

Métabolisme

La vitamine D apportée par l'alimentation est incorporée dans les micelles mixtes et absorbée dans la partie proximale de l'intestin grêle. Bien que longtemps considéré comme exclusivement passif, ce processus implique également des transporteurs du cholestérol. Notamment, Cluster of Differentiation 36 (CD36), Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) et Scavenger Receptor class B type 1 (SR-B1) participent à l'absorption de la vitamine D (Reboul et al., 2011). L'efficacité de l'absorption de la vitamine D va être comprise entre 55 et 99% chez l'Homme. De par sa liposolubilité, elle sera plus efficace en présence de sels biliaires et en présence de graisses alimentaires dans la lumière intestinale (Reboul, 2015). Celle-ci est lente, environ 40% sont absorbés en 12h et elle couvre 10 à 25% des besoins en vitamine D.

Après absorption, la vitamine D va être transportée jusqu'au foie grâce à son incorporation dans les chylomicrons. Les vitamines D2 et D3 ont un métabolisme sensiblement identique et dépendant des mêmes complexes enzymatiques chez l'Homme. La vitamine D néosynthétisée semble être très majoritairement liée à la Vitamin D Binding Protein (VDBP) (Haddad et al., 1981). Cette protéine lie à la fois la vitamine D mais aussi ces métabolites (25(OH)D et 1,25(OH)₂D) et constitue leur principal transporteur plasmatique.

La vitamine D₃, apportée soit par synthèse endogène ou par l'alimentation est libérée dans la circulation sanguine, liée à la VDBP où elle va pouvoir exercer ses effets directs. Elle peut également être stockée dans le tissu adipeux ou encore transportée vers les organes où des hydroxylations successives lui permettront de devenir biologiquement active (Figure 18).

La vitamine D subit une première hydroxylation au niveau hépatique où elle sera hydroxylée sur le carbone 25 pour former la 25-hydroxyvitamine D₃ (25-OH-D) dont la demi-vie est relativement longue (3- 4 semaines). Plusieurs enzymes sont capables de catalyser cette réaction chez l'Homme et la souris comme la CYP27A1, CYP2R1, CYP2J2 (ou CYP2J6 chez la souris) et CYP314 (ou CYP3A11 chez la souris) et appartiennent à la famille des cytochromes P450 (CYP). La CYP2R1 semble être l'enzyme clé de cette réaction (Zhu et al., 2013a). De plus, cette étape de 25-hydroxylation semble être très peu régulée (Girgis et al., 2013), bien que de récents

travaux remettent en cause ce dogme.

Dans le sang, la 25(OH)D ainsi que la 1,25(OH)₂D sont majoritairement liées à la VDBP (85-90% de la 25(OH)D totale présente dans le plasma) alors que le reste est lié à l'albumine (10-15 %) ou sous forme libre qui correspond à environ 1% de leur quantité totale (Bikle et al., 1986).

Le complexe 25(OH)D-VDBP est endocyté par un complexe faisant intervenir les protéines mégaline, cubuline, amniloless et disabled au niveau des cellules du tubule proximal du rein. La cubuline séquestre la VDBP à la surface de la cellule avant son association avec la mégaline qui permet l'internalisation du complexe cubuline/25(OH)D/VDBP. Ce complexe est ensuite dirigé vers les lysosomes où la VDBP est dégradée et la 25(OH)D libérée dans le cytosol de la cellule. La 25(OH)D est soit réexcrétée dans le sang, soit elle se fixe à d'autres transporteurs dans la cellule rénale où son acheminement jusqu'aux mitochondries va permettre sa seconde hydroxylation. Cette étape est réalisée par la présence de la 1 α -hydroxylase, mettant en jeu la CYP27B1 (Schuster, 2011) afin de donner la 1,25-dihydroxyvitamine D3 (1,25(OH)₂D), forme active de la vitamine D (Dusso et al., 2005) dont la demi-vie est de quelques heures (4 heures). L'activation de ces hydroxylations sont dépendantes de la régulation de l'hormone parathyroïdienne (PTH), du calcium (Ca²⁺) ainsi que du phosphore (P).

Un processus autorégulé d'inactivation est régulé par l'expression du CYP24A1 (Schuster, 2011). Cette enzyme permet l'hydroxylation de la 1,25(OH)₂D en 25(OH)D sur le carbone 24. Ce mécanisme permet l'obtention de métabolites inactivés, moins polaires et moins actifs, qui vont ensuite être pris en charge et excrétés par la bile.

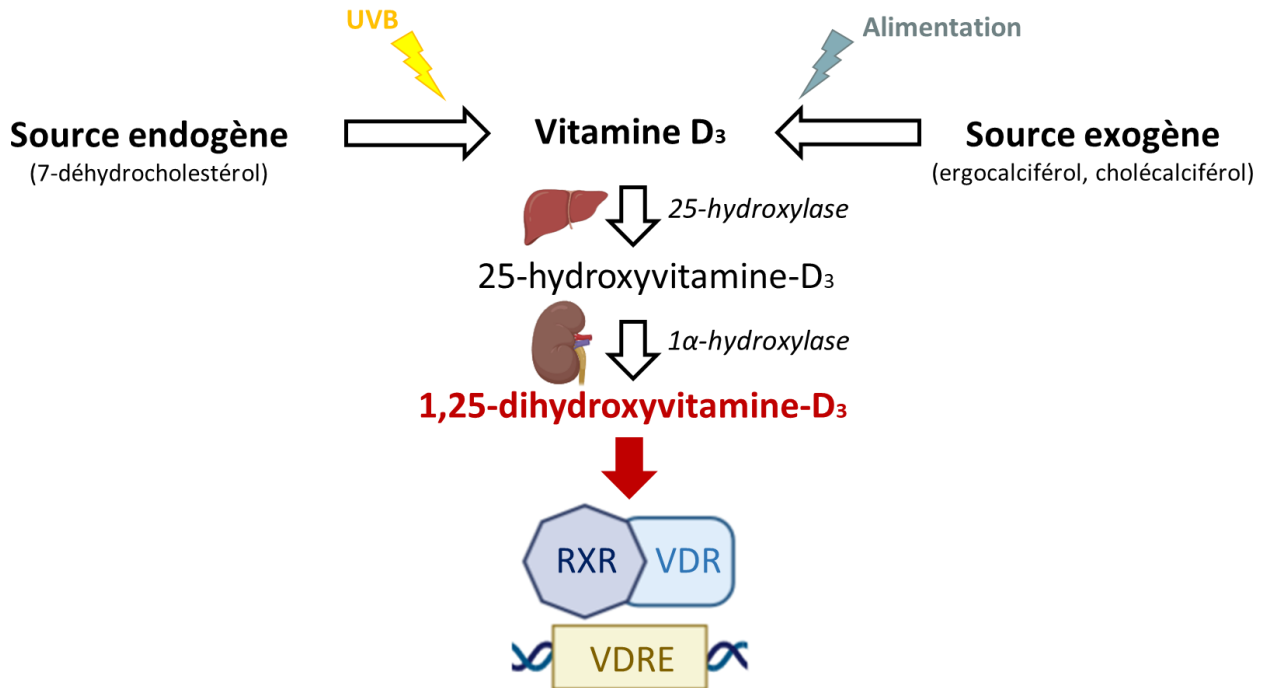


Figure 18 : Métabolisme général de la vitamine D. VDR : Vitamin D Receptor ; VDRE : Vitamin D Response Element ; RXR : Retinoic Acid Receptor.

4.6. Mécanismes d'action

La 1,25(OH)₂D, métabolite actif de la vitamine D présente à la fois des effets génomiques, non génomiques et épigénétiques.

Les effets génomiques de la vitamine D font intervenir le Vitamin D Receptor (VDR) appartenant à la superfamille des récepteurs nucléaires et des hormones stéroïdes où la 1,25(OH)₂D va venir se lier. Ce complexe 1,25(OH)₂D-VDR va être transloqué au niveau du noyau cellulaire pour ensuite se lier au récepteur de l'acide rétinoïque, le Retinoic Acid Receptor (RXR). En présence de ligand, l'hétérodimère formé par le VDR-RXR se lie à l'ADN sur les éléments de réponses à la vitamine D (VDRE) dans des régions promotrices de gènes. Ceci entraîne par la suite la transcription de gènes cibles où les gènes vont être activés ou réprimés. La plupart des tissus humains et types cellulaires expriment le VDR (Bouillon et al., 2008; Christakos et al., 2015). Au vu de sa distribution ubiquitaire, ceci permet d'expliquer qu'un grand nombre de gènes soit régulé de manière directe ou indirecte par la 1,25(OH)₂D (Bouillon et al., 2008). La vitamine D va être impliquée dans de nombreuses voies métaboliques telles que le métabolisme calcique, l'inflammation, l'apoptose, l'angiogenèse ou encore la prolifération et la différenciation cellulaires (Christakos et al., 2015; Jeon and Shin,

2018). Cette régulation des gènes cibles implique le recrutement de coactivateurs ou de corépresseurs lors de la fixation du ligand au VDR (Girgis et al., 2013; Rosen et al., 2012). De plus, d'autres éléments comme le niveau de méthylation et d'acétylation de la chromatine vont orienter cette régulation génique.

Outre la régulation par la présence de ligand, le VDR peut également réguler l'expression génique de manière indépendante en s'hétérodimérisant avec RXR sur des régions promotrices. Il est donc important de noter que la régulation génique de la vitamine D fait intervenir de nombreux facteurs de transcription et ainsi devenir très complexe.

Il peut également y avoir des modifications non-génomiques impliquant le récepteur membranaire Protein Disulfide Isomerase Family A member 3 (PDIA3). Il participe au captage rapide du calcium (Nemere et al., 2010) au niveau de l'entérocyte mais également au niveau des ostéoblastes, hépatocytes ou les cellules β du pancréas. Après fixation et activation par la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, il va permettre d'activer de nombreuses voies comme celles des phospholipases C et A2, les Mitogen-Activated Protein kinases (MAPK), la protéine kinase C ainsi que les canaux calciques (Landrier, 2014). La réponse au calcitriol par ce récepteur va être à l'origine de réponses très rapides pouvant aller de quelques secondes à quelques minutes.

Enfin, des modifications épigénétiques peuvent avoir lieu comme la méthylation de l'ADN au niveau des îlots CpG (Fu et al., 2013) en régulant l'expression d'histones méthylases et de DNA méthyltransférases. De même, la vitamine D agit sur la régulation d'histones acétylases (HAT) et d'histones désacétylases (HDAC) ainsi que sur leur recrutement (Karlic and Varga, 2011) permettant donc de jouer sur le niveau d'acétylation des histones. Enfin, la vitamine D via son récepteur est capable de réguler l'expression des micros ARN (miRNAs) de manière directe ou indirecte en modulant l'activité de facteurs de transcriptions (Karkeni et al., 2018; Lisse et al., 2013).

4.7. Sites de stockage et tissus cibles

Le tissu adipeux représente le principal site de stockage de la vitamine D sous forme native (cholécalférol) ou sous forme de $25(\text{OH})\text{D}$ ainsi que dans le muscle (Tableau 10) (Heaney et al., 2009; Landrier et al., 2012). Il est également la cible de la vitamine D avec la présence de VDR et un lieu de synthèse locale de calcitriol par la

présence de la 1 α -hydroxylase. Il a été montré que le tissu adipeux viscéral contient 20% de plus de vitamine D que le tissu adipeux sous-cutané (Beckman et al., 2013). De plus, 65% de la forme totale de vitamine D présente dans l'organisme est sous forme de vitamine D₃ (73% au niveau du tissu adipeux et 13% au niveau du muscle). Concernant la 25(OH)D, 34% sont retrouvés dans le tissu adipeux, 30% dans le sérum et 20% dans le muscle.

Tableau 10 : Principaux sites de stockage de la vitamine D (D'après Heaney et al. 2009).

	Vitamine D (UI)	25(OH)D (UI)	Total (UI)
Tissu adipeux	6960	1763	8723
Muscle	1527	1055	2581
Foie	168	214	382
Sérum	271	1559	1830
Autre	571	578	1149
Total	9426	5169	14665

4.8. Effets de la vitamine D sur la biologie du tissu adipeux

4.8.1. Métabolisme de la vitamine D

Le tissu adipeux exprime la plupart des enzymes nécessaires au métabolisme de la vitamine D (Wamberg et al., 2013a). Dans l'étude de Zoico (Zoico et al., 2014), la 25-hydroxylation semble être fonctionnelle dans le tissu adipeux puisque l'ajout de vitamine D dans un milieu de culture contenant des adipocytes permet la production de 25(OH)D. La 1 α -hydroxylase est également fonctionnelle dans le tissu adipeux puisqu'elle a permis la conversion de la 25(OH)D en 1,25(OH)₂D dans des cultures d'adipocytes (Ching et al., 2011; Li et al., 2008; Nimitphong et al., 2012). L'expression du VDR a été retrouvée dans des pré-adipocytes humains et adipocytes différenciés en culture (Trayhurn et al., 2011), des adipocytes 3T3-L1 (Kamei et al., 1993) et dans le tissu adipeux humain sous-cutané et viscéral (Ding et al., 2012). L'absorption et la sécrétion de la vitamine D par le tissu adipeux impliquent de nombreux mécanismes moléculaires dont certains ont été identifiés par de récents travaux du laboratoire. Notamment, il a été montré que toutes les enzymes nécessaires au métabolisme de la

vitamine D étaient présentes dans le tissu adipeux et l'adipocyte murin (Bonnet et al., 2018). De plus, le stockage de la vitamine D et ses métabolites est finement régulé et contrôlé par la cubuline, une protéine d'endocytose (Bonnet et al., 2018).

4.8.2. Effets anti-inflammatoires de la vitamine D

Les effets anti-inflammatoires de la vitamine D ont beaucoup été étudiés dans des modèles *in vitro*. Il a été montré que la 1,25(OH)₂D diminuait significativement la libération d'IL8, MCP1 et IL6 par les préadipocytes humains (Gao et al., 2013) et MCP1 par les adipocytes humains (Lorente-Cebrián et al., 2012) et murins (Marcotorchino et al., 2012). En accord avec ces résultats, Wamberg et son équipe ont montré que l'incubation d'adipocytes humains avec la 1,25(OH)₂D permettait de réduire l'expression d'IL6, IL8 et MCP1 (Wamberg et al., 2013b). Cet effet anti-inflammatoire était également médié par une diminution de l'infiltration leucocytaire et de la migration macrophagique (Zoico et al., 2014). Les travaux de notre laboratoire sur des cultures d'adipocytes humains et murins prétraités avec la 1,25(OH)₂D ont également rapporté une baisse d'expression et de sécrétion de nombreuses chimiokines, induites par le TNF α (Karkeni et al., 2015a). De plus, ils observaient une limitation de la migration macrophagique induite par le milieu conditionné dans des adipocytes murins. Ces observations ont été étudiées plus en détails et ont permis de décrire les mécanismes moléculaires impliqués dans ces effets. L'effet anti-inflammatoire de la vitamine D est principalement médié par une inhibition des voies de signalisation NF- κ B et des MAPK (Karkeni et al., 2015a; Marcotorchino et al., 2012; Mutt et al., 2012) et par la modulation de microARNs pro-inflammatoires (Karkeni et al., 2018).

Ces résultats ont également été confirmés dans des modèles *in vivo*. Notre groupe a montré qu'une supplémentation en vitamine D entraînait une limitation de l'expression des chimiokines et de l'infiltration leucocytaire au sein du tissu adipeux chez un modèle murin d'inflammation chronique (Karkeni et al., 2015a). En accord avec ces données, une autre étude a rapporté une diminution de la concentration de TNF α et MCP1 dans le tissu adipeux de rats soumis à un régime riche en graisse et supplémentés en vitamine D (Farhangi et al., 2017).

4.9. Relation vitamine D et obésité

La déficience en vitamine D observée chez les individus obèses peut être causée par différents changements comportementaux : une diminution de l'apport en vitamine D, par une moindre exposition au soleil, par le manque d'activités en extérieur et le port d'habits couvrants (Landrier, 2014). D'autres explications sont plus vraisemblables et la première hypothèse a été émise par Wortsman et son équipe (Wortsman et al., 2000). Pour eux, la baisse de biodisponibilité de la 25(OH)D était due à la séquestration dans le tissu adipeux de la vitamine D. Puisque dans l'obésité, il y a une expansion du tissu adipeux, il représente ainsi un réservoir plus important de stockage. Cependant, cette hypothèse a ensuite été reprise par Drincic et son équipe (Drincic et al., 2012) où ils ont rapporté une corrélation entre les bas taux plasmatiques de 25(OH)D et le volume total des individus. Il en résulte l'hypothèse de la dilution volumétrique. Enfin, la dernière hypothèse serait celle d'une modification du métabolisme enzymatique et des cytochromes impliqués dans l'activation biologique de la vitamine D (Park et al., 2015; Wamberg et al., 2013a). En effet, une récente étude de notre laboratoire a pu mettre en évidence que le tissu adipeux et l'adipocyte en particulier jouaient un rôle actif dans la production et le stockage de la 25(OH)D, par la modulation d'expression des enzymes impliquées dans la 25- et la 1,25-hydroxylation (Bonnet et al., 2019a). Des données récentes suggèrent aussi une diminution de la 25-hydroxylation hépatique lors de l'obésité/diabète de type 2 qui pourrait expliquer en partie la diminution de 25(OH)D lors de l'obésité (Aatsinki et al., 2019; Bonnet et al., 2020; Roizen et al., 2019).

4.10. Effet de la vitamine D sur l'obésité

4.10.1. Etudes cliniques

Du fait de la déficience en vitamine D observée chez les personnes obèses, de nombreuses études ont eu recours à la supplémentation en vitamine D dans des programmes de perte de poids (Tableaux 11-12). Différentes méthodologies ont été appliquées, utilisant différentes doses et différentes modalités d'administration. Dans la majorité des études, la supplémentation en vitamine D n'a pas induit de différence concernant la perte de poids (Al-Daghri et al., 2016; Farag et al., 2018; Holecki et al., 2008; Mai et al., 2017; Mason et al., 2014; Rosenblum et al., 2012; Salehpour et al., 2012; Sneve et al., 2008; Wamberg et al., 2013c; Zhou et al., 2010; Zittermann et al., 2009). Cependant, avec une dose plus ou moins forte (50 000 UI par semaine ou

100 000 UI toutes les 2 semaines), une perte de poids est rapportée (Hanafy and Elkatawy, 2018; Khosravi et al., 2018). Encore plus intéressant, lorsque l'on s'intéresse à la masse grasse, la supplémentation en vitamine D permet de réduire significativement son pourcentage (Hanafy and Elkatawy, 2018; Salehpour et al., 2012; Zhu et al., 2013b).

4.10.2. *Etudes expérimentales*

Sur le plan expérimental, peu d'études ont été réalisées dans le cadre de la perte de poids. Cependant, des données sont disponibles en prévention de l'apparition de l'obésité où la supplémentation en vitamine D permet une limitation de l'expansion du tissu adipeux et de la prise de poids malgré la consommation d'un régime riche en sucre et en graisse durant 10 semaines chez des souris c57/bl6 (Marcotorchino et al., 2014). Ceci est associé à une augmentation de la dépense énergétique due à une oxydation accrue de lipides. En effet, chez des souris supplémentées en vitamine D, l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme mitochondrial et dans l'oxydation lipidique est fortement induite dans le muscle, le foie ou encore le tissu adipeux brun. De nombreuses études ont confirmé ces résultats et mis en évidence une limitation de la prise de poids. Une étude sur des rats Sprague-Dawley soumis au régime riche en sucre et en graisse associé à une supplémentation en vitamine D durant 8 semaines a également rapporté une limitation de la prise de poids (Yin et al., 2012). Des résultats similaires ont été observés chez la souris (Sergeev, 2016; Sergeev and Song, 2014). De plus, une augmentation de la masse grasse a été observée chez des rats déficients en vitamine D (Chanet et al., 2017).

Tableau 11 : Effets de la supplémentation en vitamine D dans des programmes de perte de poids chez la personne obèse.

Auteurs	Année	Sujets	Durée	Supplémentation	Effets
(Al-Daghri et al.)	2016	Obèses adultes	12 mois	Aliments riches en vitamine D Exposition au soleil et activité physique	Pas de changement de poids Augmentation de l'irisine
(Farag et al.)	2018	Adultes avec syndrome métabolique	12 semaines	2 000 UI/jour Exercice	Pas d'effet sur la perte de poids
(Hanafy and Elkatawy)	2018	Adultes avec obésité réfractaire	12 semaines	Restriction calorique Exercice modéré 100 000 UI cholécalciférol toutes les 2 semaines	Perte de poids, amélioration de la sensibilité à l'insuline, diminution graisse sous-cutanée
(Holecki et al.)	2008	Femmes obèses	3 mois	10 UI cholécalciférol/jour Calcium	Pas d'effet sur la perte de poids et masse grasse
(Khosravi et al.)	2018	Femmes obèses	6 semaines	50 000 UI cholécalciférol par semaine	Effet sur la perte de poids et diminution IMC
(Mai et al.)	2017	Adultes obèses	28 jours	600 000 UI cholécalciférol	Pas de changement de poids Réduction du ratio leptine/adiponectine
(Mason et al.)	2014	Femmes obèses post-ménopausées	12 mois	2 000 UI cholécalciférol/jour	Pas d'effet sur le poids ou la masse grasse

Tableau 12 : Effets de la supplémentation en vitamine D dans des programmes de perte de poids chez la personne obèse (Suite).

Auteurs	Année	Sujets	Durée	Supplémentation	Effets
(Rosenblum et al.)	2012	Adultes en surpoids ou obèses	16 semaines	Vitamine D contenue dans jus d'orange Calcium	Pas d'effet sur le poids mais réduction de la masse grasse viscérale
(Salehpour et al.)	2012	Femmes en surpoids ou obèses	12 semaines	1 000 UI cholécalciférol/jour	Pas d'effet sur le poids mais réduction de la masse grasse
(Sneve et al.)	2008	Adultes en surpoids ou obèses	12 mois	20 000 UI cholécalciférol 2 fois par semaine Calcium	Pas d'effet sur le poids ni sur la masse grasse
(Wamberg et al.)	2013	Adultes obèses	26 semaines	7 000 UI cholécalciférol/jour	Pas d'effet sur le poids ni facteurs de risques métaboliques et inflammatoires
(Zittermann et al.)	2009	Adultes obèses	12 mois	3332 UI cholécalciférol/jour	Pas d'effet sur le poids mais effets bénéfiques sur certains facteurs de risques cardiovasculaires
(Zhou et al.)	2010	Femmes post-ménopausées en surpoids	4 ans	1 100 UI cholécalciférol/jour Calcium	Pas d'effet sur l'IMC
(Zhu et al.)	2013	Jeunes adultes obèses	12 semaines	125 UI cholécalciférol/jour Calcium	Baisse de la masse grasse (%) et masse grasse viscérale

4.11. Effet de la vitamine D sur l'insulino-résistance

Les premiers travaux réalisés sur les effets de la vitamine D et l'insuline remontent aux années 1980. Il a été démontré que la vitamine D stimule la sécrétion d'insuline dans les cellules β pancréatiques dans différents modèles précliniques ou cellulaires (Norman et al., 1980). Cette stimulation est possible par un mécanisme moléculaire impliquant à la fois les flux calciques, mais aussi le VDR. En parallèle, il a été montré que la vitamine D augmente la sensibilité périphérique à l'insuline qui est inversement corrélée à l'inflammation métabolique résultant de l'obésité.

4.11.1. *Etudes cliniques*

Ces découvertes ont permis de mettre en avant l'importance de la vitamine D dans la sensibilité à l'insuline. Ainsi, il a été démontré par la suite que la résistance à l'insuline était fortement liée à une déficience en vitamine D (Cheng et al., 2010). En effet, une étude sur des sujets tolérants au glucose a rapporté une corrélation positive entre la concentration en 25(OH)D et la sensibilité à l'insuline et également que l'hypovitaminose D avait des effets négatifs sur la fonction des cellules β pancréatiques (Chiu et al., 2004). En outre, une autre étude sur des enfants et adolescents obèses a montré que les sujets déficients en vitamine D présentaient une diminution de la sensibilité à l'insuline en comparaison avec des sujets ayant des concentrations suffisantes en vitamine D (Alemzadeh et al., 2008).

Dans ce cadre, des essais cliniques et des études interventionnelles ont eu un grand intérêt pour la supplémentation en vitamine D dans la prise en charge de personnes ayant des troubles de l'homéostasie glucidique. Notamment, dans la prise en charge du diabète de type 2, la supplémentation en vitamine D permettait d'améliorer le statut glycémique de patients diabétiques (Chagas et al., 2012; Nikooyeh et al., 2011; Pittas et al., 2007a). Ceci a également été retrouvé dans une récente étude où la supplémentation en vitamine D permettait de contrôler la réponse glycémique et d'améliorer la sensibilité à l'insuline (Mirhosseini et al., 2017). Dans une étude randomisée, des sujets insulino-résistants et déficients en vitamine D ont été supplémentés en vitamine D et avaient une meilleure sensibilité et résistance à l'insuline par rapport aux contrôles, même si aucun effet n'était rapporté sur la sécrétion d'insuline (von Hurst et al., 2010). Chez des personnes à haut risque de développer un diabète un type 2 ou récemment diagnostiquées, la supplémentation

en vitamine D a permis d'améliorer la sensibilité périphérique à l'insuline, mesurée par clamp euglycémique hyperinsulinémique (Lemieux et al., 2019).

Une supplémentation en vitamine D chez des sujets souffrant d'obésité réfractaire permettait de corriger la sensibilité à l'insuline (Hanafy and Elkatawy, 2018). Aussi, la vitamine D améliorait la sensibilité à l'insuline post-prandiale chez des hommes sains susceptibles de présenter une résistance à l'insuline (non-diabétique, obésité centrale) (Nagpal et al., 2009) et de limiter l'hyperglycémie chez des adultes souffrant de troubles de la glycémie à jeun (Pittas et al., 2007b).

Il est intéressant de noter que la supplémentation ne bénéficie qu'aux personnes en situation de diabète et pas aux personnes ne présentant pas de troubles de l'homéostasie glucidique (Seida et al., 2014). Un bénéfice de la vitamine D est également observé sur la sécrétion d'insuline uniquement chez les diabétiques récemment diagnostiqués, suggérant que la vitamine D n'est pas efficace une fois les cellules pancréatiques défectueuses (Alvarez and Ashraf, 2010).

4.11.2. *Etudes expérimentales*

Les études sur l'animal ont également permis de mettre en évidence le lien entre la vitamine D et la résistance à l'insuline. Il a été montré que l'administration de vitamine D à des rats déficients augmentait la sécrétion d'insuline et réduisait la réponse glycémique suite à l'injection intraveineuse d'une charge de glucose (Cade and Norman, 1987). De la même façon, lorsque les souris ne possédaient pas de récepteur à la vitamine D fonctionnel, elles présentaient une perturbation de la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose, liée à une baisse de synthèse d'insuline (Zeitz et al., 2003). Récemment, une étude a montré qu'une surexpression des récepteurs à la vitamine D chez des souris diabétiques préservait les cellules β pancréatiques et réduisait leur statut inflammatoire, assurant ainsi une protection contre le diabète (Morró et al., 2020).

Un nombre limité d'études interventionnelles sur le modèle animal ont été réalisées pour décrire le rôle de la vitamine D dans le traitement du diabète de type 2. Par exemple, dans un modèle de souris diabétique et obèse (souris ob/ob), il a été montré que le traitement avec de la vitamine D améliorait l'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie (Kawashima and Castro, 1981). De plus, la vitamine D était capable d'améliorer l'homéostasie glucidique dans un modèle de rats hypertendus (rats SHR)

et de rats Wistar rendus diabétiques par l'alimentation (de Souza Santos and Vianna, 2005). Dans cette continuité, des rats rendus diabétiques par la streptomycine ont confirmé l'amélioration de l'homéostasie glucidique suite à une supplémentation avec de l'huile de foie de morue contenant de l'huile d'olive (Ceylan-Isik et al., 2007).

Enfin, dans un modèle *in vitro* d'adipocytes murins, notre laboratoire a montré que la vitamine D (sous sa forme active) permettait de restaurer la captation de glucose dans des adipocytes murins rendus insulino-résistants, par les effets anti-inflammatoires de la vitamine D (Marcotorchino et al., 2012). Dans un autre modèle *in vitro*, la vitamine D était capable de réduire les acides gras induits par l'insulino-résistance à la fois au niveau périphérique et dans les hépatocytes (Zhou et al., 2008).

De plus, dans une autre étude réalisée chez des souris c57bl/6j soumises à un régime riche en sucre et en graisse durant 10 semaines, une limitation de l'augmentation des taux de glucose grâce à la supplémentation en vitamine D a été rapportée (Marcotorchino et al., 2014). Cette amélioration de l'insulino-résistance a été retrouvée dans un modèle de rats diabétiques et semblait être médiée par une diminution de la dégradation de l'insuline et par une augmentation de la phosphorylation du récepteur à l'insuline (Elseweidy et al., 2017).

4.12. Effet de la vitamine D sur la stéatose hépatique

Comme évoqué précédemment, l'obésité est fortement associée à l'insulino-résistance et par conséquent à la stéatose hépatique (NAFLD). Du fait de l'importance de la vitamine D dans ces pathologies, la question de l'effet de la vitamine D sur les maladies hépatiques a vu le jour. En effet, dans une étude clinique incluant des adultes ayant un taux normal d'enzymes hépatiques sériques, de faibles concentrations en 25(OH)D étaient corrélées à la présence de stéatose hépatique, indépendamment du syndrome métabolique, de l'obésité et du profil insulino-résistant (Barchetta et al., 2011). Cette observation a ensuite été confirmée dans une étude où des patients atteints de NAFLD présentaient de faibles taux en 25(OH)D (Eliades et al., 2013) et suggérait ainsi le rôle de la vitamine D dans la pathogenèse de la NAFLD (Cimini et al., 2017; Liu et al., 2019).

4.12.1. *Etudes cliniques*

Les études épidémiologiques révélant l'association entre la vitamine D et les maladies hépatiques ont ainsi conduit à l'utilisation de la vitamine D comme stratégie thérapeutique pour les dommages hépatiques (Nobili and Reif, 2015).

De nombreuses études en ont découlé et la majorité n'a pas rapporté d'effet bénéfique sur la stéatose hépatique (Barchetta et al., 2017; Sangouni et al., 2019). En effet, l'étude pilote sur la stéatohépatite non alcoolique réalisée par Kitson et son équipe, n'a pas mis en évidence d'effet de la vitamine D sur l'accumulation de graisses intra-hépatiques, l'inflammation ou la fibrose (Kitson et al., 2016). En accord avec ces données, une étude chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de NAFLD n'a pas montré d'effet correctif de la supplémentation en vitamine D durant 24 semaines (Barchetta et al., 2016).

Cependant, d'autres études ont rapporté des effets de la supplémentation en vitamine D sur les paramètres biochimiques de la NAFLD. Par exemple, il a été montré que la supplémentation limitait les atteintes hépatiques, avec une diminution de l'inflammation hépatique mais sans changement du degré de la stéatose (Sharifi et al., 2014). Dans l'étude de Lorvand Amiri combinant la supplémentation en vitamine D et un régime hypocalorique, la vitamine D permettait de réduire les concentrations de triglycérides et d'augmenter le HDL-cholestérol (Lorvand Amiri et al., 2016) et également d'avoir des effets positifs sur le profil lipidique et la sensibilité à l'insuline (Lorvand Amiri et al., 2017). Enfin, la vitamine D réduisait la stéatose hépatique chez des patients ayant une accumulation de graisses hépatiques à partir de 4 semaines de supplémentation (Papapostoli et al., 2016).

4.12.2. *Etudes expérimentales*

La déficience en vitamine D a également été rapportée dans le modèle animal pour être associée à l'accumulation de graisses au niveau hépatique (Giblin et al., 2017) et au développement de la NAFLD (Roth et al., 2012). De plus, l'importance de cette déficience a été rapportée dans une étude chez des rattes gestantes et déficientes en vitamine D où la descendance présentait une altération du métabolisme lipidique et hépatique contribuant au développement de la stéatose hépatique (Sharma et al., 2017).

Bien que l'effet d'une supplémentation en vitamine D dans le traitement de la stéatose hépatique chez l'Homme soit controversé, les études précliniques chez l'animal démontrent un effet thérapeutique bénéfique (Karatayli et al., 2020). Par exemple, la photothérapie, permettant d'augmenter les niveaux de vitamine D, a montré des effets bénéfiques sur la progression de la stéatohépatite non alcoolique en régulant les protéines impliquées dans le transfert lipidique et le métabolisme (Nakano et al., 2011). Dans un modèle de rat atteint de stéatose hépatique induite par la consommation d'un régime riche en graisse, l'injection de vitamine D durant 2 mois permettait de prévenir la stéatose hépatique en réduisant l'accumulation de triglycérides hépatiques par l'inhibition de la lipogenèse et l'induction d'oxydation lipidique (Yin et al., 2012). De plus, les modifications concernant la lipogenèse, la beta-oxydation et l'inflammation hépatique induites par la déficience en vitamine D, étaient améliorées par la supplémentation en vitamine D durant 10 semaines chez des souris (Maia-Ceciliano et al., 2019). Cette amélioration était également retrouvée dans une étude interventionnelle sur des souris où la supplémentation en vitamine D réduisait la stéatose et mettait en avant l'effet préventif de la vitamine D sur la baisse d'expression des gènes impliqués dans la lipogenèse et dans la progression de la maladie (Jahn et al., 2019).

Dans la prise en charge de l'obésité et ses pathologies associées comme l'insulino-résistance et la stéatose hépatique, la vitamine D joue un rôle majeur. Cependant, concernant les paramètres anthropométriques, la vitamine D, administrée seule, ne permet pas la perte ou le maintien de poids. Il est donc intéressant, dans des stratégies thérapeutiques de perte de poids chez les individus obèses d'associer la pratique d'activité physique.

5. L'exercice physique

Si le bien-être passe par une alimentation équilibrée et un sommeil régulier, il ne faut pas perdre de vue l'importance de la pratique d'une activité physique régulière. Il y a « le sport », mais pas seulement. Des activités quotidiennes comme la marche, le jardinage etc. constituent autant « d'activités physiques » présentant aussi des bienfaits sur la santé.

5.1. Définition

L'activité physique, selon la définition de l'OMS correspond à tout mouvement produit par les muscles squelettiques responsable d'une augmentation de la dépense énergétique. Elle résulte donc d'une activité motrice volontaire en l'absence de compétition et induisant une dépense énergétique supérieure à celle du métabolisme de repos. Les différentes activités physiques peuvent être classées en quatre principales catégories selon les fonctions physiologiques qu'elles sollicitent : cardio-respiratoire, musculaire, d'assouplissement et d'équilibre.

Selon les recommandations de l'OMS en 2018, le terme « activité physique » ne doit pas être confondu avec l'expression « faire de l'exercice », qui est une sous-catégorie de l'activité physique plus délibérée, structurée, répétitive, et qui vise à améliorer ou à entretenir un ou plusieurs aspects de la condition physique. Que le niveau d'intensité soit modéré ou plus fort, l'activité physique comporte des bienfaits pour la santé.

L'inactivité physique est quant à elle, définie par un niveau insuffisant d'activité physique ne permettant pas d'atteindre le seuil recommandé pour la santé. Le niveau d'intensité d'une activité physique est caractérisé par un outil appelé le Metabolic Equivalent Task (MET) dont la valeur est calculée par le rapport de la dépense énergétique de l'activité considérée, sur la quantité d'énergie dépensée au repos. En cas de sédentarité, cette valeur est inférieure ou égale à 1,5 MET et correspond à une situation d'éveil en position assise ou allongée.

5.2. Différentes formes d'activité physique

L'activité physique peut prendre différentes formes. Elle regroupe les tâches quotidiennes, les activités domestiques, les jeux, les transports, les loisirs, les activités professionnelles, l'exercice planifié. Les activités domestiques concernent les activités physiques réalisées chez soi, que ce soit à l'intérieur ou à l'extérieur (travaux ménagers, porter des courses, montées/descentes d'escaliers, bricolage, jardinage). Les activités physiques de loisirs incluent le sport, l'exercice et l'activité physique de loisirs non structurée. L'activité physique de loisirs peut être encadrée (associations, éducations populaires) ou spontanée (promenades à pied, vélo, trottinette ; équipements spécialisés en accès libre, parcours santé aménagé, terrains multisports,

pistes cyclables etc.). L'exercice constitue un sous-ensemble de l'activité physique, c'est une activité physique planifiée, structurée, répétitive dont l'objectif principal est le maintien ou l'amélioration d'une ou plusieurs composantes de la condition physique. Quant au sport, celui-ci constitue également un sous-ensemble de l'activité physique au cours duquel les participants adhèrent à un ensemble de règles communes et où un objectif est défini.

L'activité physique peut être caractérisée par plusieurs facteurs comme la fréquence de pratique, l'intensité et le type de pratique. La fréquence permet de rendre compte de la répétition des périodes d'activité dans un espace-temps. L'intensité permet d'évaluer le coût énergétique de l'activité considérée, l'augmentation de la fréquence cardiaque qu'elle provoque ou la puissance développée. Elle peut être exprimée par le MET, défini comme le rapport de la dépense énergétique liée à l'activité physique sur le métabolisme de base. 1 MET correspond au niveau de dépense énergétique au repos, assis sur une chaise (3,5 mL O₂/min/kg). Les activités supérieures à 2 METs sont considérées comme des activités physiques (Tableau 13). Le type d'activité correspond à une activité spécifique permettant d'envisager des effets physiologiques attendus comme le renforcement musculaire, l'assouplissement, le maintien de l'équilibre etc. Enfin, le temps de maintien est la durée d'une session exprimant le temps pendant lequel l'activité physique aura été maintenue, qu'elle soit réalisée en continu ou en fractionné.

Tableau 13 : Exemples d'activités physiques classées en fonction de leur intensité, pour un adulte moyen (homme ou femme de 30-40 ans de poids normal, pratiquant une activité physique au moins modérée, 5 jours par semaine ou plus).

Intensité	Mesures	Exemples
Faible	1,6 à 2,9 MET 40 à 50 % FCmax 20 à 40 % VO2max	Marche < 5 km/h, promener son chien, conduite automobile, déplacement de petits objets
Modérée	3 à 5,9 MET 55 à 70 % FCmax 40 à 60 % VO2max	Marche de 5 à 6,5 km/h, montée d'escaliers à vitesse lente, nage de loisir, tennis en double, vélo à 15 km/h
Élevée	6 à 8,9 MET 70 à 90 % FCmax 60 à 85 % VO2max	Montée rapide d'escaliers, pompes répétées, course de 8 à 9 km/h, marche à 5 km/h sur une pente à 12 %, vélo à 20 km/h
Très élevée	> 9 MET > 90 % FCmax > 85 % VO2max	Activités sportives intenses, course de 9 à 16 km/h, vélo > 25 km/h

Les mesures de l'activité physique peuvent être réalisées par des méthodes déclaratives ou objectives. Les méthodes déclaratives reposent sur la participation du sujet qui rapporte son activité en temps réel, à l'aide de questionnaires ou d'un journal. Les méthodes objectives peuvent être réalisées suivant différents paramètres :

- L'enregistrement de la fréquence cardiaque (FC) : cette méthode est basée sur l'hypothèse selon laquelle il existe une relation linéaire étroite entre la fréquence cardiaque et la dépense énergétique pour des activités physiques d'intensité croissante. Cependant, il existe des variations en fonction des capacités cardiaques du sujet, de son sexe, de sa condition physique et du type d'activité. La méthode la plus répandue du calcul de la FC max s'effectue selon la formule d'Astrand : $FC_{Max} = 220 - \text{âge}$ (hommes) ; $FC_{max} = 226 - \text{âge}$ (femmes).
- Le podomètre : permet de compter le nombre de pas, de calculer la distance parcourue et la dépense énergétique associée.
- La mesure de la VO₂max (vitesse maximale aérobie) ou consommation maximale d'oxygène représente un indicateur de performance sportive. Sa

mesure directe consiste en un test sur vélo ergométrique ou un tapis de courses où sont comparés, lors d'un effort, les volumes d'air inspiré et expiré. La mesure peut également être réalisée par un relevé du taux de lactates sanguins à chaque palier d'effort.

Du point de vue de l'exercice physique, il en existe deux types : aérobie ou anaérobie. Plus ou moins prolongés et intenses, ils ne mobilisent pas les mêmes ressources en énergie (Zierath and Wallberg-Henriksson, 2015).

Une activité aérobie est d'intensité modérée. Par exemple, c'est le cas d'une course lente. Classé dans la catégorie de l'endurance, l'effort va mobiliser entre 65% et 80% de la fréquence cardiaque maximale (FCmax). Les réserves d'énergie utilisées sont essentiellement graisseuses et représente donc la stratégie à privilégier pour la perte de poids. Une activité anaérobie est plus intense et peut être par exemple de l'ordre d'un sprint. Il constitue un effort en résistance, à 85-90% de la FCmax. Les muscles produiront des déchets dont principalement de l'acide lactique et l'organisme éliminera cette fois des sucres. Cet effort ne peut être maintenu que quelques minutes, tout comme les exercices de musculation. En fonction de chaque individu, une grande hétérogénéité dans la réponse adaptative peut être observée.

Une autre forme d'exercice est l'entraînement intermittent à haute intensité (HIIT) qui consiste en une répétition de périodes d'efforts à haute intensité entrecoupées par des périodes de récupération (Billat, 2001). De nos jours, ce type d'entraînement est largement reconnu pour améliorer les performances physiques ainsi que la VO₂ max.

5.3. Recommandations nationales

D'après le rapport de l'INSERM, en 2019, l'activité physique permet de réduire l'incidence des maladies chroniques comme l'obésité, le diabète et de prévenir de l'apparition de certains cancers. L'activité physique régulière permet de réduire en particulier le risque d'hypertension artérielle et l'apparition d'évènements cardiovasculaires.

En fonction des tranches d'âge, les recommandations diffèrent. Les enfants de 5 à 17 ans doivent pratiquer au moins 60 minutes d'activité physique à intensité modérée à soutenue par jour. Il est également recommandé d'inclure des activités de renforcement musculaire à raison d'au moins trois fois par semaine. Pour les adultes

de 18 à 64 ans, il est recommandé d'effectuer au minimum 150 minutes d'activité d'endurance à intensité modérée ou 75 minutes d'activité d'endurance à intensité soutenue ou une combinaison équivalente d'activité d'intensité modérée et soutenue par semaine. En complément, des activités de renforcement musculaire mettant en jeu les principaux muscles sont à effectuer au moins deux fois par semaine. Ce sont les mêmes recommandations pour les personnes âgées de plus de 65 ans, avec, suivant leur état de santé et la possibilité de la pratique, d'une activité physique adaptée. Il est fortement conseillé pour les personnes à mobilité réduite de pratiquer une activité physique pour améliorer l'équilibre et prévenir les chutes, à raison de trois fois par semaine.

En France, d'après l'étude ESTEBAN 2014-2016 de l'Agence nationale de Santé Publique, seulement 53% des femmes et 70% des hommes atteignaient les recommandations d'activité physique de l'OMS. Plus alarmant encore, un adulte sur cinq présentait un niveau de sédentarité élevé.

5.4. Situation actuelle de l'activité physique en cas d'obésité

Chez les personnes souffrant d'obésité, il a été observé que les recommandations faites par l'OMS ne sont pas respectées. Ces dernières décennies, l'urbanisation et l'automatisation ont contribué à une baisse progressive du niveau d'activité physique associée au travail et aux tâches quotidiennes. De plus, une forte augmentation des activités très sédentaires comme le temps passé devant la télévision, les jeux vidéo ou encore derrière les écrans même au travail contribue à l'augmentation de la sédentarité (Rezende et al., 2014). Il a été montré que le temps passé devant la télévision était fortement associé au gain de poids et à l'obésité, à la fois chez l'enfant (Biddle et al., 2017) et chez l'adulte (Trivedi et al., 2015). D'après l'Observatoire National de l'Activité Physique et de la Sédentarité (ONAPS), en France, le temps passé devant un écran pour les enfants et adolescents de 3 à 17 ans est d'environ 3 heures par jour et pour les adultes d'environ 3 heures et 30 minutes, hors heures de travail. Ces chiffres sont d'autant plus alarmants que cette durée augmente avec l'âge. L'activité physique régulière constitue donc une des modalités importantes de la prise en charge de l'obésité en accord avec des publications récentes (Chin et al., 2016; Lavie et al., 2018; Swift et al., 2018).