

LA VITAMINE D CONNECTE LA LUMIÈRE AUX GÈNES DANS LA SCLÉROSE EN PLAQUES

E. LOMMERS (1, 2), L. LECROMPE (3), G. MOONEN (2), R. PHAN-BA (1, 2), S. BELACHEW (1, 2)

RESUME : Depuis qu'une relation entre le degré d'ensoleillement et l'incidence de la sclérose en plaques a été suggérée et que les effets immunomodulateurs de la vitamine D ont été découverts, de nombreux travaux ont étudié les liens qui unissent la vitamine D et cette maladie. Les études immunologiques *in vitro* et *in vivo* ont démontré que la vitamine D exerce des effets tolérogènes sur le système immunitaire. Les études épidémiologiques ont confirmé une incidence accrue de sclérose en plaques chez les sujets carencés en vitamine D et ont apporté la démonstration d'une activité accrue de la maladie chez ces mêmes sujets. Bien que de petites études cliniques observationnelles aient objectivé un effet favorable de la vitamine D en termes de prévention primaire et de réduction de l'activité de la maladie, une confirmation de ces résultats par des études randomisées à grande échelle est requise.

MOTS-CLÉS : Vitamine D - Épidémiologie - Immunologie - Sclérose en plaques - Prévention - Traitement

INTRODUCTION

La sclérose en plaques (SEP) est une affection chronique auto-immune du système nerveux central responsable de lésions démyélinisantes inflammatoires multifocales – les plaques –, mais aussi d'une dégénérescence neuro-axonale progressive. Ces lésions inflammatoires aiguës se traduisent cliniquement par des poussées, qui, lorsqu'elles s'accumulent, peuvent donner lieu à des degrés divers de handicap. Parallèlement, il existe une dégradation clinique graduelle et insidieuse portant principalement sur les capacités locomotrices et cognitives, dont l'expression devient prépondérante plus tardivement dans le décours de l'histoire naturelle de la maladie (1, 2).

La SEP affecte 2,5 millions de personnes dans le monde, dont environ 10.000 en Belgique. L'incidence de la maladie dans notre pays est de 430 nouveaux cas par an. Le risque de développer la maladie est vraisemblablement déterminé par la combinaison et l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux, comme le

VITAMIN D TWEETS LIGHT TO GENES IN MULTIPLE SCLEROSIS

SUMMARY : The relationship between sunlight exposure and the incidence of multiple sclerosis and the understanding of immunomodulatory effects of vitamin D triggered, in recent years, a broad range of investigations. Immunological studies performed *in vitro* and *in vivo* have demonstrated how tolerogenic vitamin D can be. Epidemiological studies confirmed an increased incidence of multiple sclerosis in vitamin D deficient subjects and signs of increased disease activity in such MS patients. Although small-scale observational studies have suggested a beneficial impact of vitamin D supplementation on the incidence and severity of multiple sclerosis, large scale clinical trials remain warranted to confirm these preliminary results.

KEYWORDS : Vitamin D - Epidemiology - Immunology - Multiple sclerosis - Prevention - Therapy

suggère, par exemple, la variation des taux de concordance de la maladie chez les jumeaux monozygotes (3).

Sur le plan génétique, les variations alléliques du complexe majeur d'histocompatibilité de type II semblent exercer le déterminisme le plus fort – l'HLA-DRB1*15 a, en particulier, été associé à la SEP (4). Les facteurs de risque environnementaux ne sont pas tous connus, mais il apparaît de plus en plus évident que l'infection par le virus Epstein-Barr (EBV), le tabagisme et la carence en vitamine D jouent un rôle crucial dans le développement de la maladie (5). Ces facteurs environnementaux peuvent agir à n'importe quel moment de la vie, de la conception jusqu'au début de la maladie (5).

Si l'influence de l'exposition au soleil sur la prévalence de la SEP fut discutée pour la première fois en 1960 (6), l'hypothèse du rôle d'une carence en vitamine D dans son déterminisme a été postulée pour la première fois en 1974 (7) et n'a cessé de gagner en crédibilité suite à la découverte des effets immuno-modulateurs de celle-ci (8). La carence en vitamine D est un problème endémique à l'échelle mondiale. L'impact de la supplémentation en vitamine D sur l'incidence de la sclérose en plaques est donc potentiellement important.

Dans cet article, nous nous pencherons plus particulièrement sur les observations épidémiologiques tissant le lien entre la carence en vitamine D et la SEP ainsi que sur leurs applications

(1) MYelin Disorders REsearch team (MYDREAM), Liège, Belgique.

(2) Département de Neurologie, Université et CHU de Liège.

(3) Etudiante, 3^{ème} année de master, Université de Liège.

en termes de prévention et de traitement de cette affection.

PHYSIOLOGIE DE LA VITAMINE D

La principale source endogène de l'organisme en vitamine D est l'exposition aux ultraviolets B qui entraîne, au niveau de l'épiderme, la conversion du 7-déhydrocholestérol en vitamine D3 (cholécalférol). Les sources exogènes sont généralement pauvres : il s'agit principalement de l'alimentation (apport de vitamine D2 d'origine végétale et de vitamine D3 d'origine animale) (9). Celle-ci peut cependant devenir la source principale en vitamine D3 lorsque des facteurs divers en réduisent la production cutanée (pigmentation de la peau, âge, écran solaire, latitude, saisons, pollution atmosphérique, etc.) (10).

La vitamine D3 est biologiquement inactive. Elle subit une 25-, puis une 1-hydroxylation, au niveau du foie et du rein respectivement, pour générer la forme active, la 1,25-dihydroxyvitamine D3 (calcitriol) (11) (fig.1). La 1 α -hydroxylase est également présente en quantité moindre dans les lymphocytes, les cellules gliales et les neurones (12, 13). La 1,25-dihydroxyvitamine D3 se lie principalement au récepteur nucléaire de la vitamine D (VDR) et permet, par sa fixation aux éléments de réponse à la vitamine D (VDRE) situés dans la région promotrice des gènes cibles, la régulation de leur transcription. Le VDR est exprimé de façon presque ubiquitaire dans l'organisme, ce qui rend compte des effets pléiotropes de la vitamine D, bien au-delà des limites du métabolisme phosphocalcique (14).

L'évaluation biologique du statut nutritionnel en vitamine D s'effectue pas la mesure des taux sanguins de 25-hydroxyvitamine D dont la production est moins précisément régulée et dont la durée de vie est plus longue que celle de la forme active (15). Il existe actuellement bon nombre d'observations suggérant qu'un taux sanguin minimal entre 90 et 100 nmol/l de 25-hydroxyvitamine D peut être qualifié d'optimal en termes d'effet bénéfique sur la santé (16).

DONNÉES BIOLOGIQUES SOUTENANT LE RÔLE IMMUNOMODULATEUR DE LA VITAMINE D

Les effets de la vitamine D sur la différenciation des cellules de l'immunité et la modulation de la réponse immunitaire sont nombreux et ont été largement étudiés. Nous aborderons ici les principaux mécanismes par lesquels la vitamine D pourrait exercer un effet bénéfique dans la

pathogénie de certaines affections auto-immunes.

Les études biologiques *in vitro* ont apporté de très nombreux éclaircissements (17), démontrant tout d'abord que les cellules dendritiques présentatrices d'antigènes (CPAs) expriment le VDR à l'état basal quand les lymphocytes T et B l'expriment essentiellement à l'état activé. Ces cellules expriment également la 1 α -hydroxylase (18). Le calcitriol produit localement agirait sur le système immunitaire de façon intracrine, autocrine et paracrine. Il interviendrait surtout dans les mécanismes de tolérance immunitaire, compromis dans les maladies auto-immunes (18). Le calcitriol semble conférer aux CPAs un effet freinateur sur la réponse immunitaire caractérisé par une diminution de l'expression des molécules du CMH de classe II et des molécules de costimulation comme le CD40, le CD80 et le CD86 (19). L'action du calcitriol sur ces cellules entraîne également une diminution de la synthèse d'IL-12 et une augmentation de la synthèse d'IL-10. Par cette action sur les CPAs et par un effet direct sur les cellules de l'immunité, le calcitriol induit la différenciation de lymphocytes T naïfs en lymphocytes T régulateurs. Ces derniers diminuent l'activation et la prolifération des populations lymphocytaires T autoréactives, dont le rôle pathologique dans la SEP est bien connu (20). La diminution de synthèse d'IL-12 par les CPAs et de cytokines pro-inflammatoires par les lymphocytes T CD4+ activés (en particulier, l'interféron γ et l'IL-17) aboutit à un blocage de la différenciation des cellules T naïves en lymphocytes Th1 et Th17, considérés comme les chefs d'orchestre de l'auto-immunité dans de nombreuses affections (17-19, 21) (Fig. 1). Enfin, le calcitriol exerce également un effet sur les populations lymphocytaires B en induisant leur apoptose et en réprimant leur différenciation plasmocytaire, inhibant, par là-même, la sécrétion d'immunoglobulines (22).

Ces effets immunomodulateurs concordent avec une susceptibilité accrue des souris déficientes en vitamine D à l'encéphalomyélite autoimmune expérimentale (EAE), un modèle animal de la SEP (23). De surcroît, l'administration de calcitriol s'est avérée remarquablement efficace dans la prévention comme dans le traitement de l'EAE (23-25) où elle a montré un effet positif dans la réduction de l'inflammation ménagée et de la substance blanche (25, 26).

La présence d'un VDRE au niveau du promoteur du gène HLA-DRB1 a récemment été démontrée. Ce VDRE n'est hautement conservé et fonctionnel que pour l'allèle HLA-DRB1*15 contenu dans l'haplotype HLA-DR2 qui est

associé au risque de SEP. Ainsi, l'expression de l'allèle HLA-DRB1*15 est influencée par le calcitriol, ce qui n'est pas le cas des autres allèles du gène HLA-DRB1. Ceci apporte la preuve qu'il existe une interaction biologique directe entre le déterminant génétique principal de la SEP et la vitamine D. Le rôle de cette interaction dans la pathogénie de la maladie doit encore être investigué, mais il est possible qu'une carence prolongée en vitamine D dans les premières années de la vie entraîne une diminution de l'expression de l'allèle HLA-DRB1*15 dans le thymus avec, pour conséquence, une perte de la tolérance centrale vis-à-vis de certains auto-antigènes, facilitant la production de lymphocytes T autoréactifs (27, 28).

VITAMINE D : RÔLE PROTECTEUR CONTRE LE DÉVELOPPEMENT DE LA SEP

ETUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES OBSERVATIONNELLES : VITAMINE D ET EXPOSITION SOLAIRE

De très nombreuses études épidémiologiques ont démontré que le rôle protecteur de la vitamine D s'opère visiblement à tout âge et ce, dès la vie prénatale. Bien que l'exposition solaire et les rayons UVB puissent exercer un effet immunomodulateur direct, leur rôle semble principalement médié par leur influence sur les taux sanguins de vitamine D (29).

Les observations épidémiologiques témoignent d'un gradient Nord-Sud en termes de prévalence de la SEP, celle-ci augmentant généralement lorsque l'on s'éloigne de l'équateur. L'augmentation de la latitude est inversement corrélée à l'intensité des rayons UVB et aux concentrations sériques en vitamine D (30-32). Le risque de SEP semble diminuer lors de l'immigration vers de plus basses latitudes. Ceci est particulièrement bien illustré par l'importante variation de la prévalence de la SEP parmi les immigrants anglais en Australie et en Nouvelle Zélande. La prévalence de la maladie chez ces immigrants est cinq à six fois plus importante au Sud de la Nouvelle Zélande que dans les territoires du Nord de l'Australie (33). Le risque de la maladie diminue également dans les populations vivant aux hautes latitudes, mais consommant des poissons gras riches en vitamine D (Pays Nordiques) (34, 35). Ce gradient Nord-Sud tend toutefois à disparaître en raison d'une diminution de l'exposition solaire des populations du Sud suite à l'urbanisation, au changement de mode de vie, aux campagnes de prévention du cancer de la peau, etc. (29).

Une observation intéressante est celle de l'influence du mois de naissance sur le risque de développer la maladie. L'étude de plusieurs populations de patients nés dans l'hémisphère Nord, montre un risque de SEP accru de 13% pour les naissances du mois de mai, par rapport à celles du mois de novembre (36). Bien que l'implication de facteurs viraux saisonniers dans cette observation ne puisse être exclue, il est intéressant de noter que dans l'hémisphère Nord, les taux circulants de vitamine D fluctuent avec les saisons, en relation avec une diminution de l'exposition aux UVB durant les mois d'hiver. La diminution des taux de vitamine D chez les femmes enceintes se répercute directement sur ces mêmes taux chez le fœtus. La vitamine D exerce donc un effet immunomodulateur très tôt dans la vie. L'hypothèse du rôle protecteur de l'environnement vitaminique intra-utérin est renforcée par des études rétrospectives ayant montré une forte corrélation entre l'apport en vitamine D durant la grossesse et le risque de développer la maladie chez l'enfant (37).

Les enfants et adolescents qui ont été hautement exposés au soleil durant les mois d'été ont un risque moindre de développer une SEP. Ceci est concordant avec la mise en évidence d'une corrélation inverse significative entre les dommages actiniques cutanés - mesure objective de l'exposition solaire passée - et le risque de développer la maladie (38-40). Ces résultats sont discordants avec ceux d'autres études (41, 42), ce qui peut sans doute s'expliquer par le fait que l'analyse rétrospective de l'exposition solaire antérieure *per se* est une mesure forcément approximative de l'exposition aux UVB. Elle dépend, en effet, de nombreux facteurs comme la latitude, le port de vêtements, l'usage d'écran solaire, l'âge et le phototype cutané.

D'autres preuves solides quant au rôle protecteur de la vitamine D, sont apportées par l'étude des taux sanguins de 25-hydroxyvitamine D, mesurés plusieurs années avant le début de la maladie. Dans la population caucasienne, il existe une réduction de la prévalence de la SEP de 41%, à chaque augmentation de 50 nmol/l des taux de 25-hydroxyvitamine D, indépendamment de la latitude de l'habitat durant l'enfance. Cette corrélation est plus significative pour les taux sanguins mesurés avant l'âge de 20 ans (43).

IMPLICATIONS EN TERMES DE PRÉVENTION PRIMAIRE

Aucun résultat d'essai de prévention primaire de la SEP par une supplémentation en vitamine D n'est actuellement disponible. L'élaboration

d'un tel essai clinique implique un grand nombre de considérations, notamment en termes de population cible. Les études épidémiologiques suggèrent, en effet, que le rôle de la vitamine D dans le déterminisme de la maladie s'exerce à plusieurs périodes de la vie. Aussi, il n'existe pas de données précises évaluant la dose et le type de supplémentation vitaminique pour une prévention optimale.

Sur base des résultats de la seule étude prospective évaluant les taux sanguins de 25-hydroxyvitamine D et le risque de SEP (43), une réduction d'incidence de 51% dans la population caucasienne semble être observée lorsque les taux de 25-hydroxyvitamine D sont supérieurs à 100 nmol/l chez l'adolescent et le jeune adulte. Ces concentrations peuvent être facilement atteintes par une supplémentation vitaminique de 2.000 à 4.000 UI/jour de vitamine D (cholécalférol). Bien que ces doses soient considérées comme dépourvues de risque et potentiellement bénéfiques pour d'autres systèmes (16), la confirmation de leur efficacité et de leur innocuité dans une étude randomisée à plus grande échelle est nécessaire. Aussi, la compréhension plus précise des interactions entre les facteurs environnementaux et génétiques devrait permettre de cibler une population d'individus à plus haut risque de développer la maladie.

VITAMINE D : VALEUR PRONOSTIQUE DANS L'ÉVOLUTION DE LA SEP

ETUDES OBSERVATIONNELLES

Des variations saisonnières de l'activité clinique et radiologique de la maladie ont été observées dans certaines études, en termes de nombre de poussées (44, 45), de nouvelles lésions en pondération T2 (46) et de rehaussement lésionnel par le Gadolinium (47-49). Plusieurs études ont aussi montré que les taux sanguins de 25-hydroxyvitamine D sont plus bas lors des poussées qu'en période de rémission et sont inversement corrélés à la sévérité de la maladie (50-53). Cependant, la plupart de ces résultats proviennent d'études transversales. Selon le principe de causalité inverse, ceux-ci pourraient simplement refléter une exposition aux UVB réduite chez les patients souffrant d'une pathologie sévère. De même, les taux bas de vitamine D observés lors des poussées, pourraient être la conséquence de certains changements comportementaux survenant dans un contexte de poussée (réduction des activités extérieures et de l'exposition solaire, par exemple). Une seule étude prospective a été réalisée sur une population de

145 patients sous traitement immunomodulateur (SEP de forme poussées-rémissions). Pendant 3 ans, les taux sanguins de 25-hydroxyvitamine D ont été mesurés tous les 6 mois et le nombre de poussées a été enregistré. Dans cette étude de cohorte, une corrélation linéaire inverse a été observée entre les taux de 25-hydroxyvitamine D et le risque de poussée. Chaque augmentation de 10 nmol/l du taux de 25-hydroxyvitamine D réduit le risque de poussée ultérieure de 9 %. Ces résultats sont encourageants, mais largement insuffisants pour conclure à un effet bénéfique significatif de la vitamine D sur l'évolution de la SEP. Des preuves supplémentaires doivent être apportées par des essais cliniques contrôlés randomisés, évaluant l'effet d'une supplémentation vitaminique sur l'évolution clinique et radiologique de la maladie.

IMPLICATIONS EN TERMES DE PRÉVENTION SECONDAIRE

A ce jour, une dizaine d'études cliniques ont été réalisées afin d'évaluer l'effet d'une supplémentation vitaminique sur la progression de la maladie (54-64). Seules trois de ces études sont des essais randomisés en double aveugle (tableau I). Leurs résultats, disponibles depuis peu, sont d'interprétation limitée, car ces études ont été menées sur de petites populations de patients, dans un intervalle de temps souvent réduit. Quelques essais randomisés contrôlés à plus grande échelle sont en cours en Europe et aux Etats-Unis. L'étude de supplémentation par Vigantol® (cholécalférol) *versus* placebo, en addition d'un traitement par Rebif® 44 mcg (Interféron β -1a sc 3x/semaine) chez des patients atteints de SEP récurrente-rémittente (étude SOLAR : NCT 01285401), se déroule actuellement dans plusieurs pays européens, dont la Belgique. Cette étude de phase II a pour objectif d'évaluer l'innocuité d'une supplémentation vitaminique à plus haute dose et son bénéfice supplémentaire dans la réduction de l'activité clinique et radiologique de la maladie. Trois cent quarante-huit patients recevront une supplémentation vitaminique de 14.000 UI/jour en addition de leur traitement par Rebif® 44 mcg, pendant une durée de 96 semaines. A ce jour, aucune étude n'a été élaborée pour évaluer l'effet de la vitamine D dans les formes primaire et secondaire progressives de la maladie.

CONCLUSION

Un grand nombre d'arguments expérimentaux, épidémiologiques et cliniques confortent l'hypothèse d'un rôle protecteur de la vitamine D dans le déterminisme et l'évolution de la SEP.

TABLEAU I. CARACTÉRISTIQUES ET RÉSULTATS PRINCIPAUX DES ÉTUDES RANDOMISÉES CONTRÔLÉES ÉVALUANT LA SUPPLÉMENTATION VITAMINIQUE DANS LA SEP.
EDSS : EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE; TGF : TRANSFORMING GROWTH FACTOR.

Études	Type de SEP et traitement	n	Durée	Supplémentation vitaminique	Critères d'évaluation et résultats principaux	Effets secondaires rapportés
Mosayebi et al., Immunol Invest. 2011 (62)	Récurrente-rémittente, EDSS <5,0 Interféron β-1b.	62	6 mois	Cholécalciférol : 300.000 UI/mois IM Taux sérique moyen de vitamine D à 6 mois dans le groupe traité : 150 nmol/l	<u>EDSS</u> : pas de réduction significative de l'EDSS. <u>Activité radiologique</u> : pas d'effet sur le nombre de lésions rehaussées par le Gadolinium. Volume lésionnel <u>Inflammation</u> : prolifération lymphocytaire T réduite dans le groupe traité, réduction des taux d'IL10 et d'TGF-β dans le groupe traité.	Non rapportés T2 non évalué.
Soilu-Hanninen et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012 (63)	Récurrente- rémittente, EDSS <5,0 Interféron β-1b	66	1 an	Cholécalciférol : 20.000 UI/sem <i>per os</i> Taux sérique moyen de vitamine D à 12 mois dans le groupe traité : 110 nmol/l (67-163 nmol/l)	<u>EDSS</u> : réduction du score EDSS dans le groupe traité, stabilité du score dans le groupe placebo. <u>Taux de poussées annuel</u> : pas d'effet significatif. <u>Activité radiologique</u> : réduction significative du nombre de lésions rehaussées par le Gadolinium et réduction non significative du volume lésionnel T2 dans le groupe traité.	Pas d'hypercalcémie observée. Excellente tolérance du traitement
Kampman et al. Mult Scler. 2011 (64)	Récurrente- rémittente, EDSS < 4,5 Interféron β-1b et acétate de glatiramer	71	96 sem	Cholécalciférol : 20 000 UI/sem <i>per os</i> Carbonate calcique: 500 mg/j Taux sérique de vitamine D à 96 sem dans le groupe traité : 80% > 100 nmol/l	<u>EDSS</u> : pas d'effet significatif. <u>Taux de poussées annuel</u> : pas d'effet significatif. <u>Activité radiologique</u> : non évaluée	Non rapportés

La régulation par la vitamine D de l'expression de l'allèle HLA-DRB1*15 illustre à merveille l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux dans la pathogénie des maladies dysimmunitaires complexes. Une compréhension plus fine de ces interactions est cependant indispensable afin d'élaborer des stratégies de prévention chez des individus à plus haut risque de développer une SEP. Des études cliniques randomisées à grande échelle sont également nécessaires afin de confirmer les effets bénéfiques d'une supplémentation vitaminique sur l'évolution de la SEP. A la lumière des effets bénéfiques multi-systémiques de la vitamine D observés à ce jour et de l'innocuité des dosages recommandés, l'attente de ces résultats ne doit en rien retarder l'instauration d'une supplémentation vitaminique D chez nos patients.

BIBLIOGRAPHIE

- Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG.— Multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2000, **343**, 938-952.
- Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P.— Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2000, **343**, 1430-1438.
- Willer CJ, Dyment DA, Risch NJ, et al.— Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, **100**, 12877-12882.
- Ramagopalan SV, Ebers GC.— Genes for multiple sclerosis. *Lancet*, 2008, **371**, 283-285.
- Handel AE, Giovannoni G, Ebers GC, Ramagopalan SV.— Environmental factors and their timing in adult-onset multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*, 2010, **6**, 156-166.
- Acheson ED, Bachrach CA, Wright FM.— Some comments on the relationship of the distribution of multiple sclerosis to latitude, solar radiation, and other variables. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 1960, **35**, 132-147.
- Agranoff BW, Goldberg D.— Diet and the geographical distribution of multiple sclerosis. *Lancet*, 1974, **2**, 1061-1066.
- Hayes CE, Cantorna MT, DeLuca HF.— Vitamin D and multiple sclerosis. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1997, **216**, 21-27.
- Holick MF.— Vitamin D : a millenium perspective. *J Cell Biochem*, 2003, **88**, 296-307.
- Holick MF.— Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr*, 1995, **61**, 638S-645S.

11. Norman AW.— From vitamin D to hormone D : fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr*, 2008, **88**, 491S-499S.
12. Zehnder D, Bland R, Williams MC, et al.— Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, **86**, 888-894.
13. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, et al.— Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat*, 2005, **29**, 21-30.
14. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al.— Vitamin D and human health : lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev*, 2008, **29**, 726-776.
15. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, et al.— Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, **93**, 677-681.
16. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al.— Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*, 2006, **84**, 18-28.
17. Schoindre Y, Terrier B, Kahn JE, et al.— Vitamin D and autoimmunity. First part : fundamental aspects. *Rev Med Interne*, 2012, **33**, 80-86.
18. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH.— Vitamin effects on the immune system : vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol*, 2008, **8**, 685-698.
19. Adorini L, Penna G.— Induction of tolerogenic dendritic cells by vitamin D receptor agonists. *Handb Exp Pharmacol*, 2009, **188**, 251-273.
20. Goverman JM.— Immune tolerance in multiple sclerosis. *Immunol Rev*, 2011, **241**, 228-240.
21. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y.— Vitamin D and autoimmunity : new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis*, 2007, **66**, 1137-1142.
22. Chen S, Sims GP, Chen XX, et al.— Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol*, 2007, **179**, 1634-1647.
23. Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF.— 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996, **93**, 7861-7864.
24. Lemire JM, Archer DC.— 1,25-dihydroxyvitamin D3 prevents the in vivo induction of murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest*, 1991, **87**, 1103-1107.
25. Nashold FE, Miller DJ, Hayes CE.— 1,25-dihydroxyvitamin D3 treatment decreases macrophage accumulation in the CNS of mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*, 2000, **103**, 171-179.
26. Pederson LB NF, Spach KM, Hayes CE.— 1,25-Dihydroxyvitamin D reverses experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting chemokine synthesis and monocyte trafficking. *J Neurosci Res*, 2007, **85**, 2480-2490.
27. Ramagopalan SV, Mauger NJ, Handunnetthi L, et al.— Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1*1501 is regulated by vitamin D. *PLoS Genet*, 2009, **5**, e1000369.
28. Handunnetthi L, Ramagopalan SV, Ebers GC.— Multiple sclerosis, vitamin D, and HLA-DRB1*15. *Neurology*, 2010, **74**, 1905-1910.
29. Ascherio A, Munger KL, Simon KC.— Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 2010, **9**, 599-612.
30. Vukusic S, Van Bockstael V, Gosselin S, Confavreux C.— Regional variations in the prevalence of multiple sclerosis in French farmers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, **78**, 707-709.
31. Kurtzke JF.— A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. Part one. *Acta Neurol Scand*, 1975, **51**, 110-136.
32. Miller DH, Hammond SR, McLeod JG, et al.— Multiple sclerosis in Australia and New Zealand : are the determinants genetic or environmental? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1990, **53**, 903-905.
33. Pugliatti M, Sotgiu S, Rosati G.— The worldwide prevalence of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*, 2002, **104**, 182-191.
34. Swank RL, Lerstad O, Strom A, Backer J.— Multiple sclerosis in rural Norway its geographic and occupational incidence in relation to nutrition. *N Engl J Med*, 1952, **246**, 722-728.
35. Westlund K.— Distribution and mortality time trend of multiple sclerosis and some other diseases in Norway. *Acta Neurol Scand*, 1970, **46**, 455-483.
36. Willer CJ, Dyment DA, Sadovnick AD, et al.— Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *BMJ*, 2005, **330**, 120.
37. Mirzaei F, Michels KB, Munger K, et al.— Gestational vitamin D and the risk of multiple sclerosis in offspring. *Ann Neurol*, 2011, **70**, 30-40.
38. van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T, et al.— Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ*, 2003, **327**, 316.
39. Kampman MT, Wilsgaard T, Mellgren SI.— Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to MS risk above the Arctic Circle. *J Neurol*, 2007, **254**, 471-477.
40. Islam T, Gauderman WJ, Cozen W, Mack TM.— Childhood sun exposure influences risk of multiple sclerosis in monozygotic twins. *Neurology*, 2007, **69**, 381-388.
41. Antonovsky A, Leibowitz U, Smith HA, et al.— Epidemiologic Study of Multiple Sclerosis in Israel. I. An Overall Review of Methods and Findings. *Arch Neurol*, 1965, **13**, 183-193.
42. Cendrowski W, Wender M, Dominik W, et al.— Epidemiological study of multiple sclerosis in western Poland. *Eur Neurol*, 1969, **2**, 90-108.
43. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, et al.— Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*, 2006, **296**, 2832-2838.
44. Ogawa G, Mochizuki H, Kanzaki M, et al.— Seasonal variation of multiple sclerosis exacerbations in Japan. *Neurol Sci*, 2004, **24**, 417-419.
45. Bamford CR, Sibley WA, Thies C.— Seasonal variation of multiple sclerosis exacerbations in Arizona. *Neurology*, 1983, **33**, 697-701.
46. Meier DS, Balashov KE, Healy B, et al.— Seasonal prevalence of MS disease activity. *Neurology*, 2010, **75**, 799-806.
47. Rovaris M, Comi G, Sormani MP, et al.— Effects of seasons on magnetic resonance imaging--measured disease activity in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2001, **49**, 415-416.

48. Auer DP, Schumann EM, Kumpfel T, et al.— Seasonal fluctuations of gadolinium-enhancing magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2000, **47**, 276-277.
49. Embry AF, Snowdon LR, Vieth R.— Vitamin D and seasonal fluctuations of gadolinium-enhancing magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2000, **48**, 271-272.
50. Correale J, Ysrraelit MC, Gaitan MI.— Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain*, 2009, **132**, 1146-1160.
51. Soilu-Hanninen M, Airas L, Mononen I, et al.— 25-Hydroxyvitamin D levels in serum at the onset of multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2005, **11**, 266-271.
52. van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T, et al.— Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia. *J Neurol*, 2007, **254**, 581-590.
53. Smolders J, Menheere P, Kessels A, et al.— Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2008, **14**, 1220-1224.
54. Goldberg P, Fleming MC, Picard EH.— Multiple sclerosis: decreased relapse rate through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D. *Med Hypotheses*, 1986, **21**, 193-200.
55. Mahon BD, Gordon SA, Cruz J, et al.— Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *J Neuroimmunol*, 2003, **134**, 128-132.
56. Wingerchuk DM, Lesaux J, Rice GP, et al.— A pilot study of oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) for relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, **76**, 1294-1296.
57. Kimball SM, Ursell MR, O'Connor P, Vieth R.— Safety of vitamin D3 in adults with multiple sclerosis. *Am J Clin Nutr*, 2007, **86**, 645-651.
58. Burton JM, Kimball S, Vieth R, et al.— A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis. *Neurology*, 2010, **74**, 1852-1859.
59. Kimball S, Vieth R, Dosch HM, et al.— Cholecalciferol plus calcium suppresses abnormal PBMC reactivity in patients with multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, **96**, 2826-2834.
60. Smolders J, Peelen E, Thewissen M, et al.— Safety and T cell modulating effects of high dose vitamin D3 supplementation in multiple sclerosis. *PLoS One*, 2010, **5**, e15235.
61. Knippenberg S, Bol Y, Damoiseaux J, et al.— Vitamin D status in patients with MS is negatively correlated with depression, but not with fatigue. *Acta Neurol Scand*, 2011, **124**, 171-175.
62. Mosayebi G, Ghazavi A, Ghasami K, et al.— Therapeutic effect of vitamin D3 in multiple sclerosis patients. *Immunol Invest*, 2011, **40**, 627-639.
63. Soilu-Hanninen M, Aivo J, Lindstrom BM, et al.— A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon beta-1b in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, **83**, 565-571.
64. Kampman MT, Steffensen LH, Mellgren SI, Jorgensen L.— Effect of vitamin D3 supplementation on relapses, disease progression and measures of function in persons with multiple sclerosis : exploratory outcomes from a double-blind randomised controlled trial. *Mult Scler*, 2012, [Epub ahead of print].

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr E. Lommers, MD, Département de Neurologie, Université de Liège, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique
Email : elommers@chu.ulg.ac.be
www.sepmymdream.net