

Micronutrition et DMLA

Valérie Le Tien

La prise en charge globale d'un patient présentant une maculopathie liée à l'âge (MLA) ou une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ne peut pas faire abstraction aujourd'hui de l'aspect préventif de la maladie. Celle-ci s'articulait essentiellement autour des antioxydants, mais depuis l'étude AREDS I, d'autres voies de prévention ont été explorées. À partir d'une meilleure connaissance des mécanismes physiopathogéniques de la maladie, l'hypothèse du rôle protecteur des acides gras insaturés de la famille des oméga-3 et des caroténoïdes, composants du pigment maculaire, a été évoquée et est maintenant largement admise. Pour autant, de nombreuses questions restent en suspens.

Les données actuelles

Les antioxydants : AREDS I et bientôt ... AREDS II

En 2001, l'étude AREDS I (*Age-Related Eye Disease Study*) avait démontré pour la première fois qu'une supplémentation en antioxydants diminuait de 25 % le risque de progression et d'aggravation de la DMLA néovasculaire pour les patients à risque (stade 3 et 4 de la classification AREDS) et de 27 % la perte d'acuité visuelle. La possibilité de limiter les risques d'évolution des formes précoces vers des formes avancées de la maladie n'avait jusqu'alors pas été aussi clairement évoquée.

Mais si l'étude AREDS I a suscité l'émergence d'un nouveau concept, celui de prévention, elle a aussi entraîné dans son sillage l'apparition de nombreuses interrogations.

Le but de l'étude AREDS II est d'essayer d'y répondre le plus clairement possible. Il s'agit d'évaluer de façon plus précise la composition initiale utilisée dans AREDS I, et également l'intérêt de l'association des oméga-3 et des pigments maculaires dans la diminution du risque de DMLA. Elle tente également de préciser le rôle exact du bêta-carotène, dont l'association est contre-indiquée en cas d'antécédents de tabagisme.

L'étude randomisée multicentrique AREDS II devrait inclure 4 000 sujets ; elle est divisée en deux bras principaux :

- une première randomisation déterminera quatre groupes de 1 000 patients chacun, soumis à une supplémentation :
 - soit en pigments maculaires (lutéine 10 mg et zéaxanthine 2 mg),
 - soit en oméga-3 (acide docosahexaénoïque ou DHA et acide eicosapentaénoïque ou EPA),
 - soit une association de pigments maculaires et d'oméga-3,
 - soit un placebo ;
- une deuxième randomisation déterminera l'intérêt de maintenir le bêta-carotène par rapport à la formule initiale.

Les résultats de l'étude sont attendus d'ici quelques années.

Les pigments maculaires : les caroténoïdes

Il existe des arguments forts en faveur d'un rôle protecteur de la lutéine et de la zéaxanthine qui sont spécifiques de la région maculaire de la rétine.

- *Arguments épidémiologiques* : l'étude POLA a montré en 2006 que les personnes ayant un niveau plasmatique de zéaxanthine élevé ont 90 % de risque en moins de développer une DMLA précoce ou sévère, avec une relation du même type avec moins 70 % de risque pour des taux élevés de lutéine plasmatique.

- *Localisation élective de la lutéine et de la zéaxanthine au niveau de la région maculaire*. Ces pigments maculaires sont protecteurs en jouant un rôle mécanique direct (filtration de la lumière bleue) et/ou un rôle antioxydant spécifique. Le tissu adipeux semble être un lieu de stockage des caroténoïdes : en effet, une

Service d'ophtalmologie du Pr Eric Souied,
Centre hospitalier intercommunal de Créteil

Dossier DMLA

relation significative entre perte de poids et concentration sérique de lutéine a été retrouvée. En plus du rôle protecteur et antioxydant attribué aux caroténoïdes, des études *in vitro* sur des cultures de cellules d'épithélium pigmentaire ont montré que la lutéine avait un effet direct anti-inflammatoire.

- L'étude *EMPOLS (Enhancement of Macular Pigment by Oral Lutein Supplementation)* (Pr Wolf (Bern), GEMO 2010) est une étude prospective de 6 mois portant sur des patients présentant une MLA. Elle comporte trois bras :

- un groupe supplémenté par une association de lutéine, zinc, vitamine B3 et vitamine E,
- un groupe supplémenté par la même association à laquelle s'ajoutent des oméga-3,
- et un groupe placebo.

Les résultats ont montré que seul les patients du 1^{er} groupe (lutéine + zinc + vitamine B3 + vitamine E) avaient à 6 mois une augmentation significative de la sensibilité aux contrastes, de la densité du pigment maculaire et une augmentation du taux sérique de lutéine. Les patients supplémentés par l'association précitée + oméga-3 présentaient également une augmentation de la densité du pigment maculaire mais dans des proportions moindres.

Les acides gras de la famille des oméga-3

Les acides gras polyinsaturés (AGPI) se répartissent en plusieurs groupes dont les principaux sont les oméga-6 (acide linoléique précurseur de l'acide arachidonique) et les oméga-3 (acide linoléique précurseur de l'EPA et du DHA). Le DHA est un composant des membranes neuronales et un précurseur de la neuroprotectine D1. Les oméga-3 se retrouvent de façon prépondérante dans les huiles de colza, de noix et de soja et dans les poissons gras. Mais plus encore, c'est l'équilibre entre oméga-3 et oméga-6 qui semble important. On sait par exemple que le risque de DMLA diminue avec la diminution des oméga-6.

D'autre part, il semble important de différencier EPA et DHA. L'EPA est un précurseur de la résolvine E tandis que le DHA est un précurseur de la résolvine D et de la neuroprotectine D1. Or il apparaît que les résolvines de la série E ont un rôle antioxydant plus important que les résolvines D (Dutot *et al.*, ARVO 2010).

Le DHA a un triple rôle : structurel (maintien la balance lipidique des segments externes des photorécepteurs), fonctionnel (rôle sur l'activité de la métarhodopsine) et protecteur (antiapoptotique, antithrombotique) au niveau de la rétine. L'ensemble des études épidémiologiques, basées sur des question-

naires alimentaires semi-quantitatifs, retrouvent une association entre consommation d'oméga-3 et diminution du risque de DMLA. Dans l'étude AREDS, les plus grands consommateurs de DHA (quintile 5) avaient un risque diminué de 50 % de DMLA néovasculaire par rapport aux consommateurs les plus faibles (quintile 1). Pour SanGiovanni *et al.* (2009), à partir du suivi de 1 800 participants de l'étude AREDS, le risque de DMLA à 12 ans était diminué de 20 % pour les plus grands consommateurs d'oméga-3 (EPA et DHA). Chong *et al.* (2009) établissent une association directe entre consommation d'acide gras saturés de type trans et DMLA (*odds ratio* = 1,76) alors que la consommation d'oméga-3 pourrait diminuer la prévalence de maculopathie liée à l'âge de 15 %. Enfin, Tan *et al.* (2009) retrouvent également un effet protecteur de la consommation hebdomadaire de poisson mais également de la consommation de noix.

Il semblerait qu'il existe une interaction possible entre oméga-3 et pigments caroténoïdes. Ainsi, l'étude PIMAVOSA (Delyfer *et al.*, ARVO 2010) a mis en évidence une corrélation entre densité du pigment maculaire central et concentration plasmatique des oméga-3 à longue chaîne.

Les autres traitements préventifs : les vitamines du groupe B

Le rôle protecteur de l'acide folique et des vitamines du groupe B (B6 et B12) a été évoqué avec une diminution statistiquement significative de 35 à 40 % du risque de DMLA. Cet effet protecteur est apparu après environ 2 ans de suivi, et s'est poursuivi pendant toute la durée de l'étude. Dernier point : il est important de souligner que la plupart des cas de DMLA retrouvés (72 %) étaient représentés par des stades précoces de DMLA (drusen et/ou altérations de l'épithélium pigmentaire).

Quels sont les autres aspects de la prévention ?

Des facteurs environnementaux modifiables

- Le tabagisme est le premier facteur de risque modifiable. Il concerne aussi bien le tabagisme actif que le tabagisme passif.
- Favoriser une alimentation plus riche en antioxydants et en pigments caroténoïdes.
- Lutter contre l'obésité et la sédentarité.

Le dépistage

Un dépistage précoce des formes à risque de MLA et des DMLA néovasculaires afin de mettre en place un traitement le plus rapidement possible.

Compléments alimentaires et DMLA : en pratique

L'étude AREDS I demeure à ce jour la seule étude interventionnelle prospective randomisée de référence concernant les traitements préventifs de la DMLA. Mais depuis 2001, beaucoup de questions restent en suspens :

- Le bêta-carotène a potentiellement un impact négatif sur les fumeurs ou ancien fumeurs qui en consomment, en favorisant l'apparition du cancer du poumon.
- Les doses utilisées dans l'étude sont-elles immuables et nécessaires ?
- Comment intégrer les caroténoïdes et les oméga-3 dans la stratégie de prévention, en sachant qu'ils n'appartenaient pas à la formule initiale de l'étude AREDS I ? Il est aujourd'hui impossible de faire abstraction du rôle protecteur de ces éléments vis-à-vis de la DMLA au vu du nombre de publications et d'études (épidémiologiques, observationnelles) parues. Néanmoins, les doses à utiliser et les indications précises ne sont pas déterminées et il semble raisonnable de rester le plus près possible des indications posées par l'étude AREDS.
- L'information du patient concernant son traitement préventif est essentielle à la bonne observance du traitement.

Les résultats d'une étude récente ont montré que plus d'un tiers des patients suivis par un spécialiste en rétine médicale et candidats à une supplémentation en antioxydants ne prenaient aucun traitement préventif ou prenaient des antioxydants à des doses incorrectes (Charkoudian *et al.*, 2008). Une étude plus récente (Hochstetler *et al.*, 2010) met également en avant une faible observance des patients aux traitements préventifs. La posologie doit être expliquée afin d'éviter la discordance possible entre les posologies indiquées sur la notice et les doses prescrites par l'ophtalmologiste.

En attendant AREDS II, améliorer l'observance

La prévention de la DMLA demeure incontournable dans la prise en charge de la maladie. Les indications précises des traitements préventifs vont certainement être amenées à changer avec les résultats des études randomisées interventionnelles (AREDS II). En attendant, ceux de l'étude AREDS I de 2001 demeurent la seule référence à ce jour, même s'ils doivent être adaptés à nos connaissances actuelles. Enfin, l'information des patients reste essentielle afin de favoriser la compliance au traitement.

Bibliographie

Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, betacarotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report n°8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-36.

Charkoudian LD, Gower EW, Solomon SD *et al.* Vitamin usage patterns in the prevention of advanced age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2008;115:1032-8.

Chong EW-T, Robman LD, Simpson JA *et al.* Fat consumption and its association with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2009;127:674-80.

Delcourt C, Carrière I, Delage M, Barberger-Gateau P, Schalch W, POLA Study Group. Plasma lutein and zeaxanthin and other carotenoids as modifiable risk factors for age-related maculopathy and cataract: the POLA Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2329-35.

Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, Lee LY, Chew EY, Lindblad AS, Milton RC, Bressler SB, Klein R. Age-Related Eye Disease Study (AREDS) Research Group. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report n°18. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1570-4.

Hochstetler BS, Scott IU, Kunselman AR *et al.* Adherence to recommendations of the age-related eye disease study in patients with age-related macular degeneration. *Retina* 2010;30:1166-70.

SanGiovanni JP, Agrón E, Clemons TE, Chew EY. Omega-3 long chain polyunsaturated fatty acid intake is inversely associated with 12-year progression to advanced AMD. *Arch Ophthalmol* 2009;127:110-2.

Souied E, Le Tien V, Coscas G, Soubrane G. Vers la prévention de la DMLA. *J Fr Ophtalmol* 2007;30:449-55.

Tan JS, Wang JJ, Flood V, Mitchell P. Dietary fatty acids and the 10-year incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2009;127:656-65.