

VITAMIN D, VITAMIN OR HORMONE ? LA VITAMINE D, VITAMINE OU HORMONE ?

Les effets neurocognitifs de la vitamine D chez la personne âgée

Cédric Annweiler^{1,2,*}

¹ Pôle de Neurosciences, Service de Gériatrie, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, Centre Mémoire Ressources Recherche, UPRES EA 4638, Université d'Angers, 49933 UNAM, Angers Cedex 9, France

² Robarts Research Institute, Department of Medical Biophysics, Schulich School of Medicine and Dentistry, the University of Western Ontario, London, Ontario, Canada

Reçu le 1 novembre 2013 – Accepté le 22 novembre 2013

Résumé – Une alimentation saine, en particulier la consommation régulière d'aliments riches en vitamine D, est un facteur protecteur contre la survenue de pathologie démentielle chez la personne âgée. Outre ses propriétés traditionnellement reconnues de régulation du métabolisme phosphocalcique, la vitamine D est une hormone neurostéroïde indispensable au fonctionnement neurophysiologique (régulation de neurotransmetteurs et de neurotrophines) avec, en plus, une action neuroprotectrice anti-inflammatoire et anti-oxydante. Au contraire son insuffisance, extrêmement prévalente chez la personne âgée, pourrait engendrer des dysfonctionnements du système nerveux central, expliquant en partie les troubles cognitifs rencontrés dans cette population. L'épidémiologie est cohérente avec cette notion et rapporte une association entre hypovitaminose D et trouble cognitif, que ce soit en population âgée générale ou chez le malade Alzheimer. Les essais d'intervention confirment la relation de causalité et quantifient l'efficacité cognitive de la supplémentation vitaminique D chez la personne âgée, ce qui suscite des perspectives en matière de prévention primo-secondaire des troubles cognitifs chez la personne âgée par un apport exogène de vitamine D. En particulier, tandis que les traitements anti-démence symptomatiques actuellement disponibles ne font que ralentir transitoirement le déclin cognitif, les futures possibilités de traitement pourraient reposer sur des combinaisons médicamenteuses luttant contre plusieurs mécanismes neurodégénératifs à la fois. À ce titre, la vitamine D améliore l'efficacité de la mémantine en termes de protection neuronale et de prévention du déclin cognitif au cours de la maladie d'Alzheimer.

Mots clés : Vitamine D / hormone stéroïde / biomarqueur / supplémentation / personnes âgées

Abstract – **Neurocognitive effects of vitamin D in older adults.** Healthy diet, especially the regular consumption of vitamin D-rich foods is protective against the onset of dementia in older adults. Beyond its classically recognized function of regulation of bone metabolism, vitamin D is a neurosteroid hormone essential to neurophysiological function (regulation of neurotransmitters and neurotrophins) with anti-inflammatory and antioxidant neuroprotective action. In contrast, hypovitaminosis D, which is extremely frequent in the elderly, may result in dysfunction of the central nervous system and explain part of the cognitive disorders met in this population. Epidemiology is consistent with this notion and has repeatedly reported an association between hypovitaminosis D and cognitive impairment, either in general population or in Alzheimer patients. Intervention trials confirm the causal relationship and quantify the cognitive effect of vitamin D supplementation in the elderly, raising prospects for primary secondary prevention of cognitive decline by exogenous supplies of vitamin D. In particular, although available anti-dementia drugs are only symptomatic and temporarily slow down cognitive decline, future treatment options could rely on drug combinations preventing several neurodegenerative mechanisms at once. As such, vitamin D enhances the efficacy of memantine in terms of neuronal protection and prevention of cognitive decline in Alzheimer's disease.

Keywords: Vitamin D / steroid hormone / biomarker / supplementation / older adults

1 Introduction

Environ 1 milliard de personnes sont insuffisantes en vitamine D à travers le monde (Holick, 2007). Les personnes âgées

sont particulièrement concernées, notamment celles présentant des troubles cognitifs, avec une prévalence se situant autour de 70–90 % (Annweiler, *et al.*, 2011). Outre sa fonction classiquement décrite de régulation du métabolisme osseux, la vitamine D démontre de multiples effets non-osseux, y compris

* Correspondance : ceannweiler@chu-angers.fr

dans le cerveau. Des relations entre le statut vitaminique D et la cognition ont ainsi été décrites de façon répétée depuis 5 ans, ce qui ouvre des perspectives intéressantes en termes de prévention primo-secondaire du déclin cognitif et des démences.

2 La vitamine D, une hormone neurostéroïde utile aux processus cognitifs

Des actions spécifiques de la vitamine D sur des organes cibles non-osseux tels que le système nerveux central (SNC) ont été décrites, apportant un nombre d'arguments croissant en faveur d'une action hormonale neurostéroïde de la vitamine D (Kalueff et Tuohimaa, 2007). En particulier, des récepteurs hormonaux de la vitamine D (VDRs) ont été décrits au sein des neurones et des cellules gliales de l'hippocampe, de l'hypothalamus, du cortex et du sous-cortex, qui sont des régions cérébrales impliquées dans le fonctionnement cognitif (Annweiler, *et al.*, 2010, 2011 ; Kalueff et Tuohimaa, 2007). La fixation de la vitamine D sur les VDRs déclenche des mécanismes protecteurs contre les processus impliqués dans la maladie d'Alzheimer (Annweiler et Beauchet, 2011). Il existe en particulier une action anti-inflammatoire (Moore, *et al.*, 2005) et des effets anti-oxydants (Ibi, *et al.*, 2001). Comme dans d'autres organes, la vitamine D régule aussi l'homéostasie calcique, notamment les flux calciques intra-neuronaux (Brewer, *et al.*, 2001). Elle a un effet anti-atrophique en contrôlant la synthèse d'agents neurotrophiques comme le *Nerve Growth Factor* (NGF) ou le *Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor* (GDNF) (Brown, *et al.*, 2003). Il a été également rapporté récemment que la vitamine D permettait de prévenir dans le cerveau animal l'accumulation du peptide beta-amyloïde (A β), caractéristique de la maladie d'Alzheimer, en stimulant la phagocytose macrophagique d'A β (Masoumi, *et al.*, 2009) et en augmentant la clairance au niveau de la barrière hémato-encéphalique (Ito, *et al.*, 2011). Enfin, la vitamine D permet de prévenir en partie le déficit en acétylcholine observé au cours de la maladie d'Alzheimer en stimulant l'activité de la choline acétyltransférase dans le cerveau (Garcion, *et al.*, 2002). Ces propriétés neuroprotectrices de la vitamine D, décrites expérimentalement, pourraient aider, en cas de normalisation des concentrations sériques de vitamine D chez l'adulte âgé, à lutter contre le vieillissement cérébral, notamment le déclin cognitif et la survenue accrue de maladie d'Alzheimer (Annweiler, *et al.*, 2011).

3 Hypovitaminose D et troubles cognitifs : approche observationnelle chez la personne âgée

Les premières études ayant examiné les relations entre la concentration circulante de vitamine D et les fonctions cognitives ou la démence ont montré des résultats contradictoires (Annweiler, *et al.*, 2009). Néanmoins, les échantillons inclus étaient généralement sélectionnés et de petite taille, et les potentiels facteurs de confusion insuffisamment pris en compte (Annweiler, *et al.*, 2010). Compte tenu de l'intérêt croissant

pour les effets non-osseux de la vitamine D au cours de la dernière décennie, de nouvelles études plus larges et représentatives ont été récemment conduites et ont montré que les faibles taux de vitamine D chez la personne âgée étaient associés à des troubles cognitifs (Buell, *et al.*, 2010 ; Annweiler, *et al.*, 2010 ; Etgen, *et al.*, 2012) et à la maladie d'Alzheimer (Buell, *et al.*, 2010 ; Annweiler, *et al.*, 2011, 2013). La possibilité d'une relation causale inverse restait néanmoins une préoccupation importante (en d'autres termes, l'hypovitaminose D précipite-t-elle le déclin cognitif, ou le déclin cognitif entraîne-t-il l'hypovitaminose D ?). L'analyse de la cohorte InCHIANTI a permis d'établir la séquence temporelle entre hypovitaminose D et troubles cognitifs, et a rapporté que les personnes âgées souffrant d'hypovitaminose D sévère (< 25 nmol/L) avaient un risque considérablement accru de déclin cognitif global et de syndrome dysexécutif par rapport à celles ayant des concentrations élevées (> 75 nmol/L) (Llewellyn, *et al.*, 2010). Ce résultat a été confirmé par d'autres études prospectives, notamment l'analyse des cohortes MrOS (Slinin, *et al.*, 2010) et SOF (Slinin, *et al.*, 2012). Qui plus est, au-delà du simple déclin cognitif, des études préliminaires ont également confirmé que les faibles niveaux de vitamine D étaient associés à un risque accru de maladie d'Alzheimer (Afzal et Bojesen, 2013) et de démence toutes causes confondues (Annweiler, *et al.*, 2011). Enfin, les études de neuro-imagerie en cours, qu'elles soient transversales ou prospectives, apportent de nouvelles informations sur les mécanismes neurodégénératifs (Annweiler, *et al.*, 2013) et cérébrovasculaires liés à l'hypovitaminose D (Buell, *et al.*, 2010).

4 Apports vitaminiques D et cognition : que disent les interventions ? Implications pour la pratique clinique

Il est établi que les faibles niveaux de la vitamine D contribuent au risque de déclin cognitif et de démence chez la personne âgée. Il apparaît donc judicieux de maintenir des taux de vitamine D élevés. Ainsi, les apports élevés de vitamine D, qu'ils soient alimentaires ou liés à l'exposition solaire (Annweiler, *et al.*, 2010, 2012), sont associés à un meilleur fonctionnement cognitif dans cette population. Consommer plus de 800 UI de vitamine D par jour permet de diviser le risque de maladie d'Alzheimer par 5 après 7 ans (Annweiler, *et al.*, 2012). Cet effet est confirmé par les essais interventionnels qui rapportent une amélioration de la performance cognitive suite à la supplémentation vitaminique D, et ce en population âgée générale (Prybelski, *et al.*, 2008) mais aussi chez les patients présentant déjà des symptômes de maladie d'Alzheimer (Annweiler, *et al.*, 2012 ; Stein, *et al.*, 2011). Le bénéfice cognitif apparaît dès quatre semaines de supplémentation (Prybelski, *et al.*, 2008), et concerne particulièrement les fonctions exécutives et la vitesse de traitement de l'information (Annweiler, *et al.*, 2013). Des doses supra-physiologiques ne semblent pas nécessaires pour obtenir un effet cognitif (Stein, *et al.*, 2011), et les schémas de supplémentation consensuels, dont l'objectif est de faire remonter la concentration de vitamine D au-dessus de 30 ng/ml (75 nmol/L), paraissent suffisants (Annweiler, *et al.*, 2013).

Quoiqu'il en soit, alors que la plupart des personnes âgées présentent une hypovitaminose D, toutes ne développeront pas une maladie d'Alzheimer. Il est donc improbable que l'hypovitaminose D puisse expliquer à elle seule la survenue de maladie d'Alzheimer, et que la supplémentation vitaminique D seule soit suffisante pour prévenir cette maladie. Une solution pourrait être de combiner la vitamine D avec une autre molécule, dont les effets protecteurs seraient complémentaires de ceux de la vitamine D, afin de constituer un médicament neuroprotecteur multi-cibles (Cavalli, *et al.*, 2008 ; Annweiler, *et al.*, 2012). À titre d'exemple, la vitamine D majore l'efficacité de la mémantine, un traitement anti-démence symptomatique, avec un gain de 4 points au score du Mini-Mental State Examination (MMSE) dans une étude chez des malades atteints d'Alzheimer traités pendant 6 mois (Annweiler, *et al.*, 2012). Ces résultats confirmaient une expérimentation *in vitro* qui montrait que les axones corticaux en milieu de culture microfluidique dégénéraient moins, après une exposition au peptide A β ou au glutamate, dans un milieu enrichi en mémantine plus vitamine D par rapport à un milieu contrôle et à des milieux enrichis seulement en mémantine ou seulement en vitamine D (Annweiler, *et al.*, 2014).

Ces résultats suscitent des perspectives encourageantes pour la prévention, le ralentissement et/ou la correction des troubles neurologiques à l'origine de la maladie d'Alzheimer.

5 Conclusion

En conclusion, la correction de l'hypovitaminose D chez la personne âgée est justifiée du point de vue cérébral par de nombreuses études transversales et longitudinales rapportant une association entre concentrations de vitamine D basses et mauvaise performance cognitive, notamment une dysfonction exécutive. Les études observationnelles ont montré une association entre apports alimentaires insuffisants en vitamine D et troubles cognitifs, notamment un risque accru de maladie d'Alzheimer. Bien qu'aucun essai contrôlé contre placebo n'ait encore examiné l'efficacité cognitive des suppléments de vitamine D pour prévenir la maladie d'Alzheimer, plusieurs études quasi-expérimentales ont rapporté que les adultes âgés supplémentés en vitamine D amélioraient leur performance cognitive. Les seuls médicaments disponibles pour le moment dans le champ de la maladie d'Alzheimer sont symptomatiques et ne font que ralentir transitoirement, sans la stopper, son évolution. Un espoir repose sur le développement de médicaments multi-cibles, en particulier l'utilisation de vitamine D comme adjuvant aux médicaments standard anti-démence.

Conflits d'intérêt. Le concept de combiner la mémantine avec la vitamine D pour prévenir l'évolution de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées a été breveté par l'Université d'Angers et le Centre Hospitalo-Universitaire d'Angers. L'auteur ne rapporte aucun conflit d'intérêt avec cette recherche. L'auteur n'a pas d'intérêt financier dans cette recherche.

Références

- Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. 2013. Reduced 25-hydroxyvitamin D and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Alzheimers Dement*. DOI: 10.1016/j.jalz.2013.05.1765.
- Annweiler C, Beauchet O. 2011. Vitamin D-mentia: randomized clinical trials should be the next step. *Neuroepidemiology* 37: 249–258.
- Annweiler C, Beauchet O. 2012. Possibility of a new anti-alzheimer's disease pharmaceutical composition combining memantine and vitamin D. *Drugs Aging* 29: 81–91.
- Annweiler C, Beauchet O. 2013. Vitamin D and cognition: recommendations for future trials. *J. Am. Geriatr. Soc.* 61: 1049–1050.
- Annweiler C, Allali G, Allain P, *et al.* 2009. Vitamin D and cognitive performance in adults: a systematic review. *Eur. J. Neurol.* 16: 1083–1089.
- Annweiler C, Le Gall D, Fantino B, Beauchet O, Tucker KL, Buell JS. 2010. 25-hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology* 75: 95.
- Annweiler C, Schott AM, Allali G, *et al.* 2010. Association of vitamin D deficiency with cognitive impairment in older women: cross-sectional study. *Neurology* 74: 27–32.
- Annweiler C, Schott AM, Berrut G, Chauviré V, Le Gall D, Inzitari M, Beauchet O. 2010. Vitamin D and ageing: neurological issues. *Neuropsychobiology* 62: 139–150.
- Annweiler C, Schott AM, Rolland Y, Blain H, Herrmann FR, Beauchet O. 2010. Dietary intake of vitamin D and cognition in older women: a large population-based study. *Neurology* 75: 1810–1816.
- Annweiler C, Fantino B, Le Gall D, Schott AM, Berrut G, Beauchet O. 2011. Severe vitamin D deficiency is associated with advanced-stage dementia in geriatric inpatients. *J. Am. Geriatr. Soc.* 59: 169–171.
- Annweiler C, Rolland Y, Schott AM, Blain H, Vellas B, Beauchet O. 2011. Serum vitamin D deficiency as a predictor of incident non-Alzheimer dementias: a 7-year longitudinal study. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 32: 273–278.
- Annweiler C, Souberbielle JC, Schott AM, de Decker L, Berrut G, Beauchet O. 2011. Vitamin D in the elderly: 5 points to remember. *Geriatr. Psychol. Neuropsych. Vieil.* 9: 259–267.
- Annweiler C, Fantino B, Gautier J, Beaudenon M, Thiery S, Beauchet O. 2012. Cognitive effects of vitamin D supplementation in older outpatients visiting a memory clinic: a pre-post study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 60: 793–795.
- Annweiler C, Herrmann FR, Fantino B, Brugg B, Beauchet O. 2012. Effectiveness of the combination of memantine plus vitamin D on cognition in patients with Alzheimer disease: a pre-post pilot study. *Cogn. Behav. Neurol.* 25: 121–127.
- Annweiler C, Rolland Y, Schott AM, Blain H, Vellas B, Herrmann FR, Beauchet O. 2012. Higher vitamin D dietary intake is associated with lower risk of Alzheimer's disease: a 7-year follow-up. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 67: 1205–1211.
- Annweiler C, Llewellyn DJ, Beauchet O. 2013. Low serum vitamin D concentrations in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Alzheimers Dis.* 33: 659–674.
- Annweiler C, Montero-Odasso M, Hachinski V, Seshadri S, Bartha R, Beauchet O. 2013. Vitamin D concentration and lateral cerebral ventricle volume in older adults. *Mol. Nutr. Food Res.* 57: 267–276.
- Annweiler C, Montero-Odasso M, Llewellyn DJ, Richard-Devantoy S, Duque G, Beauchet O. 2013. Meta-analysis of memory and executive dysfunctions in relation to vitamin D. *J. Alzheimers Dis.* 37: 147–171.

- Annweiler C, Brugg B, Peyrin JM, Bartha R, Beauchet O. 2014. Combination of memantine and vitamin D prevents axon degeneration induced by amyloid-beta and glutamate. *Neurobiol. Aging* 35: 331–335.
- Brewer LD, Thibault V, Chen KC, Langub MC, Landfield PW, Porter NM. 2001. Vitamin D hormone confers neuroprotection in parallel with downregulation of L-type calcium channel expression in hippocampal neurons. *J. Neurosci.* 21: 98–108.
- Brown J, Bianco JJ, McGrath JJ, Eyles DW. 2003. 1,25-Dihydroxyvitamin D-3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci. Lett.* 343: 139–143.
- Buell JS, Dawson-Hughes B, Scott TM, et al. 2010. 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology* 74: 18–26.
- Cavalli A, Bolognesi ML, Minarini A, et al. 2008. Multi-target-directed ligands to combat neurodegenerative diseases. *J. Med. Chem.* 51: 347–372.
- Etgen T, Sander D, Bickel H, Sander K, Förstl H. 2012. Vitamin D deficiency, cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 33: 297–305.
- Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. 2002. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol. Metab.* 13: 100–105.
- Holick MF. 2007. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 357: 266–281.
- Ibi M, Sawada H, Nakanishi M, et al. 2001. Protective effects of 1 alpha,25-(OH)(2)D(3) against the neurotoxicity of glutamate and reactive oxygen species in mesencephalic culture. *Neuropharmacology* 40: 761–771.
- Ito S, Ohtsuki S, Nezu Y, Koitabashi Y, Murata S, Terasaki T. 2011. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 enhances cerebral clearance of human amyloid- β peptide (1–40) from mouse brain across the blood-brain barrier. *Fluids Barriers CNS* 8: 20.
- Kalueff AV, Tuohimaa P. 2007. Neurosteroid hormone vitamin D and its utility in clinical nutrition. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 10: 12–19.
- Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, et al. 2010. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch. Intern. Med.* 170: 1135–1141.
- Moore ME, Piazza A, McCartney Y, Lynch MA. 2005. Evidence that vitamin D3 reverses age-related inflammatory changes in the rat hippocampus. *Biochem. Soc. Trans.* 33: 573–577.
- Masoumi A, Goldenson B, Ghirmai S, et al. 2009. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 interacts with curcuminoids to stimulate amyloid-beta clearance by macrophages of Alzheimer's disease patients. *J. Alzheimers Dis.* 17: 703–717.
- Prybelski R, Agrawal S, Krueger D, Engelke JA, Walbrun F, Binkley N. 2008. Rapid correction of low vitamin D status in nursing home residents. *Osteoporos. Int.* 19: 1621–1628.
- Slinin Y, Paudel ML, Taylor BC, et al. 2010. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. 25-Hydroxyvitamin D levels and cognitive performance and decline in elderly men. *Neurology* 74: 33–41.
- Slinin Y, Paudel M, Taylor BC, et al. 2012. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Association between serum 25(OH) vitamin D and the risk of cognitive decline in older women. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 67: 1092–1098.
- Stein MS, Scherer SC, Ladd KS, Harrison LC. 2011. A randomized controlled trial of high-dose vitamin D2 followed by intranasal insulin in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 26: 477–484.