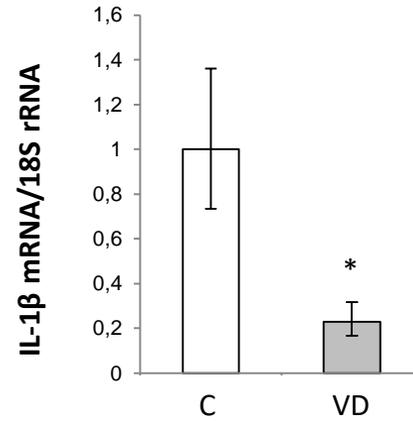
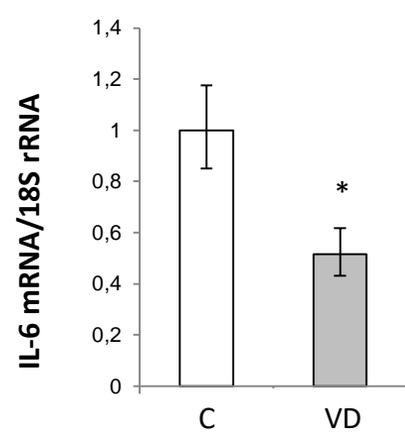
Figure 2. Mean difference in the change of HbA1c (%) for vitamin D-supplemented and control groups. Data from (12, 28–32, 52–66).

Effet d'une supplémentation en VD sur la glycémie à jeun, Hb1ac et HOMA-IR chez les sujets présentant une tolérance au glucose perturbée (diabétiques)

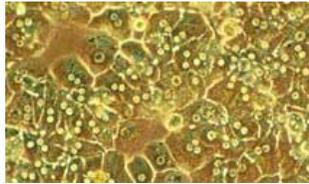


La vitamine D agit sur le niveau d'inflammation du tissu adipeux pour réduire les perturbations de l'homéostasie glucidique

La VD limite la réponse inflammatoire dans l'adipocyte humain



La vitamine D régule l'expression des chimiokines



Human adipocytes

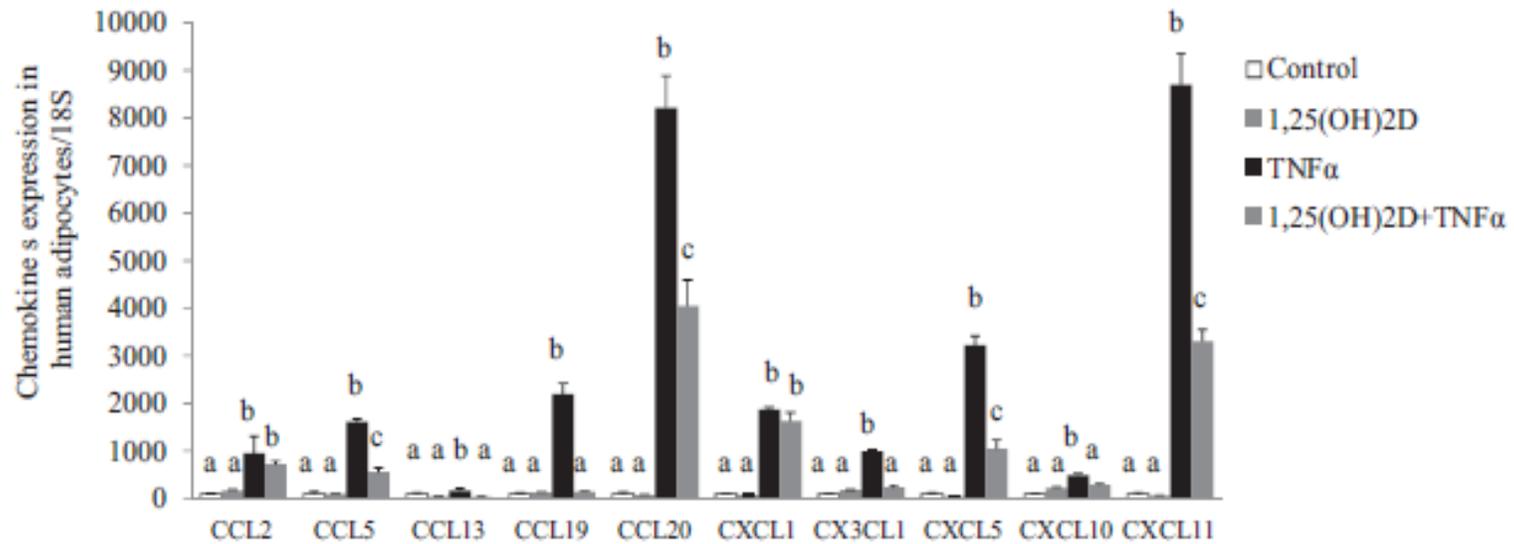
+ calcitriol + TNF α
or
+ TNF α



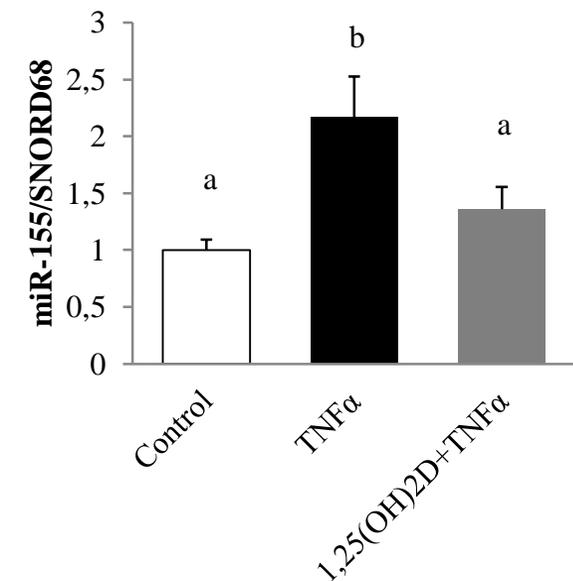
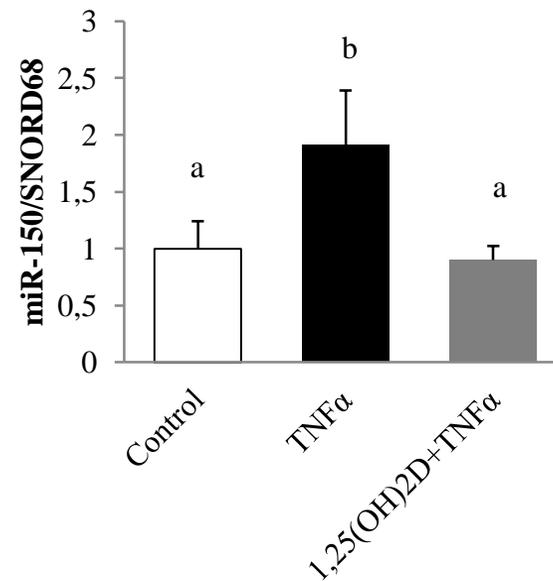
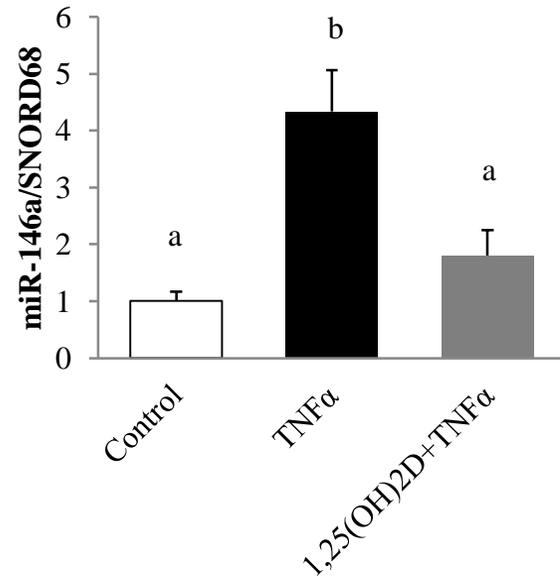
Bioinformatic



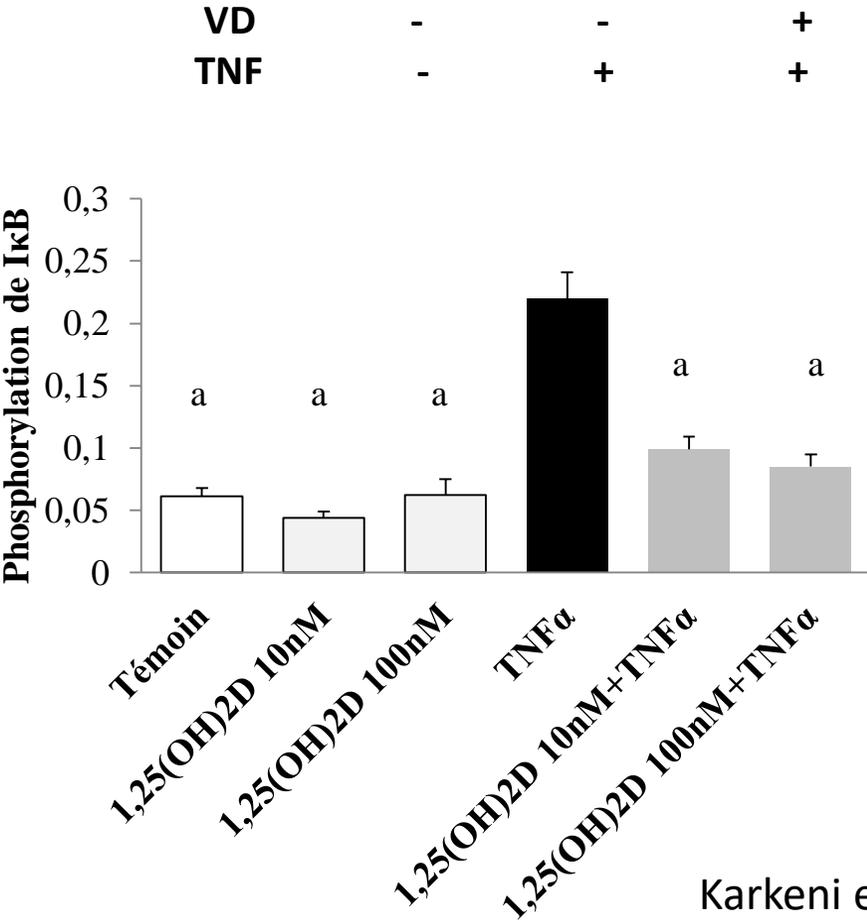
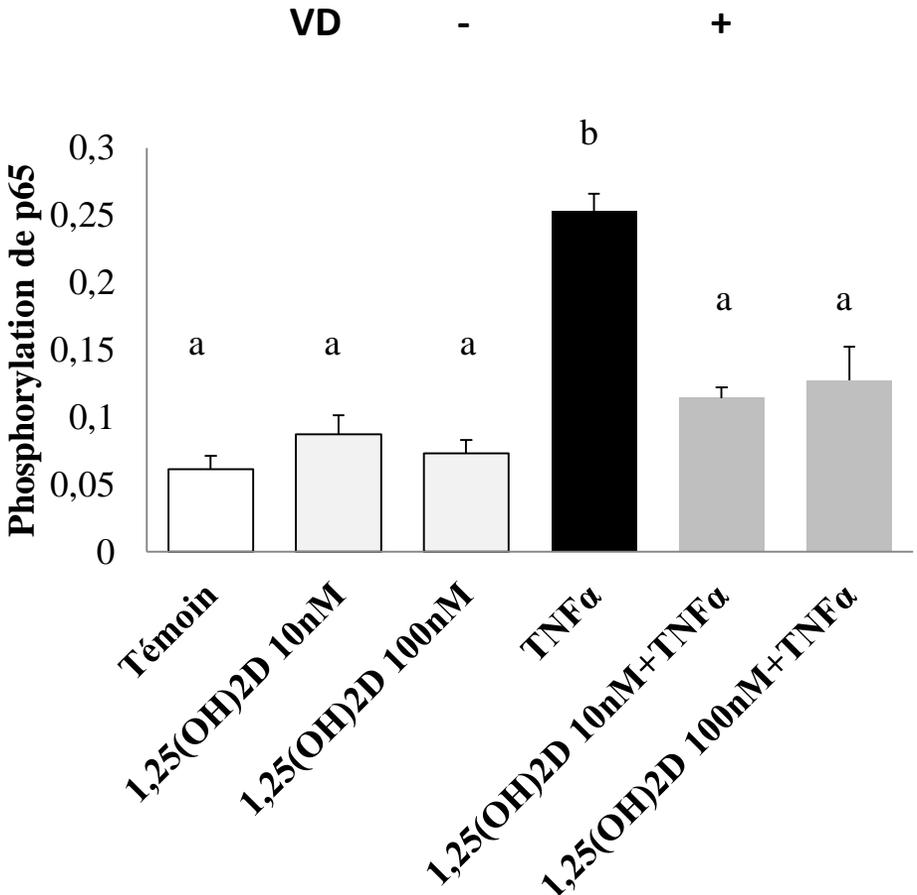
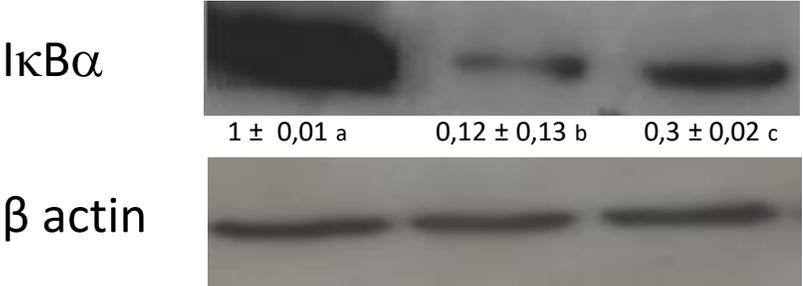
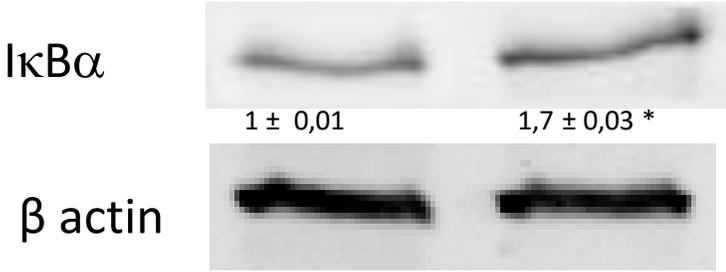
29 chemokines
down-regulated



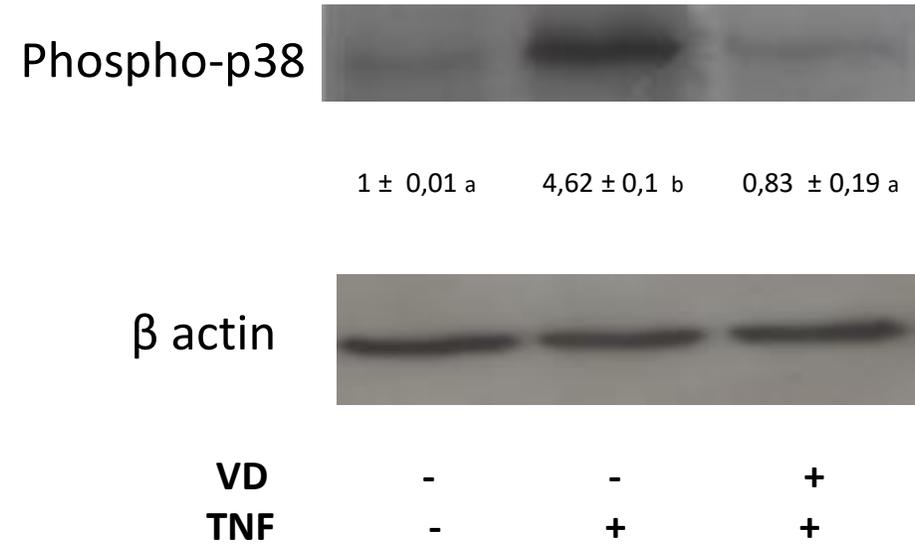
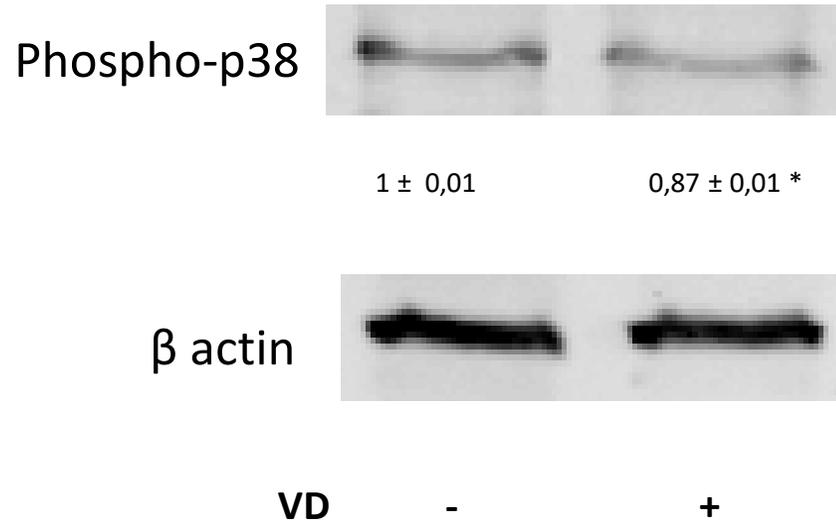
La VD réprime l'expression de miRNA induits par le TNF α dans l'adipocyte



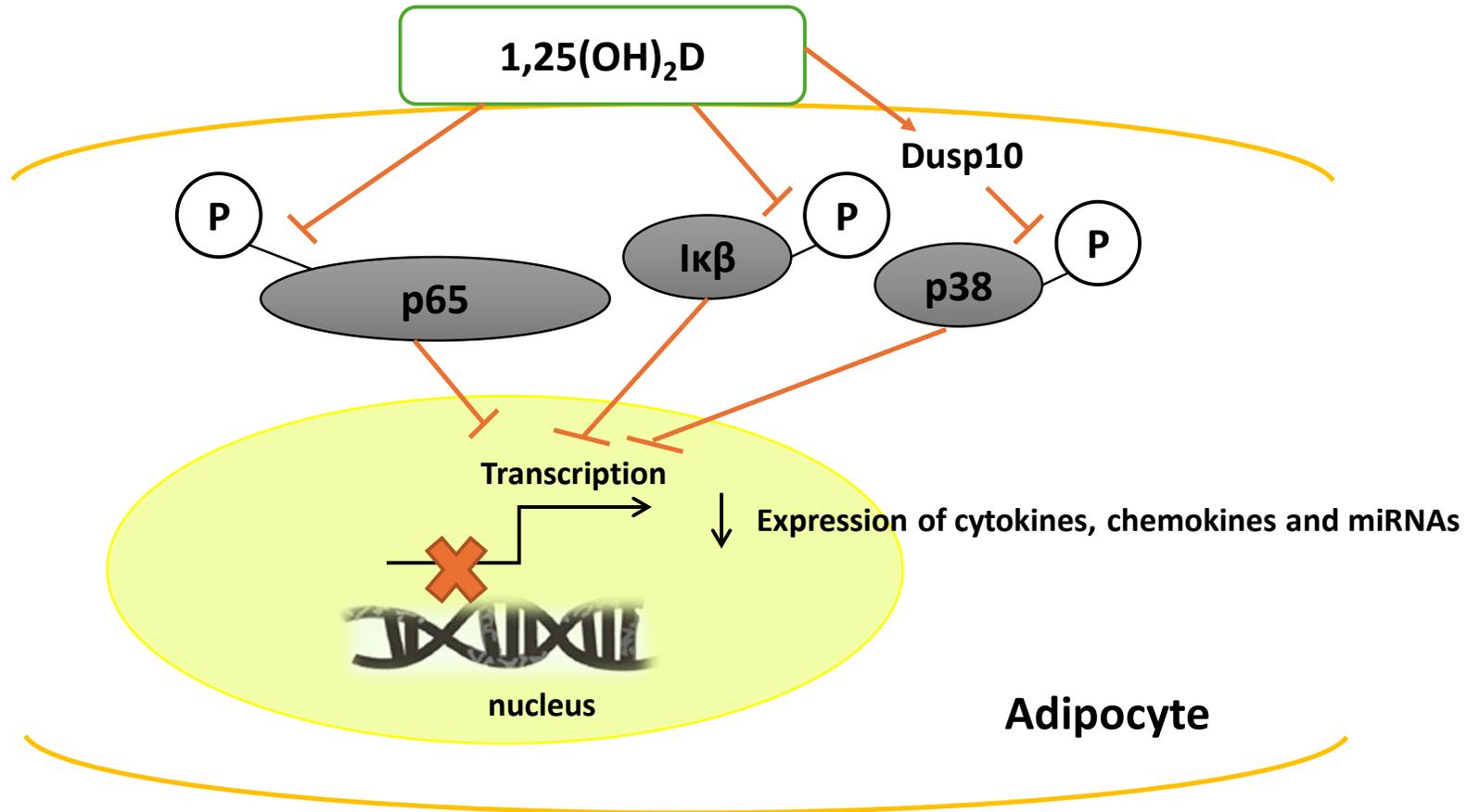
La VD module la voie de signalisation NF-κB dans l'adipocyte



La VD module la voie de signalisation p38



La VD limite la réponse inflammatoire dans l'adipocyte



Marcotorchino et al. Mol Nut Food Res, 2012

Lorente-Cebrian et al. Eur J Nutr, 2012

Mutt et al. Faseb J, 2012

Gao et al. Int J obes, 2012

Wamberg et al. Horm Metab res, 2013

Ding et al. Plos One, 2013

Validation in vivo de l'effet anti-inflammatoire de la vitamine D

10 semaines



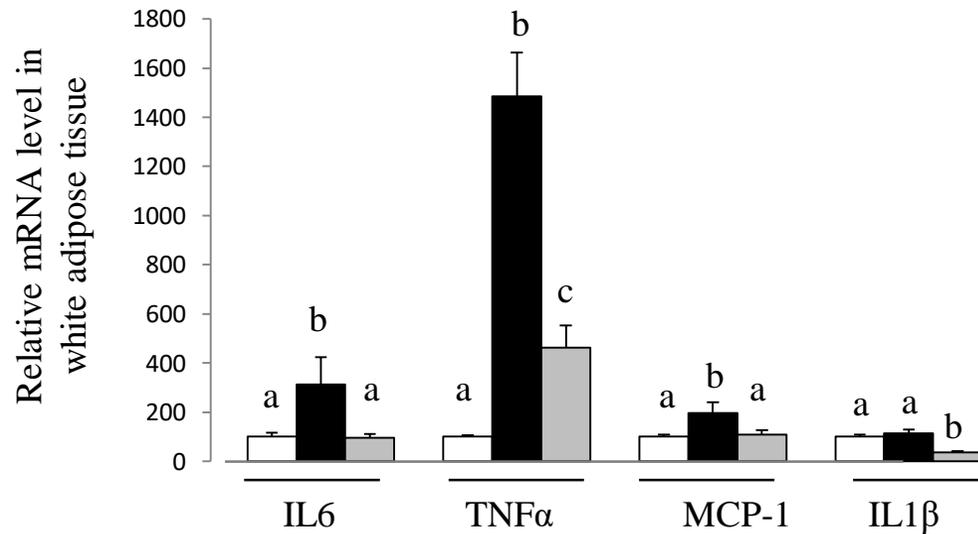
Régime standard



Régime high fat 45%



Régime high fat 45% +
VD (15000 UI/kg)



Mais aussi au niveau de

- **miRNAs**
- **Chimiokines**
- **Infiltration macrophages**

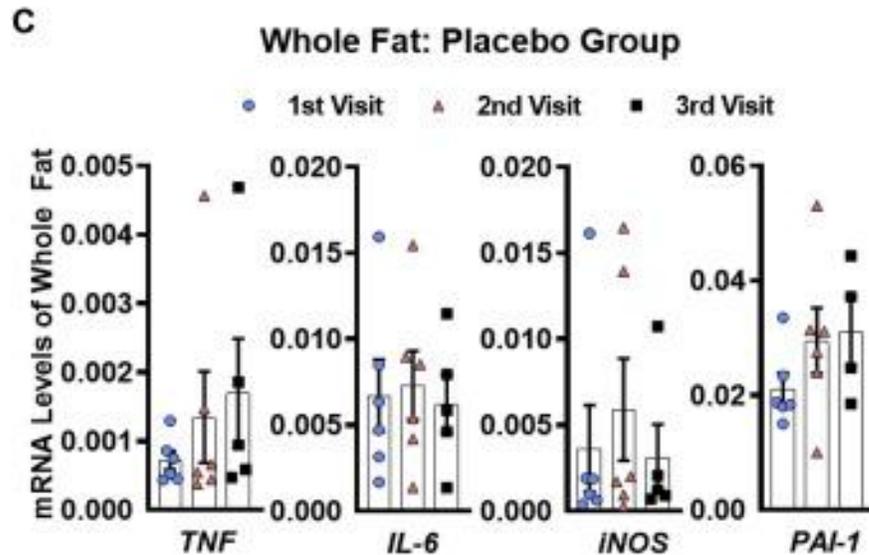
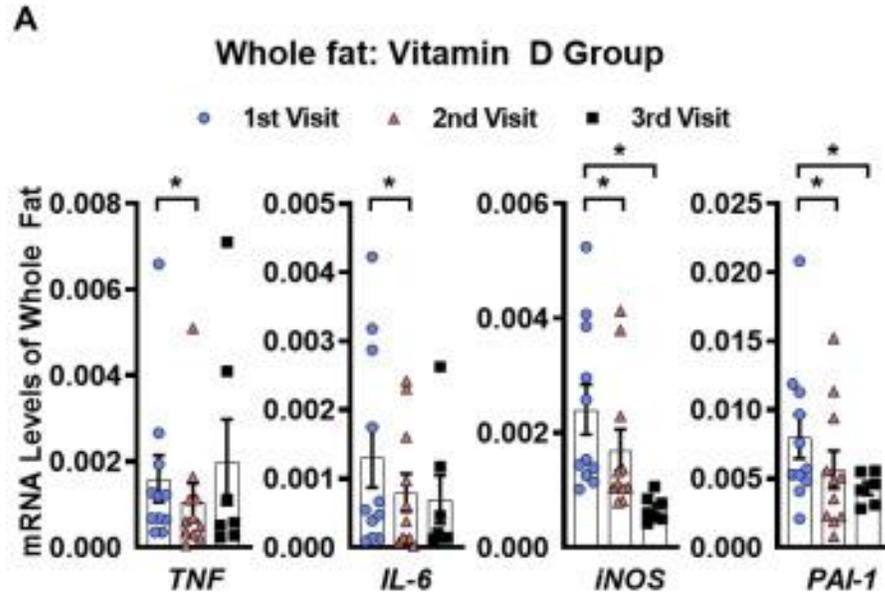
Karkeni et al. Endocrinology 2015

Karkeni et al. Epigenetics, 2017

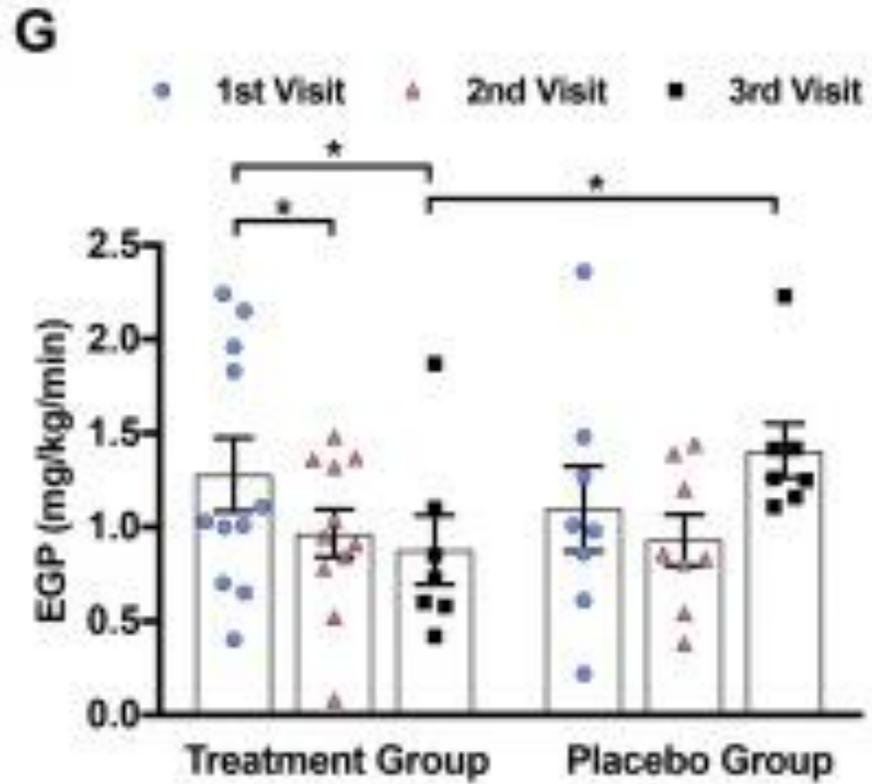
La supplémentation en vitamine D améliore l'homéostasie glucidique chez la souris

	Control	High Fat (HF)	HF + vitamin D
25(OH)D (ng/ml)	38.5 ± 5.56 ^a	7.14 ± 2.02 ^b	65.66 ± 7.80 ^c
Calcemia (mmole/L)	1.98 ± 0.08 ^a	1.85 ± 0.05 ^a	2.28 ± 0.12 ^a
Glycemia (mmole/L)	9.79 ± 0.94 ^a	11.89 ± 0.46 ^b	9.83 ± 0.47 ^a
Insulinemia (µg/L)	0.31 ± 0.09 ^a	0.54 ± 0.07 ^b	0.27 ± 0.05 ^a
HOMA-IR	2.64 ± 0.78 ^a	6.09 ± 0.72 ^b	2.92 ± 0.82 ^a
β-hydroxybutyrate (mg/dL)	27.48 ± 8.7 ^a	31.76 ± 4.7 ^a	56.33 ± 10.2 ^b

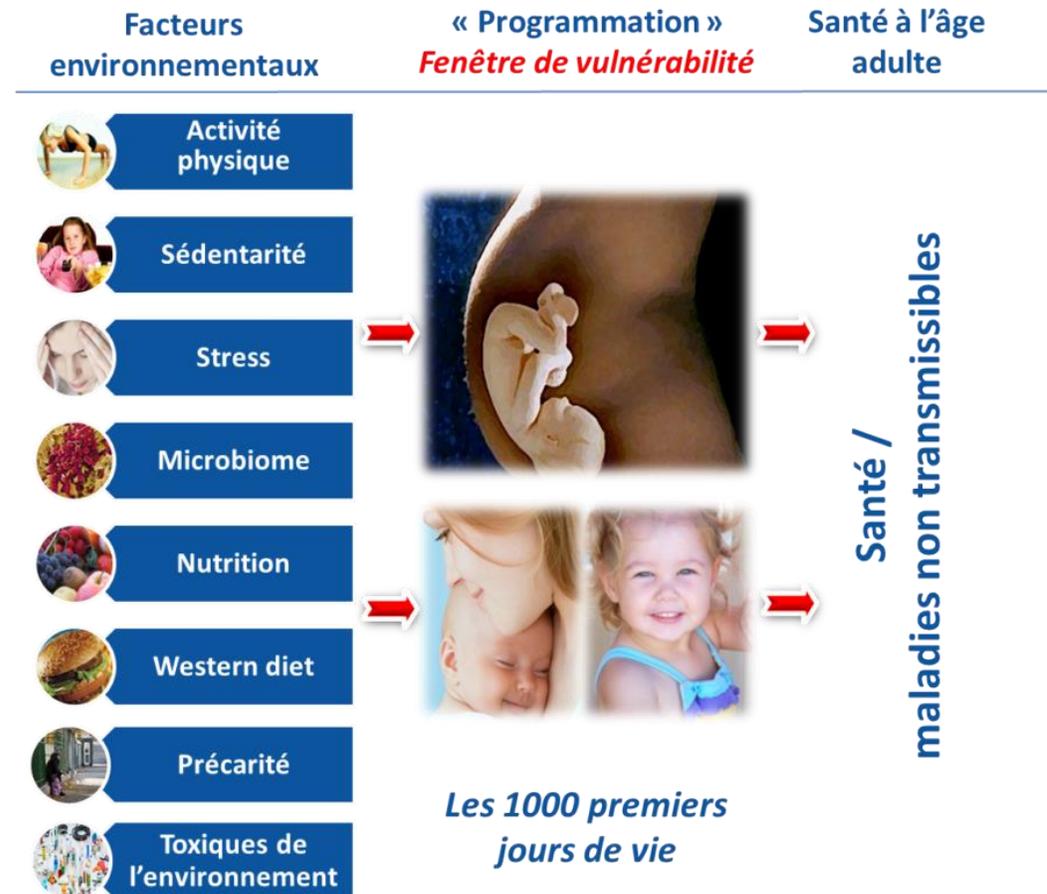
La supplémentation en vitamine D réduit l'inflammation du tissu adipeux chez l'homme



La supplémentation en vitamine D améliore la sensibilité hépatique à l'insuline chez l'homme



La vitamine D pourrait elle avoir un rôle dans la programmation de la réponse inflammatoire ?





Aghajafari et al. *BMJ* 2013

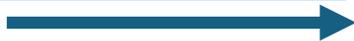
Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies

Méta-analyse et revue systématique incluant 31 études réparties entre 1966 et 2012.

Définition de la déficience : 25(OH)D inférieure à 75 nmol/L



Déficience maternelle
en vitamine D



Risque augmenté de prééclampsie

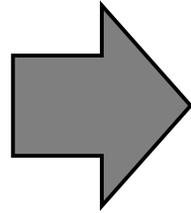
(RR 1,79, 95% intervalle de confiance 1,25 à 2,58)

Diabète gestationnel

(RR 1,49, 95% intervalle de confiance 1,18 à 1,89)

Impact de la déficience en vitamine D chez la descendance (observationnel)

Faibles concentrations
25(OH)D maternelle



Faible % masse grasse à la naissance, gain de masse grasse plus importante à 4 et 6 ans.
Crozier et al. AJCN 2012; n=977 (Angleterre)

Augmentation du % de masse grasse à 5 – 6 ans.
Boyle et al. Int J Obes 2017; n= 922 (Nouvelle-Zelande)

Augmentation du % de masse grasse à 6 ans et diminution de la masse maigre.
Miliku et al. Matern Child Nutr 2019; n= 4903 (Pays-Bas)

Diminution de la masse maigre à 6 et 9,5 ans, augmentation de l'insulino-résistance
Krishnaveni et al. AJCN 2011; n= 568 (Inde)

Augmentation du risque d'adiposité / surpoids.
Tint et al. Int J Obes 2018; (Singapour)
Morales et al. Int J Obes 2014; (Espagne)



Petit poids de naissance, risque accru d'obésité à 5 ans
Pas d'études à long terme (adulte) et sur les mécanismes moléculaires précoces de la programmation

Impact de la supplémentation en vitamine D chez la mère (interventionnel)

2019

Vitamin D supplementation for women during pregnancy (Review)

Palacios C, Kostiuk LK, Peña-Rosas JP

Méta-analyse et revue systématique incluant 22 études et 3725 femmes.

Doses de vitamine D très variables (200 à 5000 UI/jour)



Supplémentation
maternelle en vitamine D



Diminution du risque de prééclampsie

(RR 0,48, 95% intervalle de confiance 0,30 à 0,79)

Diminution du risque de diabète gestationnel

(RR 0,51, 95% intervalle de confiance 0,27 à 0,97)

Diminution du risque de petit poids de naissance (inf. à 2,5kg)

(RR 0,55, 95% intervalle de confiance 0,35 à 0,87)

**La supplémentation en vitamine D pourrait avoir un impact bénéfique, à confirmer (niveau d'évidence modéré).
Supplémentation n'est pas recommandée par l'OMS**

Impact de la supplémentation en vitamine D chez l'enfant (interventionnel)



2021

Review
Effect of Vitamin D Supplementation in Early Life on Children's Growth and Body Composition: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Kristine Ma¹, Shu Qin Wei^{1,2,*}, Wei Guang Bi¹, Hope A. Weiler³ and Shi Wu Wen^{4,5,6,*}

Méta-analyse et revue systématique incluant 11 études et 3960 femmes.

Doses de vitamine D très variables (800 à 5000 UI/jour)



Supplémentation
maternelle en vitamine D



Augmente z-score du ratio taille / âge à 1 an
(RR 0,29, 95% intervalle de confiance 0,12 à 0,54)

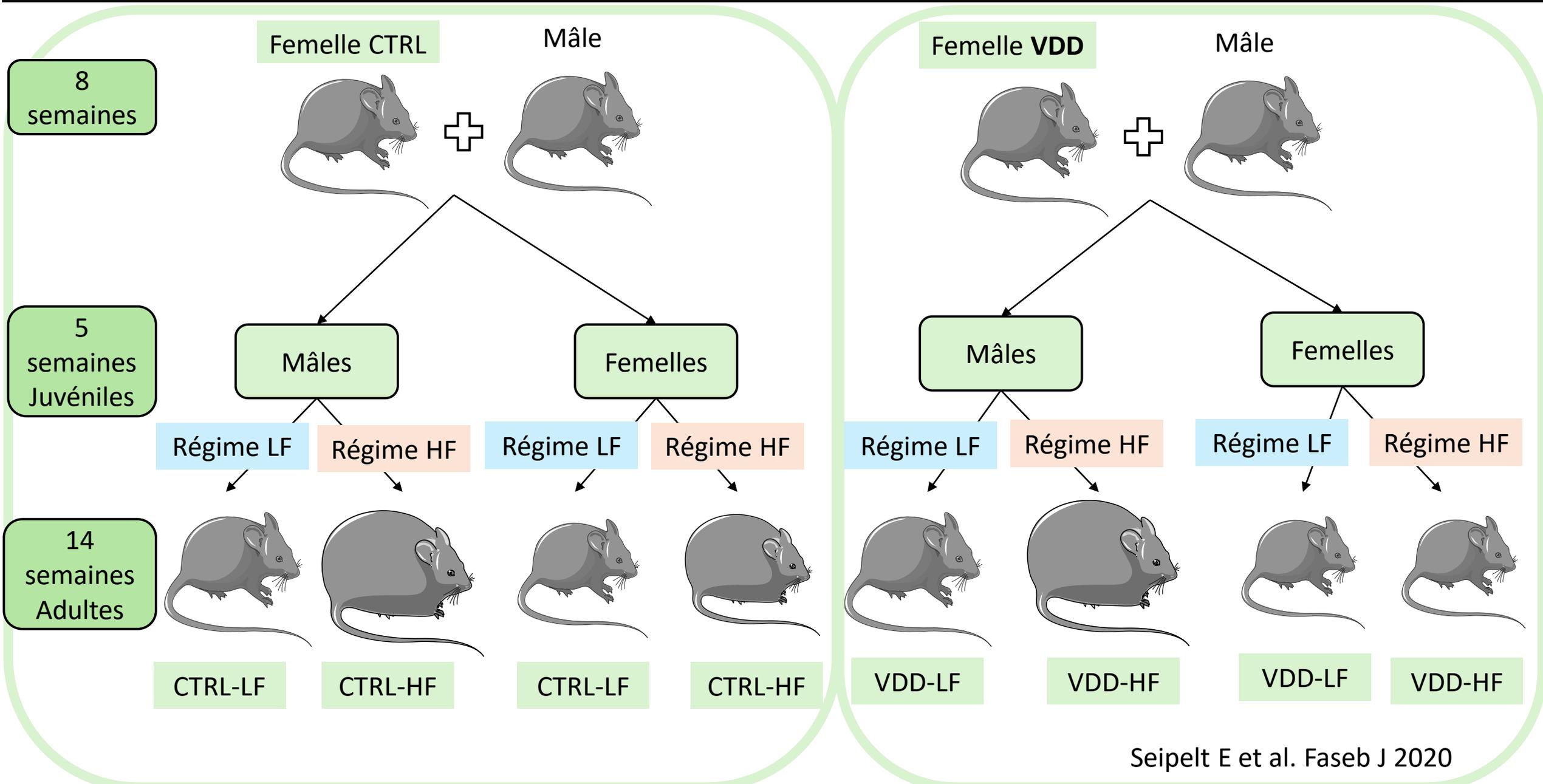
Diminution le BMI à 1 an
(RR -0,19, 95% intervalle de confiance -0,34 à -0,04)

Diminution le z-score du BMI à 1 an
(RR -0,12, 95% intervalle de confiance -0,21 à -0,04)



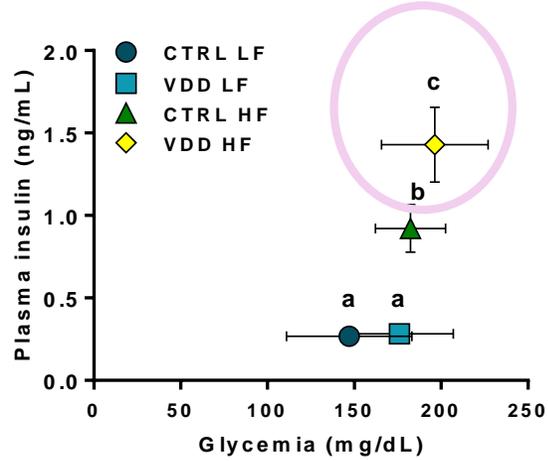
La supplémentation en vitamine D pourrait diminuer l'adiposité chez l'enfant, à confirmer (Niveau de preuve modéré)

Modèle expérimental de déplétion en vitamine D chez la souris



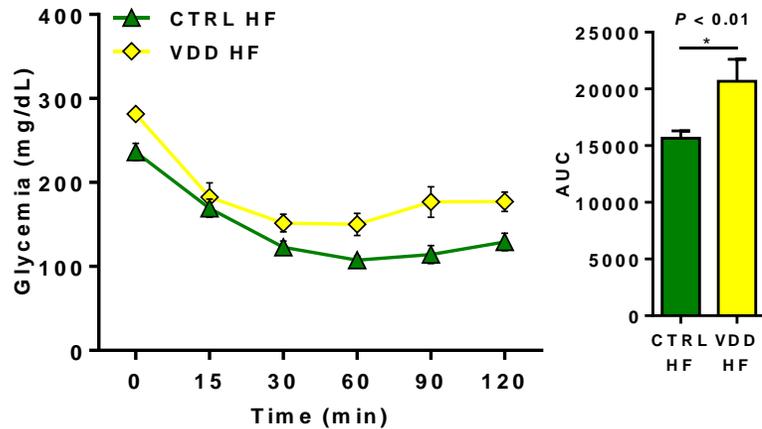
Effet de la déficience en vitamine D sur le métabolisme glucidique de la descendance

Mâles



A 13 semaines

Femelles



Insulinémie, HOMA-IR, Résistance à l'insuline augmentée chez les males VDD HF

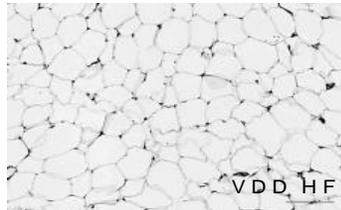
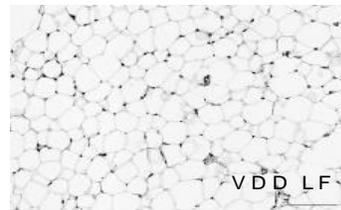
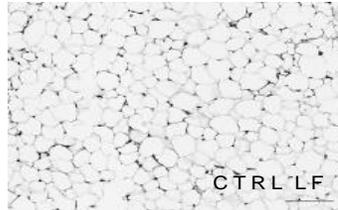
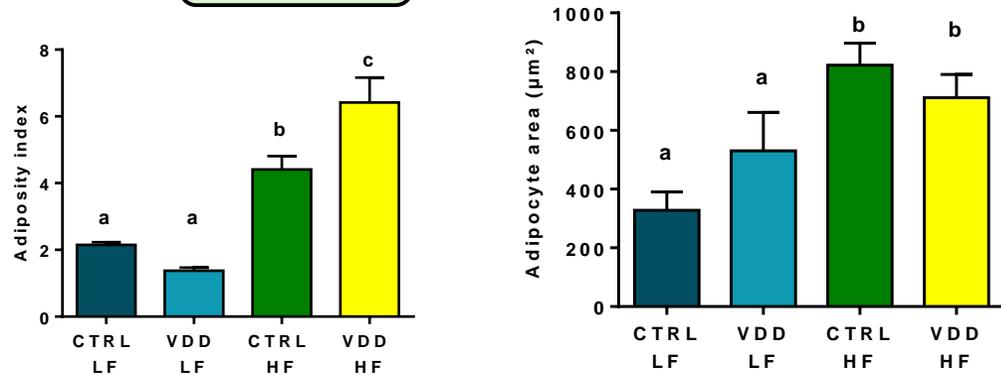
Effet de la déficience en vitamine D sur la masse et l'adiposité de la descendance

Masse corpo.	CTRL-LF	VDD-LF	CTRL-HF	VDD-HF
Mâles	24.3 ± 0.2958 ^a	22.51 ± 0.6520 ^a	30.48 ± 0.7148 ^b	31.75 ± 1.002 ^b

Mâles

A 14 semaines

Femelles

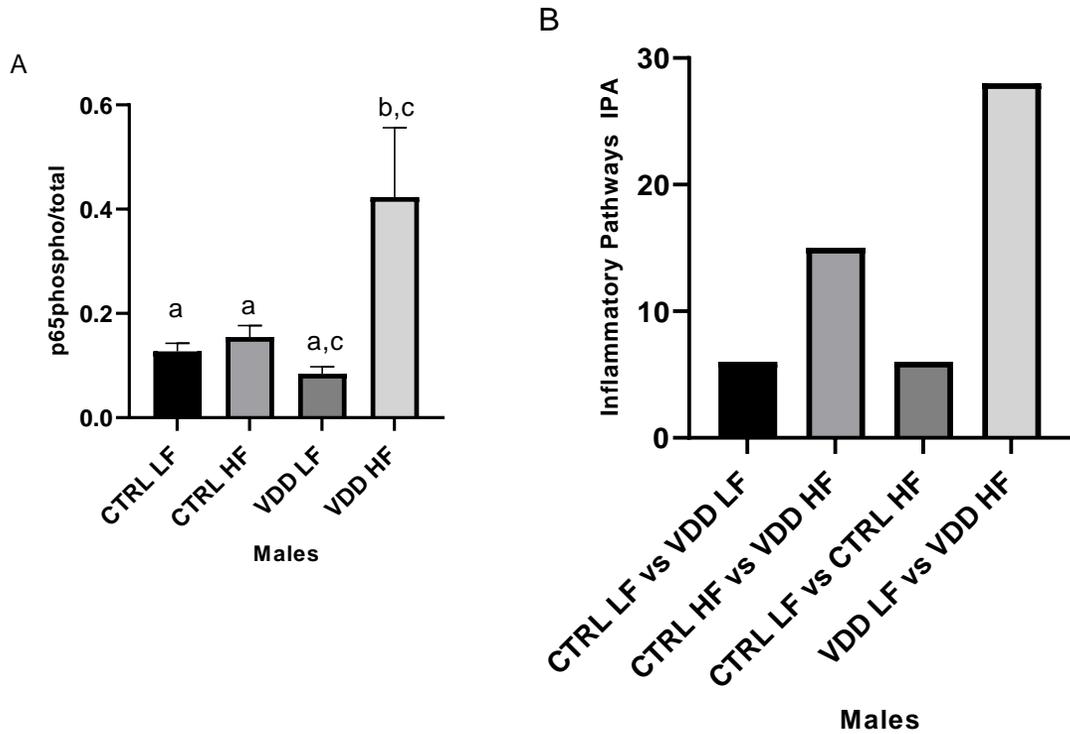


Effet de la déficience en vitamine D sur l'inflammation du tissu adipeux de la descendance

A 14 semaines

Mâles

Femelles



Inflammation augmentée chez les males VDD HF

La vitamine D et plus particulièrement sa forme active joue un rôle de régulateur du système immunitaire innée et acquis.

Des effets anti-inflammatoires ont également été démontrés dans des types cellulaires non-immunitaires.

Cet effet régulateur est potentiellement associé, lors de carences en vitamine D, a des perturbations métaboliques, voire certaines maladies de type auto-immunes. La causalité doit cependant encore être clairement démontrée lors d'études cliniques correctement construites.

Equipe « Micronutriments et maladies métaboliques »

Eva Seipelt (PhD)
Nicole Haroun (PhD)
Imène Bennour (PhD)
Charlène Couturier (technicienne)
Julien Astier (Technicien)
Ljubica Svilar (Ingénieure)
Catherine Tardivel (Ingénieure)
Flavie Sicard (Ingénieure)
Lourdes Mounien (Chercheur)
Jean-François Landrier (Chercheur)

