Micronutrition : en attendant l'AREDS-2, comment prescrire ?

Christophe Baeteman

Les études (AREDS 1, LAST, ALIENOR, PIMAVOSA…) ont montré le bénéfice apporté par une amélioration de l'équilibre alimentaire dans la prévention de la DMLA.
Cet article rappelle le rôle joué par les vitamines antioxydantes (A, E et C), le zinc, les acides gras polyinsaturés et les pigments xanthophylles (lutéine et zéaxanthine) et l'intérêt d'une supplémentation par ces micronutriments. Il aborde quelques conseils pratiques à donner chez les patients à risque de DMLA.

Première cause de cécité légale des pays industrialisés, la dégénérescence maculaire liée à l'âge est une maladie multifactorielle. Si l'âge et les facteurs génétiques demeurent non modifiables, il est intéressant d'agir sur la pression environnementale par :
- la protection solaire, principalement chez le sujet très jeune au cristallin clair du fait de sa haute vulnérabilité aux UV et à la lumière bleue,
- l'arrêt du tabagisme actif et passif quel que soit l'âge du patient,
- l'amélioration de l'équilibre alimentaire, ce que nous savons depuis 2001 avec les résultats de l'étude AREDS (*Age Related Disease Study Group*), et l'adaptation de la prescription au sujet âgé dont le besoin en vitamine augmente au-delà de 75 ans. En attendant les résultats de l'AREDS-2, pour 2013, comment conseiller nos patients au quotidien ?

Ce que les études nous ont appris

L'AREDS est une grand étude américaine multicentrique interventionnelle et prospective initiée par le National Eye Institute. Elle a évalué le bénéfice de l'apport quotidien de vitamine C (500 mg/j), vitamine E (400 UI/j), bêtacarotène (15 mg/j), zinc (80 mg/j) et cuivre (2 mg/j) en plusieurs groupes *versus* placebo. Les deux principales conclusions sont une diminution de 25 % du risque d'évolution et d'aggravation de la DMLA à 5 ans ainsi qu'une diminution de 25 % du risque de baisse visuelle chez les personnes supplémentées en antioxydants/zinc et qui présentaient à l'inclusion de larges drusens ou une atrophie centrale.

Clinique ophtalmologique Saint-Vincent, Toulon ; cabinet d'ophtalmologie, La Valette du Var – ophtalmo.medival@gmail.com

Depuis, de nombreuses études se sont intéressées à des micronutriments essentiels, au renforcement du pigment maculaire (LAST) et à l'apport d'acides gras polyinsaturés (ALIENOR) avec un bénéfice sur l'évolution de la maladie.

À ce jour, l'autorité européenne de sécurité des aliments[1] (EFSA) valide la sécurité des compléments alimentaires, mais ne valide aucun lien de cause à effets entre consommation de lutéine et maintien d'une vision normale. Elle valide en revanche l'intérêt de la consommation de DHA (acide docosahexaénoïque) sur la performance visuelle.

Débutée dès 2006, l'AREDS-2 [1] poursuit la supplémentation de l'AREDS-1 en ajoutant 10 mg de lutéine, 2 mg de zéaxanthine et 1 g d'oméga-3 (350 mg de DHA et 650 mg d'EPA – acide eicosapentaénoïque) (*tableau I*). L'étude inclut un groupe placebo, mais tous les groupes reçoivent au moins la formulation de l'AREDS-1.

La DMLA est un sujet de santé publique du fait du

Tableau I. *Apports micronutritionnels comparatifs entre AREDS-1 et AREDS-2.*

	AREDS 1	AREDS 2
Vitamine C	500 mg	500 mg
Vitamine E	400 UI	400 UI
Bêtacarotène (Vit. A)	15 mg	15 mg
Zinc	80 mg	80 mg
Cuivre	2 mg	2 mg
Lutéine	—	10 mg
Zéaxanthine	—	2 mg
Omega-3 (DHA-EPA)	—	1 g (350 mg DHA - 650 mg EPA)

1. www.efsa.europa.eu/fr

vieillissement de la population. Rein [2], dans son étude de simulation à horizon 2050, montre une augmentation des DMLA et surtout des cécités légales à venir en rapport avec cette pathologie. Son meilleur scénario de prévention associe l'utilisation des anti-VEGF ainsi que la prise de vitamines antioxydantes.

Les antioxydants

La vitamine A

Le bêtacarotène est un caroténoïde provitaminique A. Les caroténoïdes sont des pigments végétaux que l'on retrouve dans les carottes, les épinards, le pissenlit, le cresson et le brocoli mais également dans les chairs de poisson, l'huile de foie et les produits laitiers gras. Ils sont sensibles à l'oxydation mais non à la chaleur.

La vitamine A est impliquée dans la régénération de la rhodopsine, notamment nécessaire à la vision nocturne. Les apports journaliers recommandés (AJR) sont de 800 µg/j et ils sont satisfaisants en France. Notons l'augmentation d'incidence des cancers du poumon chez le fumeur supplémenté en bêtacarotène ainsi que son hépatotoxicité à hautes doses.

La vitamine C

L'œil est un organe de l'organisme à haute concentration, notamment le cristallin. L'acide ascorbique est essentiel puisque non synthétisé par l'homme. Son activité antioxydante est expliquée par une action piège de radicaux libres et par une activité d'agent réducteur. On le trouve surtout dans les fruits : cassis, baie d'églantier, goyave, fraises, citrons, kiwis mais également dans le persil et l'estragon, les choux-fleurs et le cresson. Les AJR sont de 150 mg/j.

Le sélénium

Il permet la synthèse des sélénoprotéines, enzymes antioxydantes antiradicalaires. Il est retrouvé dans les champignons, les fruits de mer, la levure de bière, les poissons et l'huile d'olive. Les AJR sont de 6 µg/j et il n'y a pas de carence en France.

Le zinc

Il participe à l'activité de nombreuses enzymes antioxydantes, à la synthèse protéique et au métabolisme des acides gras polyinsaturés. On le retrouve dans les crustacés, en particulier les huîtres, les poissons, les fromages, le jaune d'œuf et les légumes secs. Les AJR sont de 13 µg/j.

La vitamine E

Antioxydants naturels, ce sont les tocophénols et les tocotriénols. Ils sont retrouvés dans les germes des graines et fruits oléagineux : noix, noisettes, pistaches, amandes, cacahuètes, olives, tournesol, arachide, colza, soja et maïs. Les AJR sont de 12 mg/j et la population française est à risque sans supplémentation puisque 50 % se situe en dessous des AJR. Cette relative carence est corrélée à une augmentation des pathologies cardiovasculaires et dégénératives (maladie d'Alzheimer).

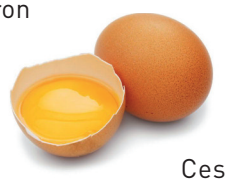
Les acides gras polyinsaturés

Le régime des pays occidentaux est trop riche en lipides saturés et la balance entre oméga-6 et oméga-3 est en défaveur de ce dernier. Pourtant les acides gras insaturés sont essentiels. L'alimentation est seule capable d'assumer leur apport. Ils procurent une source d'énergie, sont des constituants de structures cellulaires membranaires et les précurseurs de molécules régulant les fonctions cellulaires. Ils sont retrouvés dans les poissons gras (saumon, hareng, truite, maquereau, thon, sardine et anchois), les fruits oléagineux et l'huile de colza. Les AJR sont une balance oméga-6/oméga-3 égale à cinq avec un besoin en DHA de 120 mg/j. Le DHA a un triple rôle : structurel dans la rétine pour le renouvellement des articles externes des photorécepteurs, fonctionnel dans le métabolisme de la rhodopsine et protecteur par une action antiapoptotique. Ainsi, les études de cohortes montrent qu'une augmentation de consommation d'acides gras saturés est corrélée à une augmentation de la DMLA (*Beaver Dam Eye Study*) et l'inverse est vrai (*Blue Mountain Eye Study*) par une réduction de 50 % du risque de DMLA chez les consommateurs d'oméga-3. L'étude PIMAVOSA [3] montre également une corrélation entre la densité du pigment maculaire et la concentration sérique d'acide gras omega-3. Ainsi, une supplémentation en DHA est souhaitable, augmentant les capacités de réponse rétinienne à la peroxydation. Dans l'étude française NAT2, les patients atteints de DMLA ont une déficience en EPA/DHA et il existe un bénéfice biologique à une supplémentation à trois ans.

Les pigments xanthophylles

Deux pigments xanthophylles constituent le pigment maculaire : la lutéine et la zéaxanthine. Contenus dans les axones des photorécepteurs, enchâssés dans la plexiforme, ils donnent le nom ancien de *macula lutea* à l'examen du fond d'œil. Ils sont hautement concentrés dans les 2° centro-fovéolaires et deviennent négligeables au-delà de 10°. Le pigment maculaire est dépendant de l'alimentation et serait moins dense chez les sujets obèses et fumeurs. En revanche, il augmente en cas de consommation conjointe de xanthophylles et d'omega-3.

La concentration du pigment maculaire connaît également un déterminisme génétique. De la famille des caroténoïdes, ces pigments naturels lipophiles ne sont pas synthétisés par l'homme et sont le fruit de la biosynthèse végétale par la lumière solaire. Ils sont donc contenus dans les fruits et légumes jaunes et verts, consommés crus car la cuisson excessive détruit ces molécules. On les trouve dans les choux, les épinards, la moutarde, l'aneth, le céleri, la ciboulette, le poireau, la courgette, les petits pois, le maïs, le poivron jaune, la carotte, l'endive et

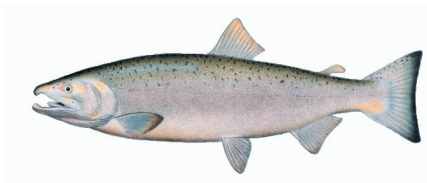


le pissenlit, mais aussi dans le lait et le jaune d'œuf. Les apports quotidiens recommandés sont de 1 à 4 mg/j. Leur rôle direct est de limiter les dégâts de l'absorption énergétique en limitant le volume de photons, principalement des lumières bleues et UV. Les caroténoïdes sont d'excellents piégeurs de radicaux libres, mais ils jouent aussi un rôle sur la performance visuelle en réduisant les effets de l'aberration chromatique et de la diffraction lumineuse. La concentration du pigment maculaire est dépendante de l'alimentation par l'intermédiaire de la concentration sérique de lutéine et zéaxanthine, et ces trois taux sont corrélés (étude LUNA). Une étude française de 2006 (étude POLA) montre une diminution de la DMLA de 90 % chez les patients ayant des taux plasmatiques élevés en zéaxanthine. La supplémentation orale augmente rapidement la concentration sérique, dès quatre semaines de traitement. La concentration de pigment maculaire augmente de 5 % chaque mois de supplémentation et l'effet se maintient plusieurs mois.

Les bénéfices fonctionnels sont intéressants. LAST [4] montre par exemple une augmentation de la sensibilité aux contrastes après éblouissement d'un patient sous traitement micronutritionnel. La littérature relève également une meilleure adaptation à l'obscurité, un moindre éblouissement à la lumière bleue, une augmentation du confort visuel [5] et une amélioration de la grille d'Amsler.

Le cas particulier de la cataracte

Si la relation entre pseudophaquie et néovascularisation n'est pas établie, il est admis que DMLA et cataracte partagent le même terrain :
- l'âge avancé,
- le stress oxydatif,
- l'échauffement thermique,
- le phototraumatisme, aigu en peropératoire (limité par la chirurgie en rétro-illumination et une phako-émulsification de courte durée) et chronique en post-opératoire avec l'augmentation de l'intensité lumineuse sur une rétine



au pigment maculaire moins dense et présentant déjà des dépôts de lipofuscine. Ces dépôts riches de complexes lipoprotéiques réduisent les capacités de défense de l'épithélium pigmentaire et, exposés à plus de lumière bleue, induisent une production plus intense d'anion superoxyde.

L'idée du bénéfice d'une supplémentation péri-opératoire de lutéine et zéaxanthine est donc intéressante.

Les conseils pratiques chez le patient à risque

• *L'interrogatoire sur les antécédents familiaux :* le conseil génétique n'est pas encore courant en DMLA. Cependant, des associations de gènes induisent des risques relatifs très élevés (x30) de développer la maladie. Ce taux n'est jamais atteint en multipliant les autres facteurs environnementaux. Reconnaître des patients à risque du fait de leur antécédent familial et le noter dans leur dossier est donc indispensable.
• *L'arrêt du tabac :* préalable impératif à toute micronutrition puisque le risque relatif du fumeur est multiplié par 6.
• *Les règles hygiéno-diététiques :* amaigrissement et prise en charge d'une dyslipidémie.
• *Le risque selon la forme clinique :* le rapport n°18 de l'AREDS [6] est informatif : à l'examen du fond d'œil, les lésions à risque sont les drusens séreux (> 125 µm) et

les migrations de l'épithélium pigmentaire. Pour répondre aux patients quant à leur risque évolutif, un score consiste à additionner les facteurs de risque pour chaque œil : 1 point en cas de drusens séreux, 1 point en cas d'hyperpigmentation, 0,5 point en cas de drusens intermédiaires (> 63 µm mais < 125 µm) et 2 points en cas de DMLA avancée sur un œil. Le risque de DMLA avancée à 5 ans est alors de 3 % pour 1 point, 12 % pour 2 points, 25 % pour 3 points et 50 % pour 4 points.

• *L'atteinte controlatérale :* le patient doit être informé de la nécessité d'une consultation urgente en cas de métamorphopsie ou d'aggravation d'un scotome central sur l'œil adelphe en lui expliquant que la précocité d'un traitement par IVT est associée à une meilleure récupération.

• *Le bon sens :* l'inobservance du traitement en micronutrition est manifeste. Ainsi, l'information sur la prescription est mieux reçue par une personne jeune et motivée que par une personne très âgée et polymédiquée.

Bibliographie

1. The AREDS2 Research Group. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2): study design and baseline characteristics (AREDS2 Report Number 1). Ophthalmology. 2012 Jul 26. [Epub ahead of print]

2. Rein DB, Wittenborn JS, Zhang X *et al.* ; Vision Health Cost-Effectiveness Study Group. Forecasting age-related macular degeneration through the year 2050: the potential impact of new treatments. Arch Ophthalmol. 2009;127(4):533-40.

3. Delyfer MN, Buaud B, Korobelnik JF *et al.* Association of macular pigment density with plasma omega-3 fatty acids: the PIMAVOSA study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012 9;53(3):1204-10.

4. Richer S, Stiles W, Statkute L *et al.* Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). Optometry. 2004;75(4):216-30.

5. Weigert G, Kaya S, Pemp B *et al.* Effects of lutein supplementation on macular pigment optical density and visual acuity in patients with age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci. 201117;52(11): 8174-8.

6. Ferris FL, Davis MD, Clemons TE *et al.* ; Age-Related Eye Disease Study (AREDS) Research Group. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. Arch Ophthalmol. 2005;123(11):1570-4.