

Réflexions

Ophthalmologiques

Tiré à part
du n°147

septembre
2011
Tome 16

LES RÉFLEXIONS DU G.E.M.O.

Micronutrition et DMLA : pourquoi et à quelles doses ?



THOMAS DESMETTRE et JEAN-MICHEL LECERF

POUR LE GROUPE G.E.M.O.

"Ce CR a été réalisé sous la seule responsabilité du coordinateur, des auteurs et du directeur de la publication qui sont garants de l'objectivité de cette publication."

Tiré à part réalisé avec le soutien du laboratoire **BAUSCH+LOMB**

Micronutrition et DMLA : pourquoi et à quelles doses ?

THOMAS DESMETTRE - Centre d'imagerie de laser et de réadaptation basse vision, Lambersart

JEAN-MICHEL LECERF - Service de Nutrition, Institut Pasteur, Lille

POUR LE GROUPE G.E.M.O.

L'augmentation progressive de l'incidence des formes évoluées de la DMLA est logiquement liée à la prévalence de la Maculopathie Liée à l'Age et au vieillissement de la population des pays occidentaux. L'avènement des nouveaux traitements des néovaisseaux choroïdiens tels que les anti-VEGF et les perspectives de traitement des formes atrophiques de la DMLA ne permettront pas à eux seuls de limiter l'augmentation prévisible du nombre des patients en état de cécité légale liées à la maladie. La prévention du passage des formes précoces vers les formes évoluées par les compléments en micronutrition fait donc partie de la prise en charge qui contribuera à limiter l'incidence des stades ultimes de la DMLA à l'avenir. Actuellement, de nombreuses publications concernant les trois types de micronutriments (antioxydants, caroténoïdes xanthophylles, oméga-3) montrent bien l'intérêt de la micronutrition pour aider à limiter l'émergence des formes sévères de DMLA.

Maculopathie Liée à l'âge

La Maculopathie Liée à l'Age (MLA), caractérisée par la présence de drusen séreux et ou de migrations pigmentaires, représente un stade précoce de la DMLA. La prévalence de la MLA a

bien été analysée dans la Beaver Dam Eye Study où l'on observait au moins un drusen séreux dans l'aire maculaire chez 95,5% des 4926 participants âgés de 43 à 86 ans, le taux augmentant de façon significative avec l'âge^[1]. La gène fonctionnelle associée à la MLA n'est représentée que par un besoin fréquent de davantage de lumière en vision de près, une relative photophobie et bien plus rarement des métamorphoses associées aux drusen séreux surtout lorsqu'ils sont confluents. La stabilité de ces métamorphoses est bien sûr l'élément qui permet de rassurer les patients.

La prévalence élevée de la MLA et son évolution avec l'âge est surtout préoccupante en raison du risque d'évolution vers un stade plus avancé tel qu'une atrophie géographique ou une néovascularisation choroïdienne.

Le rapport 17 de l'étude AREDS avait montré un lien étroit entre la présence de drusen, de migrations pigmentaires maculaires et la probabilité de développer une forme évoluée de DMLA. Les auteurs avaient ainsi proposé une échelle basée sur une quantification des drusen en 6 stades et une quantification des migrations pigmentaires en 5 stades^[2]. Cette échelle avec ses 9 stades de sévérité est précise mais probablement un peu difficile à utiliser au quotidien par un ophtalmologiste. Au contraire, l'échelle simplifiée présentée dans le rapport 18 vise à permettre au clinicien d'estimer le risque de passage d'une

Evaluation du score de risque de DMLA⁽³⁾

		Altération de l'épithélium pigmentaire		
		Aucun œil	1 œil	2 yeux
Drusen larges	Aucun œil	0	1	2
	1 œil	1	2	3
	2 yeux	2	3	4

Risque relatif de survenue de la DMLA à 5 ans⁽³⁾

Score 0-1 : 0.5 à 3%
Score 2 : 12%
Score 3 : 25%
Score 4 : 50%

Tableau 1 : Echelle simplifiée comportant 5 stades (0 à 4) de sévérité de la MLA. La présence de drusen ou de migration pigmentaire sur l'un des deux yeux représente un facteur. Les facteurs sont ajoutés pour le calcul d'un score corrélé au risque de développer une forme avancée de la DMLA (néovaisseaux ou atrophie étendue à la zone centrale) sur au moins un œil dans les 5 ans à venir

MLA à une DMLA, chez un patient, en fonction de l'aspect du fond d'œil observé en biomicroscopie ou sur des rétino-graphies couleurs^[3] (Tableau 1).

Les formes évoluées de la DMLA

La DMLA « avancée » est une cause majeure de baisse d'acuité visuelle chez les sujets âgés d'origine européenne. On estime qu'en Europe 3,35 millions de personnes présentent des lésions évolutives (atrophie géographique et

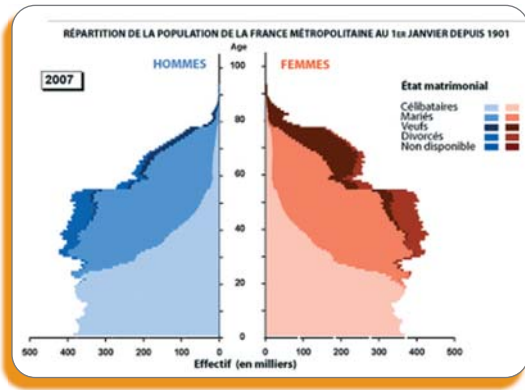


Figure 1 : Pyramide des âges 2007 en France d'après l'Insee (http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=ir-sd2006&page=irweb/sd2006/dd/html/p2007.htm)

néovascularisation choroïdienne) menaçant la vision. Aux Etats-Unis ce nombre est estimé à 1,75 million [4]. La prévalence de ces formes de DMLA augmente de façon importante avec le vieillissement de la population. L'incidence annuelle de la DMLA passe en effet de moins de 1% pour les moins de 60 ans à plus de 5% pour les personnes âgées de 80 ans et plus [5]. Cette notion fait craindre une augmentation importante du nombre des patients à prendre en charge avec le vieillissement progressif de la population de nos pays (Figure 1).

A l'aide d'un modèle de simulation à facteurs multiples, Rein et coll. ont montré qu'une augmentation de l'incidence de la maladie était attendue au cours des 40 prochaines années en raison du vieillissement de la population (de 9,1 millions à 17,8 millions pour les formes de début et de 620 000 à 1,6 million pour les formes évoluées de la maladie) [6]. Le modèle faisait intervenir une prise en charge des formes précoces par des compléments alimentaires conformes aux données du rapport 8 de l'AREDS [7]. Une étude un peu plus récente montre une certaine diminution de l'incidence de la DMLA aux USA, ce qui peut déjà refléter le rôle du traitement de certains facteurs de risque et le rôle des compléments micronutritionnels [8].

L'intérêt de la prévention

La publication en 2001 du rapport 8 de l'étude AREDS a ouvert une voie importante, celle de la prévention du passage des formes précoces vers les formes évoluées [7]. L'étude avait montré une réduction de 25% du risque de progression vers une DMLA avancée (atrophie géographique ou néovaisseaux choroïdiens) chez les patients atteints de MLA qui prenaient une formulation comportant de hautes doses de vitamines antioxydantes associées à du zinc. Depuis lors, de nombreuses études ont confirmé ces résultats. Les études sur l'intérêt des compléments en micronutrition en ophtalmologie correspondent à 3 volets : les vitamines anti-oxydantes, les caroténoïdes du pigment maculaire et les acides gras à longue chaîne de la famille des omega-3. Dans la méta-analyse de Rein les auteurs montrent que les traitements des formes avancées de la DMLA ne permettront pas de limiter l'augmentation des cécités légales liées à la maladie. Par contre ces traitements en association avec les compléments alimentaires permettraient de limiter l'évolution vers ce stade ultime (Figure 2) [6].

La micronutrition : Quelles doses ?

Les formulations de vitamines anti-oxydantes

Le rapport 8 de l'étude AREDS a confirmé le rôle du stress oxydatif dans la pathogénie de la DMLA. La vitamine E, La vitamine C et le zinc sont aujourd'hui 3 nutriments à effet anti-oxydant pour lesquels il a été montré que des apports élevés et réguliers avaient un effet protecteur vis-à-vis de la DMLA [7]. Par rapport à ce qui était observé dans le groupe placebo, une diminution de 25% de la

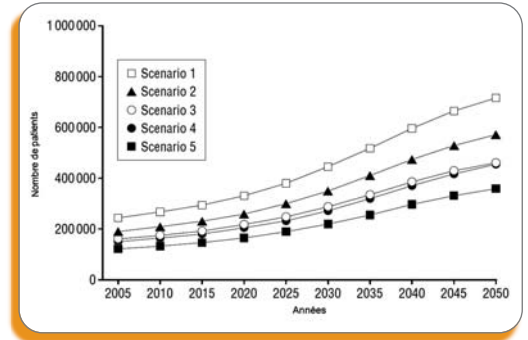


Figure 2 : Evolutions prévisibles du nombre de patients en cécité légale en rapport avec la DMLA suivant les traitements utilisés.

Scenario 1 : pas de traitement;

Scenario 2 : photocoagulation et PDT des néovaisseaux

Scenario 3 : complément en micronutrition pour la MLA et photocoagulation et/ou PDT des néovaisseaux

Scenario 4 : pas de complément en micronutrition, utilisation de la PDT et des anti-VEGF

Scenario 5 : compléments en micronutrition pour la MLA associés aux traitements du scénario 4 pour les néovaisseaux.

progression de la DMLA et une diminution de 19% du risque de perte d'acuité visuelle ont été montrées 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)

Lutéine, Zéaxantine et pigment maculaire

La lutéine et la zéaxanthine sont les composants du pigment maculaire. Le pigment maculaire a un rôle de filtre optique de la lumière incidente, en particulier sur les rayons bleus plus énergétiques ce qui protège les photo-

	AJR	DJM	AREDS 1
Vitamine C (mg)	80	180	500
Vitamine E (mg)	12	30	268 (400UI)
Vitamine A (µg)	800	800	
(mg de β-carotène après calcul)	4,8	4,8	15
Zinc (mg)	10	15	80
Cu (mg)	1	2	2

Tableau 2 : Apports Journaliers Recommandés (AJR), Doses Journalières Maximales (DJM) et Doses de l'étude AREDS.

récepteurs et l'épithélium pigmentaire sous-jacent. Les composants du pigment maculaire ont aussi un rôle anti-oxydant tissulaire indépendant des chaînes de détoxifications qui font intervenir les anti-oxydants circulants^[9,10].

Plusieurs études ont montré l'intérêt d'une supplémentation en lutéine et en zéaxanthine pour renforcer le pigment maculaire^[11,12,13]. Les doses journalières préconisées sont de 10mg de lutéine et 2mg de zéaxanthine.

▶▶▶▶

Acides gras polyinsaturés à longue chaîne de la famille des oméga-3

De nombreuses études épidémiologiques montrent qu'un apport plus élevé en acides gras oméga-3 à longue chaîne et/ou en poisson est associé à une diminution importante du risque d'apparition ou de progression de la DMLA^[14-17].

En France l'AFSSA a considéré que les études réalisées permettaient de modifier les apports nutritionnels conseillés (ANC), de considérer que le DHA est un acide gras essentiel et de recommander un apport de DHA + EPA de 500mg par jour, tout en évitant l'excès d'acides gras oméga-6.

▶▶▶▶

Multifactorialité

Un rapport récent de l'étude de Rotterdam vient encore renforcer ces notions en montrant l'intérêt des apports alimentaires de micronutriments chez les patients qui ont des facteurs génétiques prédisposant à la DMLA. Chez les porteurs de l'allèle Y402 du gène du facteur H du complément et/ou de l'allèle A69S du gène LOC387715, les micronutriments à haute dose permettraient de diminuer l'incidence de la Maculopathie Liée à l'Age^[18]

Conclusion

L'étiologie de la DMLA est complexe avec des facteurs génétiques et environnementaux qui contribuent à la pathogénie de la maladie. Actuellement les facteurs nutritionnels sont les seuls facteurs sur lesquels il est possible d'apporter une modification.

Depuis quelques années, la validation progressive de l'intérêt des micronutriments fait l'intérêt des conseils diététiques et des prescriptions de vitamines anti oxydantes, de lutéine et d'acides gras omega 3. Les études épidémiologiques qui sont citées plus haut montrent aussi l'enjeu de la prévention de la maladie en termes de santé publique. ■

RÉFÉRENCES

1. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99(6):933-43.
2. Davis MD, Gangnon RE, Lee LY, Hubbard LD, Klein BE, Klein R, et al. The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 17. *Arch Ophthalmol* 2005;123(11):1484-98.
3. Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, Lee LY, Chew EY, Lindblad AS, et al. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol* 2005;123(11):1570-4.
4. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122(4):564-72.
5. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Meuer SM, Huang GH. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. *Ophthalmology* 2002;109(10):1767-79.
6. Rein DB, Wittenborn JS, Zhang X, Honeycutt AA, Lesesne SB, Saaddine J. Forecasting age-related macular degeneration through the year 2050: the potential impact of new treatments. *Arch Ophthalmol* 2009;127(4):533-40.
7. 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(10):1417-36.
8. Klein R, Chou CF, Klein BE, Zhang X, Meuer SM, Saaddine JB. Prevalence of age-related macular degeneration in the US population. *Arch Ophthalmol* 2011;129(1):75-80.
9. Snodderly DM. Evidence for protection against age-related macular degeneration by carotenoids and antioxidant vitamins. *Am J Clin Nutr* 1995;62(6 Suppl):1448S-1461S.
10. SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, Ferris FL, 3rd, Gensler G, Lindblad AS, et al. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 22. *Arch Ophthalmol* 2007;125(9):1225-32.
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(4):216-30.
12. Stringham J, Hammond B. Macular pigment and visual performance under glare conditions. *Optom Vis Sci* 2008;85:82-88.
13. Triessmann M, Beatty S, Nolan J and al. Changes in macular pigment optical density and serum concentrations of its constituent carotenoids following supplemental lutein and zeaxanthin : The LUNA study. *Experimental Eye Research* 84 (2007) 718-728.
14. Chua B, Flood V, Rochtchina E, Wang JJ, Smith W, Mitchell P. Dietary fatty acids and the 5-year incidence of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2006;124(7):981-6.
15. Seddon JM, George S, Rosner B. Cigarette smoking, fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and associations with age-related macular degeneration: the US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol* 2006;124(7):995-1001.
16. SanGiovanni JP, Chew EY, Agron E, Clemons TE, Ferris FL, 3rd, Gensler G, et al. The relationship of dietary omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake with incident age-related macular degeneration: AREDS report no. 23. *Arch Ophthalmol* 2008;126(9):1274-9.
17. SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, Davis MD, Ferris FL, 3rd, Gensler GR, et al. The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 20. *Arch Ophthalmol* 2007;125(5):671-9.
18. Ho L, van Leeuwen R, Wittteman JC, van Duijn CM, Uitterlinden AG, Hofman A, et al. Reducing the Genetic Risk of Age-Related Macular Degeneration With Dietary Antioxidants, Zinc, and {omega}-3 Fatty Acids: The Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* 2011;129(6):758-66.



Le Groupe d'Experts en Micronutrition Oculaire regroupe les compétences d'ophtalmologistes, de nutritionnistes, de pharmaciens, d'épidémiologistes, de chercheurs et de diététiciens :
Dr Niyazi Acar, Dr Isabelle Aknin, Pr Alain Bron, Mme Michèle Cahuzac-Picaud, Dr Salomon-Yves Cohen,
Pr Catherine Creuzot-Garcher, Dr Cécile Delcourt, Dr Thomas Desmettre, Dr Jean-Michel Lecerf,
Dr Valérie Le Tien, Dr Marie-Bénédicte Rougier, Pr Eric Souied, Dr Marine Verlaguet et Dr Ana Bassols (Bausch+Lomb).

UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

53, rue de Turbigo - 75003 Paris
Tél. : 01 44 54 33 54
Fax : 01 44 54 33 59
E-mail : la@jbhsante.fr
Site : <http://www.jbhsante.fr>

Directeur de la publication :
Dr Jacques HALIMI
Secrétariat Général de rédaction :
Yaëlle ELBAZ
Maquette : Clémence KINDERF
Service commercial : Nathalie BOREL

Imprimerie : Gyss Imprimeur Obernai
ISSN : 1274-5243
Commission paritaire : 0112 T 81079
Dépôt légal : 3^{ème} trim. 2011

BAUSCH + LOMB

Millénaire II
416 rue Samuel Morse
BP 1174
34961 Montpellier Cedex 2