Revues générales

Vitamine D et dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

RÉSUMÉ : Les rôles multiples de la vitamine D sont probablement mieux compris actuellement. Sa structure moléculaire, très proche de celle d'une hormone stéroïde, participe aux multiples propriétés de son métabolite actif, la 1α,25-dihydoxy-vitamine D. Ce métabolite module la prolifération et la différentiation cellulaire mais aussi les phénomènes d'apoptose au niveau de multiples tissus de notre organisme.

La fréquence des insuffisances en vitamine D et les éclairages récents sur les propriétés de son métabolite actif ont permis d'associer les déficits à des pathologies chroniques telles que la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Les données d'études expérimentales et observationnelles récentes suggèrent en effet qu'un déficit même relatif en vitamine D pourrait être un facteur de risque de développer une DMLA.

T. DESMETTRE[1, 2], C. DELCOURT[3]
[1] Centre de rétine médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE,
[2] Queen Anne St. Medical Centre, LONDRES,
[3] LEHA, Inserm U1219, BORDEAUX.

Rappel sur les indications actuelles des compléments en micronutrition

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une rétinopathie complexe associée à une combinaison de variants génétiques dans le contexte de nombreux facteurs environnementaux [1]. Malgré une meilleure prise en charge des formes néovasculaires, la maladie reste la première cause de baisse de vision chez les sujets âgés de nos pays occidentaux [2]. Même si les générations actuelles vieillissent bien mieux que les précédentes, le vieillissement de la population de nos pays fait craindre une majoration de l'incidence de la maladie au cours des années et dizaines d'années à venir [3].

L'inflammation, le stress oxydatif et des altérations du métabolisme des lipides sont des éléments prépondérants dans la pathogénie de la DMLA. Ces éléments apparaissent reliés à des facteurs génétiques et aux facteurs environnementaux. Les facteurs de risque liés à l'environnement sont globalement associés au stress oxydant (tabagisme, carences en vitamines et oligo-éléments) ou au métabolisme lipidique. Dès 2001, l'étude AREDS avait montré l'implication du stress oxydant dans la pathogénie de la DMLA [4]. L'implication de l'inflammation avait été révélée au milieu des années 2000 lorsque l'influence du polymorphisme du facteur H du complément sur le chromosome 1 avait été démontrée par plusieurs équipes et confirmée depuis par l'implication de plusieurs autres gènes de la voie du complément (facteurs B, C2, C3 notamment).

Actuellement, une éventuelle prévention de la DMLA par des micronutriments n'est pas indiquée pour la population générale [5]. Par contre, les études AREDS et AREDS2 ont montré l'intérêt d'une formulation comportant des vitamines antioxydantes (A, C, E), du zinc, de la lutéine et de la zéaxanthine pour prévenir l'aggravation des formes débutantes, dites intermédiaires, vers des formes évoluées [6]. Les indications

Revues générales

des compléments micronutritionnels pour la DMLA dérivent de ces études. Concernant la vitamine D, d'une part les études observationnelles suggèrent qu'un déficit même relatif en vitamine D pourrait aussi être un facteur de risque de développer une DMLA [7, 8], d'autre part il semble qu'en France de tels déficits soient fréquents [7].

Qu'est-ce que la vitamine D ?

Le terme de vitamine D recouvre deux molécules, l'ergocalciférol et le cholécalciférol ou vitamine D3 retrouvé dans les huiles de poisson, les œufs, les graisses animales (***fig. 1***). Après exposition solaire, les kératinocytes cutanés produisent un précurseur de la vitamine D qui arrive dans le flux sanguin lié à une protéine de transport (DBP). Deux hydroxylations, au niveau du foie et du rein, sont ensuite nécessaires pour l'élaboration de la $1\alpha,25(OH)_2D$. La demi-vie du métabolite hépatique, la 25(HO)D, est de l'ordre de 3 semaines, alors que celle de $1\alpha,25(OH)_2D$ n'est que de quelques heures. Pour cette raison, on utilise le plus souvent le taux de 25(OH)D pour évaluer le statut en vitamine D [9].

La structure de la vitamine D est très proche de celle des hormones stéroïdes. Cette similitude est aussi retrouvée dans le mode d'action génomique de la vitamine D qui utilise l'activation d'un récepteur (VDR ou *Vitamine D Receptor*) [10]. Une fois activé, le VDR agit comme un facteur de transcription de l'ADN en ARN messager déterminant un contrôle plus ou moins direct de 200 à 2 000 gènes. L'ubiquité du VDR au niveau des tissus explique la multiplicité et la diversité des rôles de la vitamine D, capable d'activer des gènes de régulation de la transcription, de l'apoptose ou même de la réponse au stress (***fig. 2***). Un autre mode d'action de la vitamine D dit "non génomique" passe par l'activation d'une phosphokinase après liaison à un récepteur.

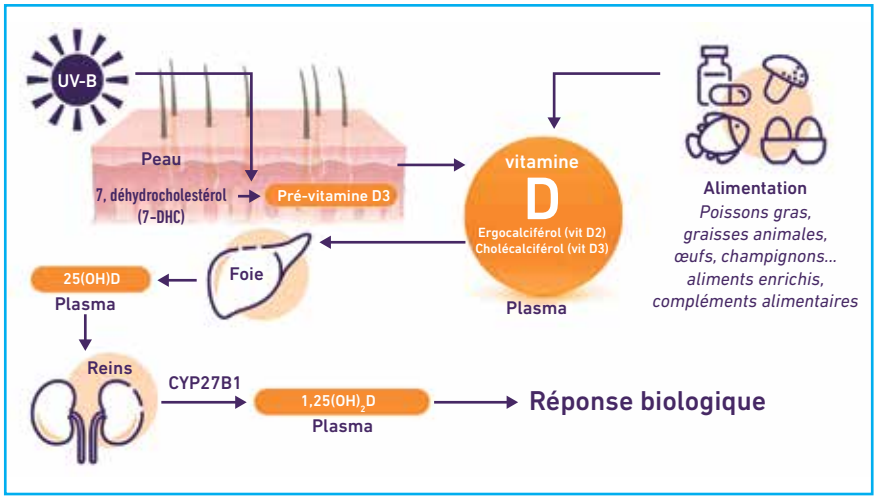

Fig. 1.

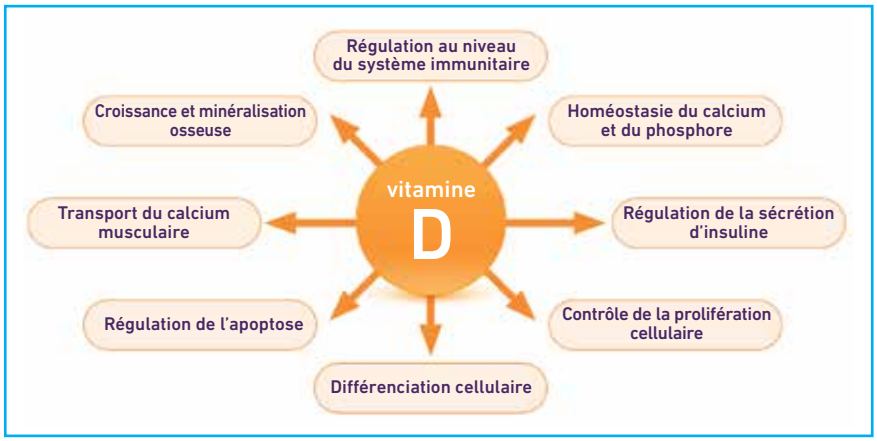

Fig. 2.

Mécanismes possibles du rôle de la vitamine D dans la DMLA

L'éventualité d'un rôle protecteur de la vitamine D pour la DMLA est d'abord supportée par la présence du récepteur VDR et de l'enzyme CYP27B1 au niveau de l'épithélium pigmentaire (EP), de la choroïde et de la neurorétine, en particulier au niveau des segments externes des photorécepteurs [11]. La ***figure 3***, d'après Parmeggiani (2012), synthétise les mécanismes de ces effets protecteurs.

L'EP dégrade et recycle le matériel des disques des segments externes des photorécepteurs. Ce processus génère des espèces oxygénées réactives (EOR) qui sont détoxiquées par des antioxydants tissulaires ou circulants. Avec la sénescence de l'EP, l'efficacité de ces processus de dégradation, de recyclage et de détoxication diminue. Les EOR provoquent alors des lésions cellulaires qui constituent progressivement un état de stress oxydatif graduellement amplifié au cours de la vie. Il semble que la vitamine D ait un effet protecteur du stress oxydatif en modulant l'activité des enzymes antioxydantes (catalase, superoxyde dismutase, glutathion peroxydase) [12].

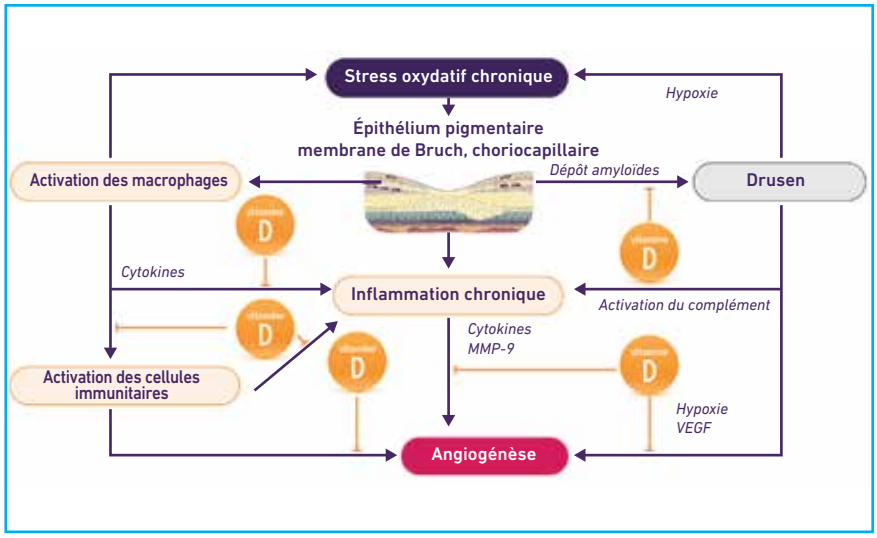

Fig. 3.

Par ailleurs, les cellules de l'EP sénescentes expriment de la protéine α-amyloïde retrouvée dans les drusen. Ce composé est un activateur du complément à l'origine d'une majoration de l'inflammation. La vitamine D favorise la dégradation de cette protéine α-amyloïde [13]. Une autre voie de majoration des phénomènes inflammatoires repose sur l'activation chronique des macrophages. La vitamine D agit aussi à ce niveau en réduisant le nombre des macrophages activés, en inhibant les cytokines de l'inflammation et en réduisant le recrutement et l'activation des cellules immunitaires [14].

À l'état physiologique, l'EP exprime des cytokines qui régulent l'homéostasie vasculaire de la choriocapillaire et de la choroïde. Sur le terrain de la sénescence, l'inflammation locale, le stress oxydatif et les conditions d'hypoxie déclenchent une série de dysfonctionnements de l'EP qui aboutissent à un déséquilibre des facteurs pro- et anti-angiogènes. La principale résultante de ces dysfonctionnements est un excès de VEGF (*vascular endothelial growth factor*) qui est un élément déclencheur des formes néovasculaires de la DMLA.

La vitamine D inhibe l'angiogenèse à plusieurs niveaux. Elle inhibe en particulier la transcription des HIF (*hypoxia inducible factors*). Ces dimères stimulent les processus d'angiogenèse en majorant la production du VEGF. La vitamine D inhibe également la production de la metalloprotéase MMP-9 qui est libérée par les cellules inflammatoires.

Vitamine D et la DMLA : données épidémiologiques

1. DMLA et apports alimentaires en vitamine D

La relation entre le risque de développer une DMLA et les apports alimentaires en vitamine D a été évaluée par plusieurs études. Aux États-Unis, une étude a montré une relation inverse entre la consommation de lait enrichi en vitamine D et le risque de présenter une forme débutante de DMLA (mais pas avec le risque de présenter une forme évoluée) [15]. J. Seddon a montré que les sujets ayant des apports alimentaires élevés en vitamine D avaient des drusen plus petits et des DMLA moins sévères que leurs jumeaux ayant des apports alimentaires moindres en vitamine D [16]. Dans une étude clinique prospective, son équipe a également montré un risque diminué de progresser vers une DMLA évoluée chez les forts consommateurs de vitamine D [17]. Enfin, une étude réalisée au Japon a montré que les apports alimentaires bas en vitamine D avec des apports bas en oméga-3, vitamine E, zinc, vitamine C et ß-carotène étaient associés de façon significative avec le risque de présenter une forme néovasculaire de la DMLA [18].

2. DMLA et taux plasmatiques de vitamine D

Une méta-analyse reprenant les résultats de 11 études observationnelles a montré que des taux bas de 25(OH)D3 (< 50 nmol/L [20 ng/mL]) étaient associés avec le risque de présenter une forme évoluée de DMLA [19]. On note cependant que les *odds ratio* concernant les formes débutantes de la maladie n'étaient pas significatifs. Une autre revue comportant des critères d'analyse différents n'a pas retrouvé cette association inverse entre les taux plasmatiques de vitamine D et le risque de DMLA [20]. La difficulté à comparer des études réalisées sur des populations différentes avec des critères diagnostiques variés ne facilite pas l'analyse des données.

Les études transversales analysant les taux de vitamine D chez des patients dont le diagnostic de DMLA est établi comportent un biais de causalité inverse. Ces patients ont en effet un déficit visuel favorisant la sédentarité, la diminution de l'exposition au soleil et donc la synthèse de vitamine D. Récemment, une étude prospective dans laquelle le statut en vitamine D est mesuré avant l'occurrence de la DMLA a également mis en évidence un moindre risque de développer une DMLA pour les concentrations plasmatiques élevées de vitamine D (> 70 nmol/L ou 28 ng/mL) [21]. Cependant, seules des études interventionnelles permettraient d'établir un lien de causalité entre les taux bas de vitamine D et le risque de DMLA.

Revues générales

POINTS **FORTS**

- Les patients ayant une forme dite "intermédiaire" et ceux ayant une forme évoluée de DMLA au niveau d'un œil bénéficient d'une formulation de type AREDS souvent enrichie avec des acides gras oméga-3.
- L'étendue des propriétés de la vitamine D, l'absence d'effet secondaire notable et les notions récentes concernant sa possible implication dans la pathogénie de la DMLA peuvent suggérer l'intérêt de compléments alimentaires comportant de la vitamine D.
- La fréquence des déficits relatifs en vitamine D dans la population générale en France est un argument supplémentaire pour enrichir également la formulation AREDS avec cette vitamine.

Statut en vitamine D de la population adulte en France

L'Étude nationale nutrition santé (ENNS) est une étude d'observation réalisée en 2006-2007 en France métropolitaine pour évaluer la prévalence des déficits en vitamine D et ses facteurs associés [7]. Les analyses ont porté sur 1 587 adultes ne prenant pas de traitement médicamenteux à base de vitamine D. L'étude montre que 80,1 % des adultes présentaient une insuffisance (< 30 ng/mL), 42,5 % un déficit modéré à sévère (< 20 ng/mL) et 4,8 % un déficit sévère (< 10 ng/mL) en 25(OH)D. Le risque de déficit modéré à sévère était associé au fait d'être né hors d'Europe, de ne pas partir en vacances, d'avoir un niveau d'activité physique bas, d'être sédentaire et de résider dans une zone à faible ensoleillement.

Conclusion

La structure et le mode d'action de la vitamine D incitent à la considérer comme une hormone stéroïde. L'étendue de ses propriétés, l'absence d'effets secondaires et les notions récentes concernant sa possible implication dans la pathogénie de la DMLA peuvent suggérer l'intérêt de compléments alimentaires comportant de la vitamine D chez les patients qui présentent une forme intermédiaire de la DMLA, c'est-à-dire ceux présentant des drusen séreux, de nombreux drusen intermédiaires ou des anomalies pigmentaires, ainsi que chez ceux qui présentent une forme évoluée de DMLA au niveau d'un œil. Ces patients bénéficient d'une formulation de type AREDS souvent enrichie avec des acides gras oméga-3. La fréquence des déficits relatifs en vitamine D dans la population générale en France (80 %) est un argument supplémentaire pour ce type de compléments.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sobrin L, Seddon JM. Nature and nurture- genes and environment-predict onset and progression of macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*, 2014;40:1-15.
2. Bourne RR, Stevens GA, White RA *et al.* Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis. *Lancet Global Health*, 2013;1:e339-e349.
3. Cruickshanks KJ, Nondahl DM, Johnson LJ *et al.* Generational differences in the 5-year incidence of age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol*, 2017;135:1417-1423.
4. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol*, 2001;119:1417-1436.
5. Manson JE, Bassuk SS. Vitamin and mineral supplements: what clinicians need to know. *JAMA*, 2018;319:859-860.
6. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*, 2013;309:2005-2015.
7. invs.santepubliquefrance.fr/pmb/invs/(id)/PMB_10632. Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'Étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007). In: Institut de veille sanitaire; 2012.
8. Layana AG, Minnella AM, Garhofer G *et al.* Vitamin D and age-related macular degeneration. *Nutrients*, 2017;9. pii: E1120.
9. Zerwekh JE. Blood biomarkers of vitamin D status. *Am J Clin Nutr*, 2008;87:1087s-1091s.
10. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M *et al.* Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1alpha,25(OH)(2)vitamin D(3): genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2011;25:543-559.
11. Morrison MA, Silveira AC, Huynh N *et al.* Systems biology-based analysis implicates a novel role for vitamin D metabolism in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Hum Genomics*, 2011;5:538-568.
12. Parmeggiani F, Romano MR, Costagliola C *et al.* Mechanism of inflammation in age-related macular degeneration. *Mediators Inflamm*, 2012;2012:546786.
13. Lee V, Rekhi E, Hoh Kam J *et al.* Vitamin D rejuvenates aging eyes by reducing inflammation, clearing amyloid beta and improving visual function. *Neurobiol Aging*, 2012;33:2382-2389.
14. Wang J, Ohno-Matsui K, Yoshida T *et al.* Amyloid-beta up-regulates complement factor B in retinal pigment epithelial cells through cytokines released from recruited macrophages/microglia: Another mechanism of complement activation in age-related macular degeneration. *J Cell Physiol*, 2009;220:119-128.

15. Parekh N, Chappell RJ, Millen AE *et al.* Association between vitamin D and age-related macular degeneration in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 through 1994. *Arch Ophthalmol*, 2007;125: 661-669.
16. Seddon JM, Reynolds R, Shah HR *et al.* Smoking, dietary betaine, methionine, and vitamin D in monozygotic twins with discordant macular degeneration: epigenetic implications. *Ophthalmology*, 2011;118:1386-1394.
17. Merle B, Silver R, Rosner B *et al.* Associations between vitamin D intake and progression to incident advanced age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017;58:4569-4578.
18. Aoki A, Inoue M, Nguyen E *et al.* Dietary n-3 fatty acid, alpha-tocopherol, zinc, vitamin D, vitamin C, and beta-carotene are associated with age-related macular degeneration in Japan. *Sci Rep*, 2016;6:20723.
19. Annweiler C, Drouet M, Duval GT *et al.* Circulating vitamin D concentration and age-related macular degeneration: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, 2016;88:101-112.
20. Wu W, Weng Y, Guo X *et al.* The association between serum vitamin D levels and age-related macular degeneration: a systematic meta-analytic review. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016;57:2168-2177.
21. Millen AE, Nie J, Mares JA *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and incidence of age-related macular degeneration: the atherosclerosis risk in communities study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019;60:1362-1371.

T. Desmettre a déclaré une activité de consultant régulier pour les laboratoires Bausch + Lomb, une activité de consultant occasionnel pour les laboratoires Densmore et Horus Pharma. C. Delcourt a déclaré une activité de consultante pour les laboratoires Allergan, Bausch + Lomb, Théa et Novartis.

Un article entièrement consacré à la vitamine D sera disponible dans un prochain numéro. Il sera rédigé par les Drs Jean-Michel Lecerf et Isabelle Aknin et s'intitulera "Tout savoir sur la vitamine D".