

# Alicaments ou suppléments à doses nutritionnelles : quel avenir pour la micronutrition en ophtalmologie ?!

T. Desmettre (1, 2, 3), J.-M. Lecerf (4)

(1) Centre d'Imagerie, Laser, et Réadaptation Basse Vision, Lambersart.

(2) Pavillon Vancostenobel, UPRESS 2689, INSERM IFR 114, CHU, Lille.

(3) Service d'Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, Paris.

(4) Service de nutrition, Institut Pasteur, Lille.

Correspondance : T. Desmettre, Centre d'Imagerie, Laser, et Réadaptation Basse Vision, Avenue de l'Hippodrome, 59130 Lambersart.

Le principe grec antique « *Μεδεν αγαν* » (*megen agan* : rien de trop) s'applique peut-être à la micronutrition en ophtalmologie. Encore faut-il déterminer quelles doses sont modérées et quelles doses sont élevées. L'ordre de grandeur des apports nutritionnels conseillés (ANC) et les notions apportées par certaines méta analyses nous apportent peut-être quelques repères.

La micronutrition bénéficie indéniablement d'un effet de tendance actuelle en ophtalmologie. L'étude AREDS avec son rapport 8 publié en 2001 a illustré le rôle du stress oxydatif au cours de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et est venue constituer un argument pour l'utilisation de doses importantes de micronutriments aux stades précoces de la maladie [1]. L'importance des doses de micronutriments, bien au-delà des apports alimentaires, et la perspective d'un effet thérapeutique illustrent bien le concept d'alimentation. L'absence d'effet secondaire rapporté au cours de l'étude AREDS rejoint une notion implicite selon laquelle les vitamines n'ont pas ou peu d'effet secondaire. Leur accès en vente libre apporte d'ailleurs du crédit à cette notion. Pourtant, la publication de deux méta-analyses mettant en cause l'innocuité de doses élevées de  $\beta$ -carotène [2] ou de vitamine E [3] est venue récemment remettre en question ce concept pourtant élégant d'alimentation. Parallèlement, les résultats de l'étude SU.VI.MAX. [4] qui montrent l'intérêt d'une supplémentation à doses modérées, proches des ANC et donc dites « nutritionnelles » incitent tout au moins à réfléchir sur le sujet et probablement à moduler l'enthousiasme des prescripteurs de suppléments à doses élevées.

L'étude AREDS a évalué l'intérêt d'un cocktail de micronutriments à doses importantes au cours d'une étude d'intervention (*tableau I*) chez 3 557 patients de 55 à 80 ans pendant un suivi moyen de 6,3 ans. Le principal résultat présenté dans le rapport 8 de l'étude a été une diminution de 25 % du risque de progression de la maladie dans le groupe recevant à la fois du zinc et des an-

tioxydants chez les sujets présentant des drusen de taille intermédiaire ou des grands drusen (stade 3) ou une DMLA avancée au niveau du « premier œil » (stade 4) (le risque de progression des lésions est passé de 16 % à 12 % à 5 ans). Chez ces patients, le risque de baisse d'acuité était également diminué (diminution de 27 % du risque de perte de 15 lettres sur une échelle ETDRS). Les principales critiques de l'étude concernent l'absence de justification des doses, l'absence de Lutéine et de Zéaxanthine dans le cocktail de supplémentation (et probablement une diminution de l'absorption intestinale de ces composés qui a conduit à la diminution observée de leur taux plasmatiques chez les patients des groupes traités). Les effets secondaires potentiels chez les fumeurs ou les anciens fumeurs [5-9] ont incité les fabricants à leur proposer des cocktails vitaminiques dépourvus de  $\beta$ -carotène dès la publication du rapport 8. Aucune étude n'a pourtant démontré l'efficacité d'un cocktail AREDS sans  $\beta$ -carotène. Sur le plan de la conception statistique, on note que si l'AREDS a été réalisé sous une forme prospective, dans les conditions d'un essai clinique c'est a posteriori que des sous-groupes ont été repérés et isolés [10].

L'étude LAST, publiée dans une revue d'optométrie, a évalué l'intérêt d'apports de Lutéine à dose modérée au cours des formes atrophiques de la DMLA (*tableau I*) [11]. Il s'agissait d'une étude randomisée en double insu, avec placebo, réalisée sur 12 mois chez 90 patients. Dans le groupe « supplémenté » en Lutéine et dans le groupe supplémenté en Lutéine + Antioxydants, la densité optique du pigment maculaire a augmenté. L'acuité visuelle s'est améliorée de 5,4 lettres ETDRS dans le groupe Lutéine et de 3,5 lettres dans le groupe Lutéine et Antioxydants, et la sensibilité aux contrastes s'est également améliorée. Les auteurs rapportent une amélioration subjective nette des déformations et/ou des scotomes évaluées avec une grille d'Amsler dans le groupe Lutéine. Cette étude ne valide donc pas les antioxydants seuls. Des questionnaires concernant l'éblouissement montraient une

différence presque significative à 4 mois pour le groupe Lutéine et Antioxydants. Chez les patients ayant reçu le placebo, aucun changement significatif de ces paramètres n'a été observé. Le recul de l'étude LAST est court et les critères étudiés sont subjectifs pour la plupart, mais un certain nombre de paramètres ont été améliorés de façon significative au cours de l'étude ce qui en fait l'intérêt. Comme le font remarquer les auteurs, cette étude peut représenter un travail préliminaire à d'autres études comportant davantage de patients et un recul plus important.

La méta analyse publiée par Bjelakovic, reprend les données de 14 essais randomisés évaluant l'intérêt d'une supplémentation en vitamines antioxydantes (A, C, E,  $\beta$ -carotène, sélénium) pour la prévention de cancers digestifs (*tableau I*). Dans cette analyse, les antioxydants, administrés seuls ou en combinaison n'ont pas montré de résultat significatif sur la prévention des cancers digestifs et surtout, la mortalité des sujets a été augmentée dans le groupe traité. Cet effet délétère était déjà constaté dans 7 essais dont la qualité méthodologique était optimale alors que dans les essais de qualité méthodologique moindre, on n'observait pas de surcroît de mortalité dans les groupes traités. En revanche, les résultats globaux, pondérés par la méthode de méta-analyse montrent une surmortalité chez les sujets traités. Les auteurs rapportent, en tenant compte d'un risque de mortalité de 6,7 % dans le groupe placebo et d'un risque relatif de surmortalité de 1,06 % dans le groupe traité, qu'à chaque fois que 112 sujets sont traités, 1 décès supplémentaire dans le groupe traité est enregistré. Alors que le but de l'article est de réaliser

une méta-analyse des essais de prévention des cancers gastro-intestinaux, la plupart des essais inclus n'ont pas été fait dans ce but et l'analyse a été faite secondairement sur l'incidence de ces cancers. D'autre part, cette méta-analyse mélange des populations disparates et surtout des essais très différents en ce qui concerne l'administration de vitamines. Plusieurs études avaient par ailleurs déjà montré l'augmentation du risque de cancers chez les fumeurs lors de l'administration de fortes doses de  $\beta$ -carotène [7-9]. Toutefois, les essais comprenant du  $\beta$ -carotène chez les fumeurs n'ont pas été étudiés ici de façon séparée. Il reste que la publication de l'article dans une revue telle que le Lancet ne permet pas d'en ignorer les conclusions [12].

Dans l'étude de Miller, 135 967 participants issus de 19 essais cliniques au cours desquels de la vitamine E était administrée seule ou en association ont été analysés (*tableau I*). Cette étude a montré une relation significative au plan statistique entre le dosage de la vitamine E et la mortalité toutes causes confondues, avec un risque accru pour les doses supérieures à 150 UI par jour. On remarquera que les hautes doses (400 UI/j) concernaient souvent de petits échantillons comportant des patients avec des maladies chroniques. La généralisation des résultats aux adultes en bonne santé reste donc incertaine. De même, l'évaluation précise d'un seuil à partir duquel le risque augmente est difficile. Les auteurs concluent que les supplémentations à hautes doses de vitamine E (400 UI/j) peuvent augmenter la mortalité des sujets et devraient être évitées. Cette étude n'invalide pas l'intérêt de faibles doses, elle est d'ailleurs en accord avec les études prospectives qui ont

2

**Tableau I**

Principaux composants des cocktails utilisés dans les groupes traités.

	AJR	SU.VI.MAX.	L.A.S.T.	AREDS	Bjelakovic et al. (2004)	Miller et al. (2005)
Type d'étude		Intervention	Intervention	Intervention	Meta Analyse	Meta Analyse
Année de publication		2004	2004	2001	2004	2005
Effectif		13 017	90	3 557	170 525	135 967
Vitamine A	2 664 UI		2 500 UI		5 000-50 000 UI	
Vit C	60 mg	120 mg	1 500 mg	500 mg	120-2 000 mg	
$\beta$ -Carotène	4,8 mg	6 mg	27 mg	15 mg	15-50 mg	
Vit E	10 mg	30 mg	333 mg	268 mg	30-600 mg	11-1 333 mg
Zinc	15 mg	20 mg	25 mg	80 mg		
Sélénium	75	100 $\mu$ g	200 $\mu$ g		50-228 $\mu$ g	
Lutéine			10 mg			

Les Apports Journaliers Recommandés (ARJ) sont des valeurs réglementaires pour l'étiquetage alimentaire. Les Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) repris dans le texte et dont l'équivalent Américain est recommended daily allowances, sont du même ordre de grandeur que les AJR et sont établis à partir des données scientifiques et des habitudes alimentaires dans un objectif de santé publique.

montré un bénéfice à partir de 20 UI jusqu'à 100 UI/j [13-16]. Il faut rappeler qu'en Europe, d'après l'étude EPIC, environ 50 % des sujets auraient des apports inférieurs aux Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) et 25 % auraient des apports inférieurs à la moitié des ANC [17]. Enfin, à la dose de 100 mg/j, la vitamine E réduit l'oxydation des LDL qui est induite par la consommation d'acides gras oméga 3 à forte dose [18]. Ceci justifie d'accroître les apports en vitamine E lorsque les apports en oméga 3 sont augmentés ou tout au moins d'atteindre les apports conseillés.

L'étude SU.VI.MAX est un essai randomisé en double insu, réalisé sur 13 017 sujets volontaires présumés sains, évaluant l'impact d'une supplémentation en antioxydants à des doses accessibles par l'alimentation sur l'incidence des cardiopathies ischémiques, des cancers, et sur la mortalité (*tableau I*). Les apports supplémentaires utilisés correspondent à ceux des grands consommateurs de fruits et légumes. Cette étude n'a pas montré d'effet des antioxydants sur l'incidence des cardiopathies ischémiques. En revanche, une diminution de 31 % du risque de cancers et une diminution de 37 % du risque de décès étaient constatées chez les hommes ayant reçu les antioxydants. Cet effet n'a pas été observé chez les femmes et les auteurs montrent que le statut initial des femmes en antioxydants est meilleur que celui des hommes, ce qui diminue probablement l'effet de l'intervention, en dessous d'un seuil décelable par l'étude. Les conclusions pratiques des auteurs sont présentées sous la forme de recommandations nutritionnelles et non pas en faveur d'une supplémentation par comprimés, ce qui stricto sensu est une interprétation des résultats.

Les données de ces publications récentes ne remettent pas en cause la problématique du stress oxydant dans la pathogénie de la DMLA. Les méta-analyses de Bjelakovic et Miller sont bien sûr critiquables pour les raisons évoquées plus haut, mais elles nous incitent finalement à bien distinguer les doses pharmacologiques (alicaments) des doses nutritionnelles (compatibles avec les recommandations). Surtout, elles illustrent la possibilité d'effets secondaires lors de l'utilisation de doses 3 à 10 fois supérieures aux AJR pour le  $\beta$ -Carotène ou la vitamine C et jusqu'à 60 fois pour la vitamine E. Le débat entre les deux types d'apports n'est pas clos. L'absence d'effet secondaire, l'équilibre des apports plaident pour des doses nutritionnelles d'autant qu'en Europe des déficits dans une proportion importante de la population ont été mis en évidence. D'un autre côté, la démonstration d'une efficacité dans le rapport 8 de l'étude AREDS (avec les réserves émises par de nombreux auteurs) est un argument en faveur de doses pharmacologiques. Aucun effet secondaire important n'a été noté dans l'étude AREDS et au-delà du rapport 8 les patients sont toujours suivis, ce qui permettra peut-être dans l'avenir de mieux valider l'utilisation de suppléments à doses élevées. La notion d'équilibre entre les composants d'une supplémentation est certai-

nement une notion clef. Dans le cadre des doses nutritionnelles, cet équilibre est implicite. À l'inverse, les doses pharmacologiques ne mettent pas à l'abri d'une rupture de la balance des différents nutriments. Cette notion va probablement au-delà des anti-oxydants et du stress oxydatif. Par exemple, comme évoqué plus haut, il conviendrait probablement de vérifier l'intérêt d'une supplémentation nutritionnelle en vitamine E, proche des ANC, en cas d'apport en faible quantité d'acides gras oméga 3.

Pour conclure, à l'heure du principe de précaution, la mise en cause de l'innocuité de suppléments à doses pharmacologiques dans des analyses qui ont parfois été reprises dans la littérature grand public incite à la prudence, en particulier chez les sujets relativement jeunes. Parallèlement, la publication des résultats positifs de l'étude LAST ou de l'étude SU.VI.MAX. va aussi dans le sens de suppléments à des doses modérées, compatibles avec l'alimentation.

## RÉFÉRENCES

1. 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;119:1417-36.
2. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2004;364:1219-28.
3. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, J. AL, Guallar E. Meta-Analysis: High-Dosage Vitamin E Supplementation May Increase All-Cause Mortality. *Ann Intern Med*, 2005;142:60520-53.
4. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, et al. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med*, 2004;164:2335-42.
5. Virtamo J, Pietinen P, Huttunen JK, Korhonen P, Malila N, Virtanen MJ, et al. Incidence of cancer and mortality following alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation: a postintervention follow-up. *JAMA*, 2003;290:476-85.
6. Should ex-smokers avoid beta-carotene? *Johns Hopkins Med Lett Health After*, 50 2003;15:8.
7. Paolini M, Abdel-Rahman SZ, Sapone A, Pedulli GF, Perocco P, Cantelli-Forti G, et al. Beta-carotene: a cancer chemopreventive agent or a co-carcinogen? *Mutat Res*, 2003;543:195-200.
8. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *J Natl Cancer Inst*, 1996;88:1550-9.
9. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 1996;334:1150-5.
10. Desmettre T, Lecerf JM, Souied E. Nutrition et dégénérescence maculaire liée à l'âge. *J Fr Ophthalmol*, 2004;29:38-56.
11. Richer S, Stiles W, Statkute L, Pulido J, Frankowski J, Rudy D, 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;75:216-30.
12. Forman D, Altman D. Vitamins to prevent cancer: supplementary problems. *Lancet*, 2004;364:1193-4.

13. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet*, 1999;354:447-55.
14. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 2000;342:154-60.
15. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gafter U, Iaina A, *et al*. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2000;356:1213-8.
16. Salonen JT, Nyyssonen K, Salonen R, Lakka HM, Kaikkonen J, Porkkala-Sarataho E, *et al*. Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) study: a randomized trial of the effect of vitamins E and C on 3-year progression of carotid atherosclerosis. *J Intern Med*, 2000;248:377-86.
17. Schulze MB, Linseisen J, Kroke A, Boeing H. Macronutrient, vitamin, and mineral intakes in the EPIC-Germany cohorts. *Ann Nutr Metab*, 2001;45:181-9.
18. Wander RC, Du SH, Ketchum SO, Rowe KE. Effects of interaction of RRR-alpha-tocopheryl acetate and fish oil on low-density-lipoprotein oxidation in postmenopausal women with and without hormone-replacement therapy. *Am J Clin Nutr*, 1996;63:184-93.