



Retina Suisse

Prise de position sur l'administration de vitamine A en cas de dystrophies héréditaires de la rétine

Prise de position de l'Arbeitskreis Klinische Fragen (AKF) (Groupe de travail sur des questions cliniques. Ndt) du conseil médico-scientifique de Pro Retina Deutschland e.V.

Stade: 11.03.2016

Remarques préliminaires

La vitamine A est essentielle pour le processus de la vue. En tant que partie du pigment visuel dans les cellules sensorielles photosensibles de la rétine de l'œil humain, dits cônes et bâtonnets, elle participe directement au traitement de la lumière. Une carence en vitamine A ou une perturbation du métabolisme de la vitamine A dans la rétine cause une dégradation de la capacité visuelle, notamment une perturbation de la vision dans l'obscurité p. ex.

La recommandation d'ingestion additionnelle de fortes doses de vitamine en cas de rétinite pigmentaire, une dystrophie héréditaire de la rétine, dans le but de ralentir le processus de la maladie remonte aux résultats d'une étude publiée en 1993. Berson et son équipe avaient alors examiné, dans le cadre d'une étude de grande envergure qui avait duré 6 ans, si l'ingestion additionnelle à la dose journalière habituelle de vitamine A ou E, seule ou en combinaison, pouvait stopper ou du moins ralentir l'évolution progressive naturelle de la rétinite pigmentaire. 601 patients affectés d'une rétinite pigmentaire classique prirent part à cette étude. Le principal critère d'évaluation d'un effet positif potentiel d'un traitement à la vitamine A fut défini comme suit: Ralentissement ou non-ralentissement, sur les 6 années, de la réduction d'amplitude dans l'électrorétinogramme (ERG), en particulier dans la réponse des cônes dans ERG 30 Hz. L'acuité visuelle et le champ visuel furent aussi définis.

Il ressortit de l'évaluation des données recueillies que la progression de la réduction d'amplitude dans l'ERG – signe de la diminution de la fonction des cellules sensorielles dans la rétine – ne put être stoppée chez toutes les



Retina Suisse

personnes testées mais que, dans un groupe dans lequel une dose journalière de 15'000 unités internationales (IE) de vitamine A palmitate était administrée aux participants, la progression était la plus lente (taux annuel de la réduction d'amplitude dans l'ERG: 6,1 %), et que, dans le groupe recevant chaque jour une dose de 400 IE de vitamine E, la progression était la plus rapide (taux annuel de la réduction d'amplitude dans l'ERG: 7,9 %). En revanche, durant les 6 ans de l'étude, on ne constata pas entre les deux groupes de différence notable dans la progression ni de la diminution de l'acuité visuelle ni de la dégradation du champ visuel. Les résultats de l'étude furent à la base de la recommandation d'administrer un complément de 15'000 IE de vitamine A palmitate aux patients affectés de rétinite pigmentaire. L'on émit toutefois des restrictions: La dose additionnelle ne fut pas recommandée aux femmes enceintes en raison d'un effet nuisible potentiel sur l'enfant à naître; par ailleurs, il n'y a pas de données disponibles sur les enfants étant donné que l'étude n'avait inclus que des patients de plus de 18 ans.

Sibulesky et ses collaborateurs publièrent en 1999 une étude sur de possibles effets annexes d'une ingestion de fortes doses de vitamine A durant de nombreuses années. 146 patients affectés de rétinite pigmentaire, ayant entre 18 et 54 ans et prenant une dose journalière de 15'000 IE de vitamine A palmitate, prirent part à cette étude et furent observés durant une douzaine d'années. Aucun effet secondaire négatif du traitement à la vitamine A ne fut constaté durant ce laps de temps.

Dès après la publication des résultats de l'étude de Berson et de ses collaborateurs en 1993 (e. a. Norton 1993, Marmor 1993, et de nouveau il y a quelques années (Massof et Fishman 2010), des voix critiques se sont fait entendre à propos des résultats de l'étude et de la recommandation consécutive d'administrer de la vitamine A à hautes doses à des patients affectés de rétinite pigmentaire. Les critiques déploraient l'art et la manière d'évaluer statistiquement les données et ne percevaient pas de différence significative entre les données du groupe vitamine A et celles du groupe de contrôle.

Par ailleurs, il convenait de noter quant à l'étude de Berson et de ses collaborateurs, que le groupe des 601 personnes souffrant de rétinite pigmentaire était très hétérogène sur le plan génétique, à savoir que les



Retina Suisse

mutations responsables de la maladie étaient très diverses et, partant, que le collectif de patients examinés manquait nettement d'homogénéité génétique. Il était donc pertinent de s'interroger sur la probabilité d'un effet variable de la vitamine A sur l'évolution de la rétinite pigmentaire selon la mutation à l'origine de la maladie. Li et ses collaborateurs se penchèrent sur cette problématique en 1998 et entreprirent des essais alimentaires sur des souris présentant diverses mutations de la rhodopsine, c.à.d. des défauts génétiques qui induisent fréquemment, aussi chez l'être humain, une rétinite pigmentaire de forme autosomique dominante. Un groupe de souris présentait la mutation T17M et un autre groupe la mutation P347S. Chacun des deux groupes fut divisé en sous-groupes auxquels furent administrés respectivement des faibles et des fortes doses de vitamine A pendant plusieurs mois. Il ressortit de ces examens que les souris avec la mutation T17M qui ingéraient de la vitamine A à forte dose présentaient une réduction de l'amplitude dans l'ERG moins marquée et que les photorécepteurs dans la rétine étaient en meilleur état que chez les souris T17M ingérant une dose plus faible de vitamine A. De plus, les chercheurs constatèrent que, chez toutes les souris avec la mutation P347S, l'apport additionnel de vitamine A n'avait aucun effet sur l'ERG ou sur la structure de la rétine. Cela signifie que l'administration d'un complément de vitamine A n'induit un effet positif qu'en présence de certaines mutations et ne présente aucune utilité en présence d'autres mutations.

Une autre étude réalisée avec des expériences sur des animaux de laboratoire indiqua même la tendance potentiellement négative d'une administration additionnelle de vitamine A en présence d'une mutation dans le gène ABCA4. Les mutations ABCA4, de forme héréditaire autosomique récessive, sont à l'origine de la maladie de Stargardt et des dystrophies des cônes et des bâtonnets et de quelque 3% des cas de rétinite pigmentaire de forme héréditaire autosomique récessive. Radu et ses collaborateurs procédèrent en 2008 à des examens sur des souris qui présentaient des mutations dans le gène ABCA4 et ingéraient de fortes dose de vitamine A. L'on constata dans la rétine de ces souris, en particulier dans l'épithélium pigmentaire rétinien, une augmentation significative de lipofuscine. La lipofuscine est un produit de dégradation qui contient entre autres de l'A2E, une sous-forme toxique de la vitamine A et, lorsqu'elle est présente en grande quantité, elle est visible sur le fond de l'œil sous forme de dépôts



Retina Suisse

jaunâtres. Une accumulation de lipofuscine peut induire un trouble, voire une destruction des cônes et des bâtonnets dans la rétine et, partant, accélérer la perte de la vue. Il convient de noter qu'à ce jour on ne dispose à ce sujet (vitamine A et mutations ABCA4) que de résultats d'examens sur des animaux et d'aucune donnée de patients avec des mutations ABCA4.

Les résultats d'études plus récentes sur ce thème, publiés en 2011 et en 2015, montrent que des examens sont nécessaires pour clarifier la situation. Ma et ses collaborateurs (2011) ainsi que Charbel Issa et ses collaborateurs (2015) étudièrent sur des souris avec la maladie de Stargardt l'effet de la vitamine A C20-D3 sur l'accumulation de lipofuscine dans l'épithélium pigmentaire rétinien. Cette forme spéciale de vitamine A est de la vitamine A dans la molécule de laquelle, à la position 20 de la chaîne carbonée, a été ajoutée du deutérium qui ralentit l'élimination de la vitamine A dans la rétine. Les souris soumises à cette diète à la vitamine A spéciale présentaient une accumulation moindre de lipofuscine dans l'épithélium pigmentaire rétinien que celle constatée dans le groupe de contrôle et leur ERG montrait un effet positif sur le plan de la fonction des cellules. Ces études montrent donc un possible effet positif sur la rétine d'une administration de vitamine A enrichie de deutérium sur les conséquences des mutations ABCA4. Néanmoins, ici encore, il ne s'agit que de données d'expériences sur des animaux et l'on ne dispose pas à ce jour de données de patients.

Au cours de ces dernières années, d'autres compléments alimentaires ont été examinés sous l'aspect de leur effet sur l'évolution de la rétinite pigmentaire, notamment quant à l'acuité visuelle, au champ visuel et aux amplitudes ERG. Berson et ses collaborateurs (2012) ont rapporté un ralentissement de la dégradation de la vue dans le groupe de patients qui, en plus de fortes doses de vitamine A, avaient ingéré des Oméga-3 (acide docosahexaénoïque (DHA)) (>0,20 g/d). Le processus et l'évaluation des données de cette étude furent toutefois bientôt sévèrement critiqués par d'autres scientifiques et les résultats mis en question. Des études réalisées par d'autres auteurs ne font état d'aucun bénéfice significatif sur le plan de l'acuité visuelle, du champ visuel et des amplitudes ERG chez des patients affectés de rétinite pigmentaire qui ingéraient de l'acide docosahexaénoïque (vues d'ensemble de Rayapudi et ses collaborateurs 2014, Sacchetti et ses collaborateurs 2015).



Recommandations

Sur la base des données scientifiques actuelles sur l'administration de vitamine A en cas de dystrophies rétiniennes héréditaires, l'AKF Arbeitskreis Klinische Fragen (Groupe de travail sur des questions cliniques. Ndt) du conseil médico-scientifique de Pro Retina Deutschland et de Retina Suisse a de nouveau remanié ses recommandations, actualisées pour la dernière fois en 2009 par Zrenner et ses collaborateurs. Il n'y a pas de modifications marquantes. Voici ces recommandations dans leur forme actuelles:

Les données disponibles sur l'effet et la sûreté de l'ingestion de vitamine A en cas de rétinite pigmentaire donnent lieu de supposer que, pour quelques formes de rétinite pigmentaire, l'évolution de la maladie peut être influencée favorablement par l'ingestion d'une dose journalière de 15'000 iE de vitamine A palmitate, sans qu'il faille s'attendre à des effets secondaires négatifs. Il y a toutefois des contrindications, notamment la grossesse et des pathologies hépatiques dans lesquelles un supplément de vitamine A n'est pas opportun. Par ailleurs, une ingestion de fortes doses de vitamine A doit être évitée en présence de mutations ABCA4 (cause de la maladie de Stargardt, fréquemment de dystrophies des cônes et des bâtonnets de forme héréditaire autosomique récessive et, plus rarement, de rétinite pigmentaire autosomique récessive), c.à.d. que les personnes concernées ne doivent pas dépasser la dose de vitamine A généralement recommandée. De plus, il convient d'attirer l'attention sur le fait qu'il n'existe pas, à ce jour, de résultats d'études portant sur des enfants. Il faut aussi souligner que, au stade actuel des connaissances, des patients affectés de rétinite pigmentaire qui ne prennent pas de supplément de vitamine A n'ont pas à craindre de manquer une opportunité. Etant donné la diversité génétique de la rétinite pigmentaire, il n'est pas possible de prédire pour quelle forme de rétinite pigmentaire un effet peut être attendu de la vitamine A.

- Les patients affectés de rétinite pigmentaire devraient tout d'abord consulter leur ophtalmologiste pour élucider au cas par cas si un traitement à la vitamine A palmitate est judicieux. En l'occurrence, il convient de noter que, dans l'étude de Berson et de ses collaborateurs (1993), les formes les plus fréquentes de rétinite pigmentaire et du syndrome de Usher type II ont été examinées et non des formes



Retina Suisse

atypiques, des dystrophies de la macule ou la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

- Avant de commencer le traitement, il faudrait vérifier le taux de vitamine A dans le sang et la fonction hépatique. Il ne faut pas uniquement déterminer le rétinol dans le sérum mais aussi tenir compte du rapport du rétinol avec la protéine de liaison du rétinol (RBP). Fondamentalement, le plus judicieux serait de déterminer le taux d'ester de rétinyle dans le sérum ; à ce jour, cet examen ne peut toutefois être pratiqué que dans quelques instituts spécialisés. Des patients avec un taux de rétinol particulièrement élevé dans le sang ($>1\text{mg/l}$) ou avec des pathologies hépatiques devraient renoncer à l'ingestion de vitamine A ou réduire la dose après s'être concerté avec l'interne qui les traite ou leur médecin généraliste
- La dose journalière ne devrait pas dépasser 15'000 IE de vitamine A (sous forme de rétinyle palmitate), étant donné que l'on ne dispose dans ce contexte que des résultats des études de Berson et ses collaborateurs (1993) et de Sibulesky et ses collaborateurs (1999).
- En cas d'administration de plus de 10'000 IE de vitamine A à des enfants, la prudence est nécessaire car la possibilité d'effets secondaires nocifs n'est pas suffisamment élucidée. Si l'on décide néanmoins d'administrer de la vitamine A à des enfants, il faut réduire la dose en fonction du poids de l'enfant.
- L'ingestion de hautes doses de vitamine E, 400 IE p. ex., devrait être évitée. Il n'y a toutefois pas d'objection contre l'apport de petites doses car la vitamine E favorise le métabolisme de la vitamine A. La dose journalière de 36 mg (54 IE) recommandée à l'échelle internationale est raisonnable comme dose additionnelle.
- Si le patient affecté de rétinite pigmentaire prend d'autres médicaments, il doit en informer son médecin traitant ou son ophtalmologiste car les effets peuvent s'influencer réciproquement. Etant donné qu'il existe des interactions entre la vitamine A et l'alcool, il convient d'éviter une consommation d'alcool excessive. Il n'est toutefois pas nécessaire de renoncer complètement à boire de l'alcool.



Retina Suisse

- L'on ne devrait pas utiliser d'autres formes de vitamine A, de la bêta-carotène p. ex. (présente dans les carottes notamment). La bêta-carotène n'est pas une alternative adéquate car, contrairement à la vitamine A palmitate, elle est métabolisée dans le corps. C'est pourquoi il n'est pas judicieux d'utiliser des formes de vitamine A en vente dans les drogueries, les magasins de produits diététiques et dans les magasins en self-service car, en règle générale, il ne s'agit pas de la forme palmitate.
- Il convient de faire mesurer une fois par an le taux de vitamine A dans le sang, et ce non seulement au début du traitement à la vitamine A mais aussi pendant toute la durée du traitement. En outre, il faudrait procéder à l'examen des valeurs hépatiques et rénales.
- Même si tous les résultats d'examens sont bons, Il faut demander conseil au médecin traitant si l'on constate des effets inhabituels qui coïncident dans le temps avec la prise de vitamine A.
- Si le contrôle périodique du taux de vitamine A (rapport rétinol (RBP ou ester de rétinyle dans le sang) révèle une valeur élevée, il convient d'interrompre l'ingestion de vitamine A pendant quelque temps. En cas de surdose, le patient devrait s'entretenir de la poursuite du processus avec son médecin généraliste et son ophtalmologiste.
- Lors du traitement à la vitamine A, il est important de vérifier qu'il s'agit de rétinol palmitate. Un médicament idoine est le VITADRAL, dont il convient de prendre 7 gouttes par jour (gouttes VITADRAL à ingérer, fabricant : Aristo Pharma GmbH, principe actif : rétinol palmitate 30,2 mg/ml)
- En cas de problème avec les gouttes, il est possible de prendre tous les deux jours 30'000 IE sous forme de capsules JENAPHARM, toutefois cela ne correspond pas totalement aux critères des études.
- Il ne faut en aucun cas prendre un supplément de vitamine A pendant la grossesse. Il n'y a rien à objecter contre une combinaison de vitamine A et d'un produit anticonceptionnel à des femmes en âge de procréer. En revanche, à défaut de l'assurance définitivement avérée de l'efficacité de la vitamine A, nous déconseillons la prise de vitamine A à toutes les patientes affectées de rétinite pigmentaire qui souhaitent avoir un



Retina Suisse

enfant, soit maintenant soit plus tard. Quant à l'ingestion de vitamine A pendant l'allaitement, il convient de demander conseil à son médecin.

- Sur la base de résultats d'expériences sur des animaux, il convient d'attirer l'attention des patients affectés de la maladie de Stargardt autosomique récessive ou de dystrophie des cônes et des bâtonnets causée par des mutations dans le gène ABCA4 sur le fait qu'une ingestion additionnelle de vitamine A au-delà de la dose journalière généralement recommandée est susceptible de dégrader la capacité visuelle.
- Des patients affectés de la maladie de Stargardt ou de dystrophies des cônes et des bâtonnets qui n'ont pas encore été soumis à un examen de génétique moléculaire devraient envisager de faire un test génétique pour élucider si la maladie dont ils souffrent est causée par une mutation dans le gène ABCA4. Même si une mutation ABCA4 ne peut être identifiée, nous recommandons de renoncer à une ingestion de vitamine A car, à ce jour, un diagnostic sans faille de toutes les mutations ABCA4 n'est pas encore techniquement possible.
- Les patients avec la maladie de Stargardt ou des dystrophies des cônes et des bâtonnets devraient veiller à se munir d'une protection efficace contre la lumière afin de ne pas exposer leurs yeux à une lumière solaire excessive.

Pour l'AKF du Conseil médico-scientifique de Pro Retina Deutschland e.V. et de Retina Suisse

Prof. Dr. med. U.Kellner,
Président



Références

- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Hayes KC, Nicholson BW, Weigel-DiFranco C, Willet WC. A randomized trial of vitamin A and vitamin A supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1993;111:671-772.
- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Willet WC. w-3 intake and visual acuity in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A. *Arch Ophthalmol* 2012;130:707-711.
- Charbel Issa P, Barnard AR, Herrmann P, Washington I, MacLaren RE. Rescue of the Stargardt phenotype in Abca4 knockout mice through inhibition of vitamin A dimerization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112:8415-8420.
- Li T, Sandberg MA, Pawlyk BS, Rosner B, Hayes KC, Dryja TP, Berson EL. Effect of vitamin A supplementation on rhodopsin mutants threonine-17 ^ methionine and proline-347 ^ serine in transgenic mice and in cell culture. *Proc Natl Acad Sci* 1998;95:11933-11938.
- Ma L, Kaufman Y, Zhang J, Washington I. C20-D3-vitamin A slows lipofuscin accumulatrion and electrophysiological retinal degeneration in a mouse model of Stargardt disease. *J Bio Chem* 2011 ;286:7966-7974.
- Marmor MF. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa [letter to the editor]. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1460-1461.
- Massof RW, Fishman GA. How strong is the evidence that nutritional supplements slow the progression of retinitis pigmentosa?. *Arch Ophthalmol* 2010;128:493-495.
- Norton EWD. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa [letter to the editor]. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1460.
- Radu RA, Yuan Q, Hu J, Peng JH, Lloyd M, Nusinowitz S, Bok D, Travis GH. Accelerated accumulation of lipofuscin pigments in the RPE of a mouse model for ABCA4-mediated retinal dystrophies following vitamin A supplementation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:3821-3829.



Retina Suisse

Rayapudi S, Schwartz SG, Wang X, Chavis P. Vitamin A and fish oils for retinitis pigmentosa. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Dec 19;12:CD008428. doi: 10.1002/14651858.CD008428.pub2.

Sacchetti M, Mantelli F, Merlo D, Lambiase A. Systematic review of randomized clinical trials on safety and efficacy of pharmacological and nonpharmacological treatments for retinitis pigmentosa. J Ophthalmol 2015; 2015:737053. Epub 2015 Aug 3.

Sibulesky L, Hayes KC, Pronczuk A, Weigel-DiFranco C, Rosner B, Berson EL. Safety of <7500 RE (<25000 IU) vitamin A daily in adults with retinitis pigmentosa. Am J Clin Nutr 1999;69:656-663.