

LA VITAMINE D ET LA PEAU

F. LIBON (1), E. CAVALIER (2), A.F. NIKKELS (3)

RÉSUMÉ : La vitamine D est bien connue pour ses effets bénéfiques sur l'homéostasie phosphocalcique. La découverte du rôle de la vitamine D dans différentes pathologies et son implication dans la prévention de cancers, d'infections, de maladies cardiovasculaires ou encore de pathologies auto-immunes ont favorisé l'intérêt pour cette molécule. La vitamine D révèle ses atouts en dermatologie. La peau représente le lieu de synthèse de la vitamine D mais elle en constitue également une cible puisque le calcitriol y joue un rôle hormonal et régulateur important en agissant sur la prolifération et la différenciation cellulaire ainsi que sur l'immunomodulation cutanée. Par ces effets, la vitamine D influence l'incidence et la réponse thérapeutique de certaines dermatoses. Par ailleurs, de nombreuses situations médicales, principalement dermatologiques, nécessitent une photoprotection stricte et peuvent, de ce fait, être indirectement responsables d'un déficit en vitamine D chez les patients. Les connaissances actuelles du rôle de la vitamine D dans certains cancers cutanés et certaines pathologies inflammatoires et auto-immunes cutanées sont résumées.

MOTS-CLÉS : Vitamine D - Calcitriol - Peau - Dermatoses

INTRODUCTION

La vitamine D trouve sa source, pour plus de 90%, dans la synthèse cutanée qui a lieu dans l'épiderme sous l'action de la radiation ultraviolette B (UVB) d'une certaine longueur d'onde (290-315 nm) à partir d'un précurseur nommé le 7-déhydrocholestérol; les 10% restants proviennent de l'alimentation (1). La vitamine D existe sous 2 formes : le cholécalférol et l'ergocalciférol. Le cholécalférol ou vitamine D3 est produit dans la peau mais est présent également naturellement dans de rares aliments d'origine animale, principalement les poissons gras. L'ergocalciférol ou vitamine D2 provient des plantes. Que sa source soit endogène ou exogène, la vitamine D rejoint la circulation sanguine, se lie à la DBP («vitamin D Binding Protein») via laquelle elle est acheminée jusqu'au foie, où elle subit une première hydroxylation par la 25-hydroxylase pour former la 25 hydroxy-vitamine D ou calcidiol, utilisée pour l'évaluation des taux sériques en vitamine D chez les individus (2). La 25(OH) D atteint ensuite le rein afin d'y être à nouveau hydroxylée grâce à la 1- alpha hydroxylase et devient la forme active, la 1,25(OH)₂D ou calcitriol (fig. 1), possédant les propriétés endocrinologiques. Par celles-ci, nous enten-

VITAMIN D AND THE SKIN

SUMMARY : Vitamin D is well known for its beneficial effects on phosphocalcic homeostasis. The discovery of the role of vitamin D in cancers, infections, cardiovascular or autoimmune pathologies have promoted interest for this molecule. Skin and vitamin D are closely related. The skin is not only the site of vitamin D synthesis, but also a target organ as calcitriol plays an important hormonal and regulatory role, acting on cell proliferation, differentiation and immunomodulation. Furthermore, vitamin D influences the incidence and therapeutic response of certain dermatoses. In addition, many medical situations, mainly dermatological, require strict photoprotection and may therefore indirectly be responsible for a vitamin D deficiency in patients. The current role of vitamin D in skin cancers, inflammatory and autoimmune skin diseases is summarized.

KEYWORDS : Vitamin D - Calcitriol - Skin - Dermatoses

dons des effets «classiques» connus tels que des actions sur l'homéostasie phosphocalcique, mais également des effets «non classiques» (2) grâce auxquels la vitamine D représente un centre d'intérêt majeur dans de nombreuses disciplines. De par son mécanisme d'action similaire à celui des hormones stéroïdiennes, la vitamine D doit être considérée comme une prohormone.

Des études ont prouvé la présence simultanée de la 25-hydroxylase et de la 1- alpha hydroxylase au sein même des kératinocytes qui seraient donc les seules cellules capables de produire la 1,25(OH)₂D à partir du déhydrocholestérol (3).

Les taux sériques en 25(OH)D devraient être supérieurs à 30 ng/ml (75 nmol/l) pour que les sujets bénéficient d'un statut optimal, bien que cela ne soit pas consenti unanimement (4). L'insuffisance en vitamine D se définit par des valeurs comprises entre 21-29 ng/ml (52-72 nmol/l) tandis que la déficience apparaît sous le seuil de 20 ng/ml (50 nmol/l) (5). Ces chiffres ont une grande importance puisque près d'un milliard de personnes dans le monde présente une carence en vitamine D (1). Plusieurs facteurs sont responsables de ce fait, à savoir le faible niveau d'ensoleillement de certaines régions du globe, le respect des mesures de protection nécessaires en cas de maladies photosensibles ou en présence de cancers cutanés, l'utilisation abusive de crème solaire ou encore la quantité insuffisante de vitamine D dans l'alimentation. Pour pallier à ce dernier exemple, certains pays fortifient le lait, les céréales, le yaourt ou le jus d'orange en cholécalférol ou ergocalciférol (6). De plus, les sujets de peaux foncées vivant

(1) Assistante clinique, Doctorante, Service de Dermatologie, (2) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Chimie Médicale, (3) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatologie, CHU de Liège.

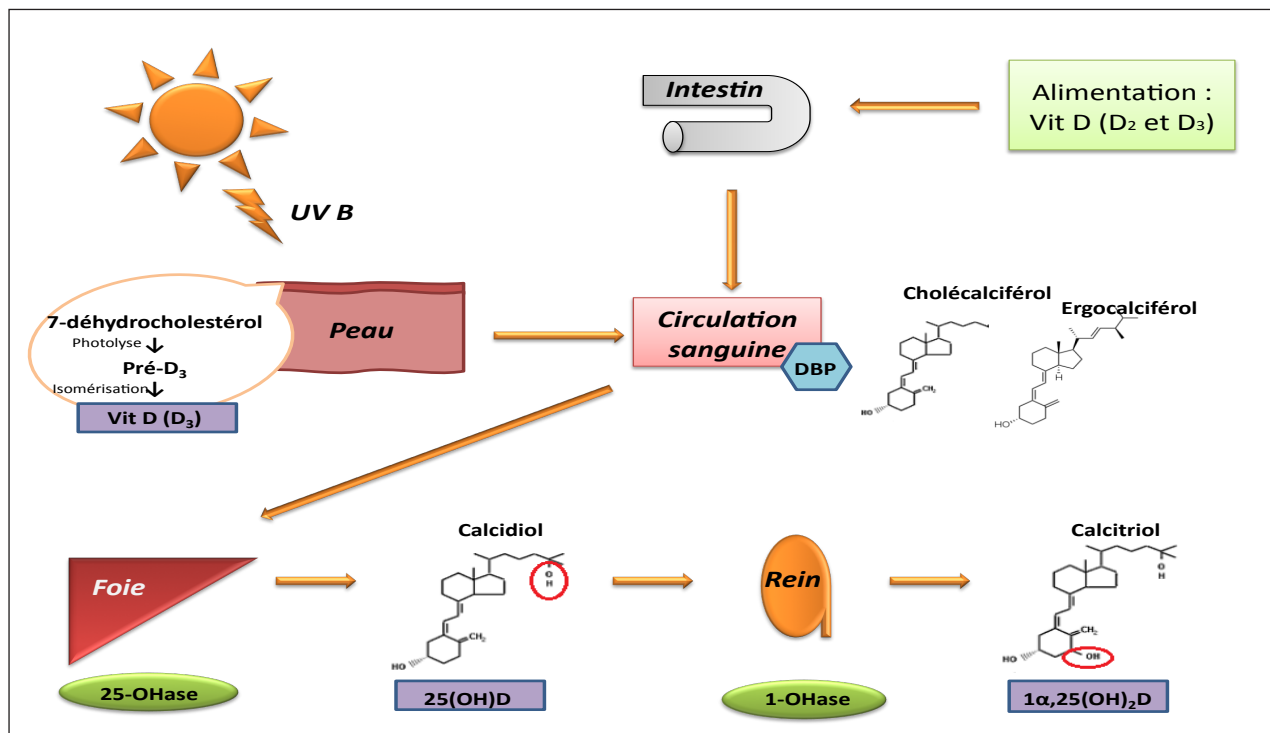


Figure 1. Synthèse de la vitamine D.

loin de l'équateur sont spécialement à risque de déficience et développeraient par conséquent, plus fréquemment, certaines pathologies ayant un lien avec la vitamine D (7, 8).

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA VITAMINE D DANS LA PEAU

Une fois formée, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ agit sur de très nombreuses cellules du corps humain, notamment celles de la peau. La découverte du VDR ou «Vitamin D Receptor» et de son expression dans les kératinocytes, mélanocytes, cellules de Langerhans, monocytes, lymphocytes B et T, fibroblastes ou encore les cellules endothéliales (9) a favorisé l'intérêt pour l'étude de la vitamine D et de sa relation avec la peau.

Des études *in vitro* ont démontré que cette vitamine possédait une action antiproliférative et prodifférenciatrice (9). La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ agit principalement via deux mécanismes, qui ne sont que partiellement élucidés. Le premier consiste en un effet génomique : la liaison de la vitamine D au VDR forme un complexe qui se rend jusqu'au noyau et se lie à plusieurs séquences d'ADN spécifiques appelées «les éléments de réponses à la vitamine D» (10). Cela conduit à la transcription de certains gènes qui affectent la prolifération et la différenciation cellulaire (9, 11). L'effet non génomique

réside quant à lui, via toute une série d'événements, en un influx de calcium dans les cellules cibles, ce qui favorise leur différenciation (10).

Plus précisément, la vitamine D agirait sur la prolifération cellulaire en bloquant les cellules au stade G0/G1 à S, ce qui résulterait de l'accentuation de l'expression de certains inhibiteurs du cycle cellulaire tels que p21 et p27. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ augmenterait aussi la production des Transforming Growth Factor 1 et 2 (TGFB1 et TGFB2), qui pourraient indirectement médier positivement les actions antiprolifératives de cette prohormone. Ces effets seraient accompagnés d'une réduction de l'ARNm de c-myc, un proto-oncogène (12). Concernant l'effet prodifférenciatif de la vitamine D, il serait attribué à l'amplification de synthèse des protéines réticulées jouant un rôle dans la formation de l'enveloppe cornée telles que la loricrine, l'involucrine ou encore la fillaggrine. La transglutaminase, enzyme nécessaire au processus de réticulation, trouve également son activité accrue sous l'influence de la vitamine D. Il est actuellement admis que ces dernières propriétés trouvent leur source, comme dit plus haut, en partie dans l'augmentation de calcium intracellulaire rencontré sous l'effet de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ qui favorise l'induction du récepteur au calcium et de la phospholipase C (3).

La vitamine D jouerait également un rôle dans l'immunorégulation. Ses actions sur l'immunité innée se manifestent par une amélioration des propriétés antimicrobiennes des monocytes et des macrophages (stimulation de la production de monoxyde d'azote, de la cathélicidine, amélioration de la phagocytose et du chimiotactisme des macrophages, etc.) (9, 13). En ce qui concerne l'immunité acquise, la 1,25(OH)₂D réduirait la production des lymphocytes Th1 (13, 14). En effet, elle diminuerait la production des cytokines IL-12 et IL-23 par les cellules présentatrices d'antigènes tout en réduisant l'expression de surface du Complexe Majeur d'Histocompatibilité de type 2 (CMH II) et de molécules costimulatrices au niveau de ces cellules, ce qui provoquerait une polarisation des cellules T d'un phénotype Th1 et Th17 vers un phénotype Th2 (13). Par ailleurs, la vitamine D favoriserait le développement des cellules T régulatrices. Enfin, elle bloquerait la différenciation des cellules plasmiques, la production d'immunoglobuline de type IgG et d'IgM ainsi que la prolifération des cellules B (13).

LA VITAMINE D ET LES DERMATOSES PHOTOSENSIBLES

Plusieurs dermatoses peuvent être induites et/ou aggravées par une exposition solaire. Il s'agit, entre autres, du lupus érythémateux discoïde, du *Xeroderma pigmentosum*, des lucites polymorphes, de la maladie de Darier, des porphyries cutanées ou des cancers cutanés. De plus, certains médicaments sont phototoxiques ou photo-allergisants, comme certaines cyclines (tétracycline, doxycycline, minocycline) l'amiodarone et certains anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que l'ibuprofène, le piroxicam et le kétoprofène. Ces situations, de par la photoprotection qu'elles exigent, deviennent indirectement un facteur de risque d'hypovitaminose D (10, 15, 16). Effectivement, des crèmes solaires ayant un indice de protection solaire de 15 à 30 utilisées dans des conditions strictes peuvent déjà induire une déficience en vitamine D (16), mais cela ne constitue qu'un risque théorique (17), leur application dans la population générale n'étant pas optimale (fréquence, quantité et surface d'application non adéquates). Une supplémentation en vitamine D devrait toutefois systématiquement être suggérée chez les patients présentant ces dermatoses photosensibles et/ou prenant des médicaments photosensibilisants. Aucune recommandation spécifique n'est cependant actuellement proposée.



Figure 2. Carcinome spinocellulaire de la lèvre supérieure.

LA VITAMINE D ET LES CANCERS CUTANÉS

LES CARCINOMES BASOCELLULAIRES ET SPINOCELLULAIRES

Les carcinomes basocellulaires (CBC) sont les tumeurs cutanées les plus fréquentes. Ils prennent naissance dans la couche basale épidermique et sont histologiquement caractérisés par des amas de cellules basaloïdes bien délimités. Les CBC sont principalement localisés sur des zones photo-exposées, tout comme les carcinomes spinocellulaires (CSC) (fig. 2). Ces derniers proviennent de la couche spinieuse de l'épiderme. Contrairement aux CBC, les CSC ont un potentiel métastatique. Tous deux possèdent le VDR, comme les kératinocytes à partir desquels ils sont déviés.

Plus de la moitié des CBC et des CSC expriment une «signature UV», c'est-à-dire qu'ils portent des mutations induites par les rayons ultraviolets. Les mutations du gène p53 et celles de la voie de signalisation Hedgehog sont impliquées dans la pathogenèse des CBC et des CSC (18).

La voie de signalisation Hedgehog régule directement les processus de prolifération et de différenciation cellulaire et le concept de son implication dans la cancérogenèse, notamment celle des CBC, fait actuellement l'objet de nombreux travaux (19). Deux mécanismes physiopathologiques sont principalement décrits comme étant à l'origine du développement tumoral. Le premier est ligand-indépendant et implique la mutation de gènes codant pour des protéines situées en aval de Sonic hedgehog (Shh), le ligand activateur de la voie, favorisant ainsi une activation aberrante de la voie. En temps normal, en l'absence de ligand, Patched 1 (Ptch), récepteur membranaire, inhibe

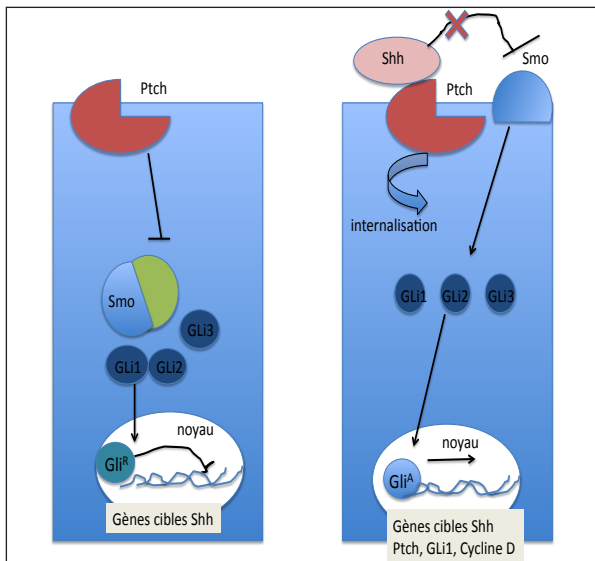


Figure 3. Schéma démontrant la signalisation Hedgehog avec et sans ligand.

A gauche : en l'absence du ligand Sonic hedgehog (Shh), le récepteur Ptch, indemne de mutation, inhibe l'activation de la protéine Smo. Les facteurs de transcription Gli sont alors convertis par des protéosomes en protéines GliR (R = repression), qui inhibent la transcription des gènes cibles.

A droite : en présence du ligand Sonic hedgehog (Shh), Ptch est internalisé et son rôle répresseur sur Smo ne peut plus avoir lieu. Cette situation aboutit à l'activation des facteurs de transcriptions Gli, qui migrent alors vers le noyau pour activer les gènes de la voie.

la protéine Smoothened (Smo) dont le rôle est d'activer certains facteurs de transcriptions tels que ceux de la famille Gli (fig. 3). La mutation de Ptch lève l'inhibition sur Smo ce qui entraîne l'activation de ces facteurs de transcription et conduit à la prolifération cellulaire. Le second mécanisme est ligand-dépendant, lié à une production anormale de Shh par les cellules tumorales, agissant de façon autocrine et/ou paracrine pour stimuler la cancérogenèse (19). En effet, la liaison de Shh à Ptch est responsable d'une internalisation de ce dernier, empêchant ainsi son effet répresseur sur Smo. Le calcitriol inhiberait la voie de signalisation Hedgehog d'une façon indépendante du VDR et il semblerait que sa cible soit Smo, bien que cela reste à prouver (20).

L'application topique de 1,25(OH)₂D semble accélérer la clairance des dimères de cyclobutane qui sont caractéristiques des dommages d'ADN créés par les radiations UV (photosignature des CBC et des CSC). Le mécanisme moléculaire sous-jacent n'a pas été complètement élucidé mais des études moléculaires montrent que le VDR est induit par une isoforme de p63, un gène qui, avec le p53, est critique pour l'initiation des processus de réparation de l'ADN après l'exposition aux UV dans les kératinocytes. Par conséquent, la vitamine D interagirait avec des gènes suppresseurs

de tumeurs pour réguler des gènes de réparation de l'ADN, tels que celui du *Xeroderma Pigmentosum* du groupe C (XPC) et du «Damage-specific DNA Binding protein 2 (DDB2)» (21). De plus, les cellules portant la mutation p53 coopéreraient avec la vitamine D pour favoriser un état anti-apoptotique. Cet effet surprenant serait dû à la capacité des cellules mutées de moduler, quantitativement et qualitativement, le programme transcriptionnel orchestré par le VDR (22). Les cellules portant les mutations p53 augmenteraient également l'accumulation intra-nucléaire de VDR (22).

La vitamine D, via plusieurs mécanismes, agirait donc sur des altérations génétiques et réprimerait les signaux intervenant dans la physiopathologie des CBC et CSC. Des résultats probants ont été établis *in vitro* et *in vivo* en topique dans des modèles de cancérogenèse cutanée chez la souris.

LE MÉLANOME

Comme les kératinocytes, les mélanocytes ont également la capacité de produire localement la 1.25(OH)₂D et de porter le VDR (21). Le mélanome est une tumeur maligne mélanocytaire à potentiel métastatique (fig. 4). Dans cette tumeur cutanée, le rôle antiprolifératif et prodifférenciatif de la vitamine D a été montré *in vitro*, de même que son effet inhibiteur sur la migration, l'invasion et les métastases des mélanomes chez la souris après administration par voie systémique. Chez l'homme, la situation est plus controversée et nécessite des investigations complémentaires (21).



Figure 4. Mélanome du talon.

IL N'Y A PAS DE CONSENSUS À L'HEURE ACTUELLE CONCERNANT LES RECOMMANDATIONS SUR LA PRISE DE VITAMINE D ET LE STATUT SÉRIQUE OPTIMAL EN 25(OH) D CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT UN MÉLANOME OU À RISQUE DE MÉLANOME. UNE REVUE RÉCENTE SUGGÈRE D'ATTEINDRE DES TAUX SÉRIQUES DE 28-40 NG/ML (70 À 100 NMOL/L) POUR LES PREMIERS (21). POUR LES SECONDS, DES DOSES DE CHARGES SUIVIES D'UNE DOSE D'ENTRETIEN DE 800 UI/JOUR DEVRAIENT ÊTRE ADMINISTRÉES AFIN DE RESTAURER LES TAUX EN VITAMINE D (23). EN PRATIQUE, UNE AMPOULE DE D-CURE TOUS LES 15 JOURS EST CONSEILLÉE.

SOLEIL, VITAMINE D ET CANCERS CUTANÉS

Chez l'homme, le lien entre les taux sériques de vitamine D et le développement des cancers cutanés est sujet à débat (21). La relation positive qui existe entre l'exposition UV et, à la fois, la synthèse de vitamine D ainsi que le développement de CBC, CSC ou de mélanome, peut expliquer les discordances rencontrées entre différentes études car l'exposition solaire représente un facteur confondant. Cela signifie que le soleil entraîne une augmentation des taux sériques en vitamine D parallèlement à une augmentation du risque de cancers cutanés, ce qui perturbe l'étude de la relation entre ces deux variables. De ce fait, certains auteurs ont montré que les patients présentant des tumeurs cutanées avaient des taux sériques élevés en vitamine D et non pas des carences comme certains le défendent.

D'un autre côté, un nouveau concept est en train d'émerger : l'exposition solaire serait corrélée à un meilleur pronostic ainsi qu'à une augmentation du taux de survie dans divers cancers, notamment le mélanome malin (18) et cette découverte serait justement attribuée à l'augmentation de la vitamine D rencontrée sous l'influence des UVB. Les partisans de la prohormone expliquent que certes, il n'y a aucun doute qu'un excès de radiations UV est mutagène et doit être évitée. Cependant, l'exposition solaire modérée possède un certain effet protecteur ce qui incite plusieurs auteurs à suggérer une modération des messages trop alarmants qui sont promulgués sur la protection solaire par les campagnes de santé (18, 24).

Pour appuyer ce paradigme, très peu d'informations épidémiologiques sont recensées actuellement, ce qui n'aide pas au positionnement. Par exemple en ce qui concerne les CSC, une recherche a mis en évidence que des taux de vitamine D supérieurs ou égaux à 15ng/

ml étaient liés à une diminution du risque de carcinomes spinocellulaires. Chez les patients atteints de mélanome, des taux sériques élevés en 25(OH)D seraient associés à un meilleur pronostic tandis que d'autres auteurs n'ont démontré aucun lien entre cette tumeur et la vitamine D (16).

LA VITAMINE D ET LES DERMATOSES INFLAMMATOIRES ET AUTO-IMMUNES

LE PSORIASIS

Le psoriasis est une pathologie auto-immune d'étiologie inconnue qui affecte entre 1 à 3% de la population (11). Il se manifeste, entre autres, par un désordre hyperprolifératif de l'épiderme (11). Comme expliqué plus haut, la vitamine D influence la croissance, la différenciation et l'inflammation dans les kératinocytes (11). Elle possède aussi une action immunorégulatrice sur les monocytes, les macrophages, les cellules T et les cellules dendritiques. Ces différentes actions expliqueraient les effets thérapeutiques rencontrés dans cette dermatose. L'utilisation topique d'un analogue du calcitriol, le calcipotriol, est un traitement efficace des formes modérées du psoriasis et l'association de cette molécule avec des dermocorticoïdes, comme le dipropionate de bétaméthasone, est actuellement un traitement de premier choix de cette maladie (25) lorsque l'atteinte est relativement limitée (<10% surface corporelle).

Des recherches s'intéressent au rôle complémentaire de la vitamine D par voie orale, seule ou en association avec d'autres traitements (26). Le calcitriol améliorerait l'efficacité de l'acitrétine, et des études *in vitro* et *in vivo* chez la souris ont montré un synergisme entre la 1,25(OH)₂D et la cyclosporine (26). L'utilisation de la vitamine D en monothérapie ou en combinaison avec des traitements existants devrait être considérée comme une option thérapeutique fiable, spécialement chez les patients présentant des résistances aux thérapies conventionnelles (26).

DERMATITE ATOPIQUE

La dermatite atopique (DA) est une pathologie inflammatoire chronique caractérisée par un prurit, des plaques d'eczéma de distribution anatomique typique et une altération de la barrière épidermique (27). La DA apparaît chez 10 à 20% des enfants et peut persister jusque 10 à 30% des cas au-delà de l'adolescence. Trois faits sont actuellement rapportés sur le lien qui unit la vitamine D et la DA; il exis-

terait une relation inverse entre la sévérité de la DA et les taux sériques en vitamine D, cette dernière aurait un rôle thérapeutique et posséderait une action dans le maintien de la barrière épidermique. Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer la voie d'administration, la durée et les doses requises de vitamine D chez ces patients (27). A l'opposé, plusieurs auteurs défendent l'idée que l'augmentation de vitamine D serait associée à une recrudescence de maladies allergiques, incluant la DA (14). Une étude a démontré que la supplémentation en vitamine D durant l'enfance était corrélée à un risque 8x plus élevé de DA à l'âge de 6 ans (28). Néanmoins, la méthodologie et l'interprétation de cette étude sont critiquables. En bref, le rôle de la vitamine D dans la prise en charge de la DA reste encore controversé.

MORPHÉE ET LICHEN SCLÉREUX

La morphée est une forme localisée de sclérodémie cutanée et est caractérisée par une sclérose, témoin d'une fibrose du derme. Le lichen scléreux est une dermatose inflammatoire et scléreuse, dont la lésion primaire est une induration blanche et brillante de la peau. Cette pathologie se manifeste notamment dans la région génitale, avec un prurit souvent féroce et des conséquences fonctionnelles au long cours. La prise orale de vitamine D dans plusieurs cas de morphées et de sclérodémies systémiques s'est révélée bénéfique (29). L'administration orale de calcitriol a également pu améliorer spectaculairement un patient avec un lichen scléreux (29). Quelques cas de lichen scléreux et de morphées traités efficacement par du calcipotriol topique ont, eux aussi, été rapportés (29).

PEMPHIGOÏDE BULLEUSE ET PEMPHIGUS VULGAIRE

La pemphigoïde bulleuse (PB) est la dermatose bulleuse auto-immune la plus fréquente. Elle est caractérisée par la formation d'auto-anticorps dirigés contre certains constituants de la membrane basale (BP180 et BP230) localisés à la jonction dermo-épidermique (30). Les anticorps rencontrés dans le pemphigus vulgaire (PV) sont dirigés contre les desmoglénines 3 et 1, constituants des desmosomes. Une étude récente a montré que les taux sériques de vitamine D chez des patients non traités atteints d'une PB ou d'un PV sont inférieurs d'environ 50% par rapport au groupe contrôle (31). A l'inverse, une autre recherche sur la PB n'a démontré aucune différence entre le groupe témoin et le groupe traité (30). Une fois de plus, des travaux supplémentaires sont nécessaires pour clarifier la situation.



Figure 5. Lupus érythémateux discoïde du cuir chevelu.

LUPUS ÉRYTHÉMATEUX

Le lupus érythémateux est une maladie auto-immune de cause inconnue dans laquelle interviennent des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux. Le lupus érythémateux cutané se subdivise en plusieurs variétés cliniques à savoir une forme «aiguë» (lupus érythémateux cutané aigu), «subaiguë» (lupus érythémateux cutané subaigu ou LECS) et «chronique» (lupus érythémateux cutané chronique dont la forme la plus représentative est le lupus érythémateux discoïde (LED) (fig. 5)). La fréquence des manifestations systémiques varie selon les sous-types, ces dernières peuvent même manquer dans les formes localisées de LED, réalisant ainsi des entités exclusivement cutanées (32). Dans tous les cas, une photoprotection stricte est requise (32). Les taux sériques de vitamine D chez des patients atteints de LED et de LECS ont été mesurés à l'occasion d'une étude allemande (33). 85% et 64% des patients présentant respectivement un LED et un LECS avaient un déficit en vitamine D. Ces résultats n'étaient pas influencés par l'éviction solaire recommandée dans cette pathologie (33). Dans le même ordre d'idée, une étude regroupant des patients atteints de la même pathologie a démontré que leur déficience en vitamine D, contrairement aux groupes contrôles, n'était pas influencée par les saisons (34). Ces résultats suggèrent que la vitamine D pourrait intervenir dans la prévention et/ou le traitement de cette maladie.

CONCLUSION

La vitamine D révèle ses atouts dans un domaine aussi précis que celui de la dermatologie. La découverte du lien qui l'unit à certaines der-

matoses se révèle d'un grand intérêt pour l'avenir. A l'heure actuelle cependant, force est de constater que plusieurs questions persistent sur cette prohormone, notamment en ce qui concerne son rôle potentiel préventif et/ou curatif dans certaines pathologies. La vitamine D est porteuse d'espoirs thérapeutiques dans plusieurs disciplines, et son utilisation en traitement combiné ou séquentiel dans diverses pathologies cutanées devrait ultérieurement se révéler utile. De nombreuses recherches sont néanmoins encore nécessaires pour conforter les résultats actuels qui exposent cette molécule au premier rang des intérêts scientifiques.

BIBLIOGRAPHIE

- Mistretta VI, Delanaye P, Chapelle JP, et al.— Vitamin D2 or vitamin D3? *Rev Med Interne*, 2008, **29**, 815-820.
- Cavalier E, Souberbielle JC.— An update on the classical and non classical effects on vitamin D; evaluation of the patient's status. *Med Nuc*, 2009, **33**, 16-17.
- Bikle DD.— Vitamin D metabolism and function in the skin. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, **5**, 347, 80-89.
- Batault S, Whiting SJ, Peltier SL, et al.— Vitamin D metabolism, functions and needs : from science to health claims. *Eur J Nutr*, 2012, Epub Aug 12.
- Holick MF.— Medical progress : vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 2007, **357**, 266-281
- Vanchinathan V, Lim HW.— A dermatologist's perspective on vitamin D. *Mayo Clin Proc*, 2012, **87**, 372-380.
- Kamen DL, Cooper GS, Bouali H et al.— Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*, 2006, **5**, 114-117.
- Chen TC, Holick MF.— Vitamin D and prostate cancer prevention and treatment. *Trends Endocrinol Metab*, 2003, **14**, 423-430.
- Trémezaygues L, Reichrath.— Vitamin D analogs in the treatment of psoriasis: Where are we standing and where will we be going? *J Dermatoendocrinol*, 2011, **3**, 180-186.
- Shahriari M, Kerr PE, Slade K et al.— Vitamin D and the skin. *Clin Dermatol*, 2010, **28**, 663-668.
- Fu LW, Vender R.— Systemic role for vitamin d in the treatment of psoriasis and metabolic syndrome. *Dermatol Res Pract*, 2011, Epub Jun 5.
- Bikle DD.—Vitamin D and skin cancer. *J Nutr*, 2004, **134**, 3472-3478.
- Baeke F, Takiishi T, Korf H, et al.— Vitamin D : modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol*, 2010, **10**, 482-484.
- Benson AA, Toh JA, Vernon N, et al.— The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases. *Allergy*, 2012, **67**, 296-301.
- Libon F, Dezfoulian B, Nikkels A.F.— La photoprotection en 2012. *Skin*, 2012, **15**, 9-13.
- Tang JY, Fu T, Lau C et al.— Vitamin D in cutaneous carcinogenesis : Part I. *J Am Acad Dermatol*, 2012, **67**, 1-12.
- Norval M, Wulf HC.— Does chronic sunscreen use reduce vitamin D production to insufficient levels? *Br J Dermatol*, 2009, **161**, 732-736.
- Reichrath J, Nürnberg B.— Cutaneous vitamin D synthesis versus skin cancer development : the Janus faces of solar UV-radiation. *Dermatoendocrinol*, 2009, **1**, 253-261.
- Watson S, Serrate C, Vignot S.— Sonic Hedgehog signaling pathway : from embryology to molecular targeted therapies. *Bull Cancer*, 2010, **97**, 1477-1483.
- Uhmman A, Niemann H, Lammering B, et al.— Antitumoral effects of calcitriol in basal cell carcinomas involve inhibition of Hedgehog signaling and induction of vitamin D receptor signaling and differentiation. *Mol Cancer Ther*, 2011, **10**, 2179-2188.
- Tang JY, Fu T, Lau C, et al.— Vitamin D in cutaneous carcinogenesis : Part II. *J Am Acad Dermatol*, 2012, **67**, 1-11.
- Stambolsky P, Tabach Y, Fontemaggi G.— Modulation of the vitamin D3 response by cancer-associated mutant p53. *Cancer Cell*, 2010, **17**, 273-285.
- Failla V, Cavalier E, El Hayderi L, et al.— Seasonal variations in vitamin D levels in melanoma patients: a single-centre prospective pilot comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012, **26**, 651-653.
- Osborne JE, Hutchinson P.E.— Vitamin D and systemic cancer : is this relevant to malignant melanoma ? *Br J Dermatol*, 2002, **147**, 197-213.
- Devaux S, Castela A, Archier E, et al.— Topical vitamin D analogues alone or in association with topical steroids for psoriasis : a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012, **26**, 52-60.
- Kamangar F, Koo J, Heller M, et al.— Oral vitamin D, still a viable treatment option for psoriasis. *J Dermatolog Treat*, 2013, **4**, 261-267.
- Mutgi K, Koo J.— Update on the role of systemic vitamin D in atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*, 2013, **30**, 303-307.
- Bäck O, Blomquist HK, Hernell O, et al.— Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy? *Acta Derm Venereol*, 2009, **89**, 28-32.
- Ronger S, Viallard AM, Meunier-Mure F, et al.— Oral calcitriol : a new therapeutic agent in cutaneous lichen sclerosis. *J Drugs Dermatol*, 2003, **2**, 23-28.
- Tukaj S, Schmidt E, Recke A, et al.— Vitamin D status in patients with bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*, 2013, **168**, 873-874.
- Marzano AV, Trevisan V, Eller-Vainicher C, et al.— Evidence for vitamin D deficiency and increased prevalence of fractures in autoimmune bullous skin diseases. *Br J Dermatol*, 2012, **167**, 688-691.
- Walling HW, Sontheimer RD.— Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*, 2009, **10**, 365-381.
- Renne J, Werfel T, Wittmann M. — High frequency of vitamin D deficiency among patients with cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol*, 2008, **159**, 485-486.
- Heine G, Lahl A, Müller C, et al.— Vitamin D deficiency in patients with cutaneous lupus erythematosus is prevalent throughout the year. *Br J Dermatol*, 2010, **163**, 863-865.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.F. Nikkels, Service de Dermatologie, CHU de Liège, Belgique.
Email : af.nikkels@chu.ulg.ac.be