

J.-M. Lecerf
Service de nutrition,
Institut Pasteur de Lille.

Micronutriments : l'exemple de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

Micronutrients and Age-Related Macular Degeneration

Résumé

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une affection dont la prévalence est importante chez les sujets âgés et représente une cause majeure de malvoyance. C'est une affection multifactorielle, avec des facteurs non modifiables (âge, génétique...) et des facteurs modifiables, en particulier nutritionnels. Les caroténoïdes xanthophylles sont les éléments constitutifs du pigment maculaire et exercent un rôle de filtre de la lumière bleue et un rôle antioxydant. D'autres facteurs nutritionnels pourraient intervenir comme antioxydants : zinc, sélénium, vitamine E et vitamine C, ce qui a conduit à l'étude AREDS (*Age-related eye disease study*). Un index glycémique élevé augmente le stress oxydatif. Enfin, les acides gras polyinsaturés oméga-3 à longue chaîne exercent un effet protecteur. Les données disponibles sont présentées et discutées. Ce sont des pistes de prévention importantes illustrant le rôle des micronutriments.

Mots-clés : Dégénérescence maculaire liée à l'âge – caroténoïdes – lutéine – zéaxanthine – acides gras polyinsaturés oméga 3 – stress oxydatif.

Summary

Age-related macular degeneration is a growing burden disease with a high prevalence in elderly: it is the first cause of blindness in developed countries; it is a multifactorial disease with genetic and nutritional factors. Carotenoids, lutein, and zeaxanthin, are components of macular pigment and have a filter role for blue light and an antioxidant role. Other nutritional factors might play a role as antioxidant: zinc, selenium, vitamin E, vitamin C..., which leads to the Age-Related Eye Disease Study (A.R.E.D.S.). A high glycemic index increases oxidative stress. Long chain omega 3 polyunsaturated fatty acids have a protective effect. Available data are presented and discussed. These are new preventive issues which illustrates the micronutrients' roles.

Key-words: *Age-related macular degeneration – carotenoids – lutein – zeaxanthin – long chain omega 3 polyunsaturated fatty acids – oxidative stress.*

Introduction

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une affection dégénérative multifactorielle dans laquelle des facteurs génétiques non modifiables et des facteurs d'environnement en particulier nutritionnels sont impliqués. Son incidence (nouveaux cas) augmente du fait du vieillissement de la population, ce qui en fait la cause la plus fréquente de malvoyance dans le monde après 50 ans. Sa prévalence est donc très élevée. Elle atteint une personne sur trois après 75 ans et une personne sur deux après 80 ans.

En France, on estime qu'un million de personnes sont atteintes, dont plus de 600 000 atteintes par une forme sévère. Elle n'entraîne pas de cécité, mais une altération de la macula, zone centrale de la rétine impliquée dans la vision fine et la vision centrale.

On distingue une forme précoce ou Maculopathie liée à l'âge (MLA) et des formes avancées : la forme sèche ou atrophique à l'origine d'une atteinte évoluant lentement avec disparition progressive des photorécepteurs rétiens, et une forme humide succédant, dans 20 % des cas, à une forme sèche, plus

Correspondance :

Jean-Michel Lecerf
Service de nutrition
Institut Pasteur de Lille
B.P. 245
59019 Lille cedex
jean-michel.lecerf@pasteur-lille.fr

fréquente, d'évolution plus rapide, avec apparition de néovaisseaux, d'œdèmes et d'hémorragies rétinienues.

Les lésions initiales sont caractérisées par une accumulation de dépôts lipidiques (lipofuscine) – appelés drüsen – sur la rétine et par une atteinte de l'épithélium pigmentaire rétinien.

Le pigment maculaire joue en effet un rôle de filtre optique, protégeant la rétine des dommages oxydatifs liés à la lumière bleue. Ce pigment maculaire est constitué de caroténoïdes xanthophylles, lutéine et zéaxanthine.

Les facteurs de risque de DMLA non modifiables sont l'âge et des facteurs génétiques, tels que les personnes à peau claire, le phénotype E4 de l'apolipoprotéine E (apoE), le gène ABCR, le gène du complément CFH, le gène HTRA1. Il existe également des facteurs associés, tels que l'obésité et les dyslipidémies, et d'autre part des facteurs directement impliqués : tabac, exposition excessive à la lumière, chirurgie de la cataracte et facteurs nutritionnels.

Parmi ceux-ci, on distingue le rôle protecteur des caroténoïdes xanthophylles et des acides gras oméga-3 à longue chaîne, et le rôle délétère du stress oxydatif via des déficits en nutriments à effet antioxydant et une alimentation avec un index glycémique élevé [1]. Nous étudierons successivement le rôle de ces micronutriments et des facteurs nutritionnels impliqués dans la survenue et probablement dans la prévention de la DMLA.

Le rôle des caroténoïdes

Le terme lutea désigne le reflet correspondant à la zone d'accumulation du pigment jaune ou xanthophylle au centre d'une dépression fovéale rétinienne de 2 mm de diamètre, la macula désignant une zone élargie de 5 mm autour de la fovéola, très riche en photorécepteurs rétiniens, cônes et bâtonnets ; les trois composants du pigment maculaire sont des caroténoïdes xanthophylles, la lutéine (L), la zéaxanthine (Z), et son stéréo-isomère, en moindre proportion, la mésozéaxanthine (MZ).

De loin la plus forte concentration corporelle de L et Z se trouve dans la rétine,

avec une concentration croissante lorsque l'on se rapproche de la macula, le rapport L/Z augmentant du centre vers la périphérie, tandis que celui de L/MZ diminue. Lycopène et β -carotène sont présents en faible quantité et des caroténoïdes mineurs ont été identifiés dans la rétine. La rétine de la grenouille et de la caille ont, parmi les non primates, le profil de caroténoïdes le plus proche de celui des humains, (excepté l'absence de lycopène), ce qui en fait un excellent modèle de recherche. Une consommation élevée de canthaxanthine (colorant) peut conduire à une rétinopathie due à l'accumulation de cristaux de cette molécule dans la rétine. Quant à l'astaxanthine, elle n'a jamais été détectée dans l'œil humain. La MZ provient du métabolisme de la L, mais son rôle physiologique est moins connu. L et Z ne peuvent s'interconvertir, ce qui suggère qu'il est nécessaire d'avoir un apport des deux caroténoïdes, leur source étant exclusivement alimentaire puisqu'ils ne sont pas synthétisés. La densité du pigment maculaire est corrélée à la consommation de ces deux caroténoïdes et à leur concentration plasmatique ; des apports alimentaires élevés augmentent la densité du pigment maculaire, chez la caille et chez l'homme.

Plus de 600 caroténoïdes ont été identifiés dans la nature. Ce sont des pigments jaunes et rouges responsables de la couleur de certains végétaux ou d'animaux les ayant consommés (flamand rose, jaune d'œuf, saumon rose,...).

Dans de nombreux végétaux, cette couleur jaune-rouge est masquée par la chlorophylle et n'apparaît qu'à l'automne, lorsque celle-ci disparaît ! Cinquante à soixante caroténoïdes sont présents dans l'alimentation humaine, 30 sont identifiés dans le plasma et six sont majeurs : Lutéine, Zéaxanthine, lycopène, β -carotène, α -carotène, β -cryptoxanthine. Les trois premiers ne peuvent se convertir en vitamine A.

La L et la Z sont présentes dans les épinars, choux (chou vert, brocoli, chou de Bruxelles, chou chinois), laitue, persil, endives, fenouil, pois, carottes, feuille de céleri, maïs doux, pêche, orange, abricot, mangue, amarante, millet, et dans le jaune d'œuf en fonction de l'alimentation de la poule. Certaines micro-algues

en sont très riches. La tagète, ou œillet d'Inde, est une source majeure pour l'industrie pharmaceutique. Choux et épinars sont les aliments courants ayant les plus fortes teneurs. Les caroténoïdes sont absorbés avec les lipides alimentaires, de sorte qu'une malabsorption pathologique (mucoviscidose) ou iatrogène (phytostérols...) induit des taux de L et Z au niveau du plasma et du pigment maculaire bas ou très bas, avec une préservation paradoxale et inexpliquée de la fonction visuelle dans la mucoviscidose.

Les caroténoïdes sont transportés, comme les vitamines liposolubles, par les lipoprotéines. Les HDL sont les transporteurs majoritaires de la L (52 %) et de la Z (44 %), alors que les LDL ne transportent que 22 % de la L et Z : il n'y a pas de ce point de vue de différence entre témoins et sujets atteints de DMLA, ni à jeun, ni après supplémentation. Il existe en revanche une variabilité de la réponse plasmatique et tissulaire (pigment maculaire) lors d'un régime riche en L et Z, témoignant de bons et de mauvais répondeurs. Après prise de L et Z (sous forme d'aliments), il existe une augmentation des taux plasmatiques, puis une augmentation de la densité du pigment maculaire en 4 semaines, et enfin du tissu adipeux en 8 semaines, avec une plus forte corrélation chez l'homme que chez la femme entre ces paramètres.

La supplémentation à moyen terme (42 jours) de lutéine (4,1 mg et 20,5 mg/j) entraîne une augmentation respectivement de 3,5 et 10 fois des concentrations plasmatiques ; celle de zéaxanthine (1 et 10 mg/j) entraîne une augmentation de 4 et 20 fois respectivement des taux plasmatiques.

D'un point de vue épidémiologique, il existe une corrélation entre apports alimentaires en L et Z, concentrations plasmatiques et variations de la densité optique du pigment maculaire mesurée par Flicker (technique psychophysique).

La densité du pigment maculaire est plus élevée chez les hommes, tandis que les teneurs plasmatiques et tissulaires du tissu adipeux sont plus élevées chez les femmes, avec une bonne corrélation entre ces paramètres chez les hommes, mais pas chez les femmes.

Micronutriments

Caroténoïdes et DMLA

Plusieurs études épidémiologiques ont montré une relation inverse entre apports alimentaires en Z et L et risque de DMLA, qu'il s'agisse d'études cas-témoins sur les apports alimentaires [2-7] ou d'études prospectives avec les concentrations plasmatiques [8]. Dans l'étude de Seddon *et al.* [6], l'analyse a permis de montrer que la consommation de légumes verts à feuilles, et particulièrement d'épinards, était associée à une réduction du risque de DMLA. Une étude comparant la rétine *post-mortem* de sujets donneurs ayant une DMLA et de sujets donneurs sains a montré que les quantités de pigment maculaire étaient plus basses chez ceux ayant eu une DMLA.

D'autres études épidémiologiques prospectives n'ont pas montré de relation entre apports alimentaires et incidence de la DMLA, voire même une progression de la maladie a été observée. Cette dernière étude a été sévèrement critiquée sur le plan méthodologique, en particulier les apports en L et Z qui sont extrêmement bas (quintile médian : 0,7 à 0,9 mg/j ; quintile supérieur : 1,4 mg/j). De même, dans la *Blue Mountains eye study*, les apports médians en L et Z des sujets du plus haut quintile (> 1,5 mg/j) étaient nettement plus bas que les apports considérés comme protecteurs, qui se situent à 6 mg/j dans l'étude EDCC (*Eye disease case-control*) [4]. Dans l'étude américaine, les apports médians en L et Z étaient compris, pour les quintiles extrêmes, entre 1,5 et 6,6 mg/j.

Une des difficultés concernant une affection telle que la DMLA est liée à son caractère dégénératif, qui reflète plusieurs décennies d'altérations neuronales irréversibles. Certains auteurs accordent d'ailleurs beaucoup d'importance aux apports en L et Z dans le développement visuel très tôt dans la vie. Les mécanismes d'action de la L et de la Z sont doubles. L et Z agissent, en tant que composants essentiels du pigment maculaire, comme filtre vis-à-vis de la lumière bleue et comme antioxydants : ces deux effets se conjuguent pour protéger la rétine et l'épithélium rétinien pigmentaire des dommages oxydatifs liés à la lumière. Le stress oxydatif oculaire est dû à la fois à l'intensité de l'exposition

à la lumière et à l'intensité du métabolisme oxydatif rétinien. L'apparition de produits dérivés de l'oxydation de la L et de la Z dans la rétine est en accord avec cet effet. Chez des cailles exposées à la lumière, une supplémentation en Z diminue la mort cellulaire (apoptose) des photorécepteurs [8]. Cet effet protecteur de la L et de la Z vis-à-vis de l'apoptose des photorécepteurs a été également retrouvé sur des cellules rétinienne de rat en culture, avec un effet synergique du DHA (acide docosahexaénoïque) [9]. Plusieurs études d'intervention ont été réalisées. Falsini *et al.* [10] ont évalué l'influence d'une supplémentation de 15 mg de L chez des sujets ayant une maculopathie liée à l'âge et chez des sujets témoins. Ils ont mis en évidence une amélioration de l'électrorétinogramme (ERG) focal dans les deux groupes. Dans l'étude LAST (*Lutein antioxidant supplementation trial*), Richer *et al.* [11] ont supplémenté, en double insu, 59 patients ayant une DMLA avec 10 mg de L/placebo pendant 12 mois et ont montré des effets positifs sur la fonction visuelle, la sensibilité au contraste et l'acuité visuelle. Une étude a été menée par Parisi *et al.* [12], chez des sujets ayant une DMLA modérée, avec une supplémentation de 10 mg de L + 1 mg de Z pendant un an vs placebo, comparés à un groupe de sujets normaux à l'inclusion : une amélioration de l'ERG multifocal a été observée à 6 mois.

D'autres études d'intervention chez des sujets ayant une maculopathie liée à l'âge ont confirmé un bénéfice sur l'acuité visuelle à 15 mg/j sur 13 à 18 mois, mais une absence d'amélioration sur la sensibilité aux contrastes à 9 mois avec 6 mg/j, mais dans une étude avec un petit effectif. L'étude CARMA (*Carotenoids and co-antioxidants in age-related maculopathy*) [13], menée récemment, et dont les résultats sont en cours de publication par l'équipe de Chakravarthy, est une étude d'intervention comportant L et Z (6 mg et 0,3 mg) et plusieurs autres antioxydants (vitamine C : 75 mg, zinc : 10 mg, cuivre : 0,2 mg, vitamine E : 7,5 mg) vs placebo pendant 12 mois, chez des sujets à haut risque de progression de DMLA. La supplémentation a ralenti le déclin du pigment maculaire ainsi que l'acuité visuelle.

Le rôle des acides gras polyinsaturés (AGPI) n-3 à longue chaîne

Le rôle des lipides repose sur plusieurs types d'arguments.

Arguments expérimentaux et physiopathologiques

Plusieurs éléments sont en faveur d'un rôle majeur des lipides et de leur métabolisme dans cette pathologie rétinienne [14].

- Chez le rat, une alimentation hyperlipidique en présence d'un environnement lumineux induit la formation de dépôts lipidiques au niveau de l'épithélium pigmentaire, surtout chez l'animal âgé.
- Chez des modèles animaux, une alimentation hyperlipidique combinée à des variants humains des apolipoprotéines conduit à des lésions proches de celles observées dans la maculopathie liée à l'âge.
- La lutéine est transportée dans le sang par les lipoprotéines, en particulier par les HDL, et dans une moindre mesure par les VLDL et les LDL. Les HDL seraient son transporteur spécifique pour la rétine [15].
- Au cours de la DMLA, les drüsen séreux correspondent à des dépôts lipidiques sur la face interne de la membrane de Bruch adjacente à l'épithélium pigmentaire.
- L'allèle ε4 déterminant du phénotype de l'ApoE (E4 E3 / E2 E3 / E4 E4) est associé à une réduction très forte du risque de DMLA (4,8 fois plus faible).
- La rétine humaine est particulièrement riche en acides gras polyinsaturés oméga-3 à longue chaîne (AGPI ω3 LC) et en particulier en DHA, notamment au niveau des disques des segments externes des photorécepteurs qui sont en renouvellement lors du cycle visuel permanent. Un déficit en AGPI ω3 LC de quelques semaines chez l'animal réduit l'amplitude de l'onde b sur l'ERG et altère la fonction visuelle. Le DHA, en modifiant les propriétés biologiques des membranes et leur fluidité, permet les changements de conformation de la rhodopsine durant les processus conduisant à la transduction visuelle. *In vitro*, les photorécepteurs survivent plus longtemps en présence de DHA que

sans. Le DHA réduit considérablement le taux d'apoptose cellulaire des photorécepteurs *in vitro* par préservation de l'activité mitochondriale. Ce rôle trophique passerait par la capacité des cellules de l'épithélium pigmentaire à produire la neuroprotectine D₁, à partir du DHA.

Le DHA joue au niveau rétinien un rôle antioxydant et maintiendrait l'intégrité des membranes lipidiques vis-à-vis des espèces oxygénées radicalaires.

Le DHA exerce un effet antiangiogénique au niveau de la vascularisation rétinienne, ce qui pourrait s'opposer à la prolifération des néovaisseaux.

Enfin, le DHA augmente l'activité enzymatique de la lipase lysosomiale de l'épithélium pigmentaire, permettant d'hydrolyser les lipides et d'éviter leur accumulation au niveau de la membrane de Bruch.

Chez l'animal, l'augmentation de l'apport en DHA augmente le taux de DHA dans les segments externes des photorécepteurs rétiens et au niveau des terminaisons synaptiques.

Données épidémiologiques

Des études écologiques ont montré que dans des pays, tels que le Japon, où la consommation de poisson, source principale de DHA, est élevée, il existait une moindre prévalence de la DMLA jusqu'à récemment, avec des formes exsudatives sans drüsen ; de même, en Islande, pays gros consommateur de poisson gras des mers froides, les formes exsudatives avec drüsen sont rares et les formes atrophiques sont fréquentes. Or, la physiopathologie nous indique que les drüsen sont la résultante des premières

étapes de la maladie, dans lesquelles les lipides sont impliqués.

Plusieurs études épidémiologiques sur des individus [14, 16-30], et non plus sur des populations comme dans les études écologiques, ont confirmé le rôle des lipides, et en particulier celui des AGPI.

L'analyse des études épidémiologiques est en faveur d'une association défavorable avec l'apport en lipides totaux [19, 25, 26, 30], en acides gras saturés [16], en acides gras monoinsaturés (AGMI) [19, 23, 30] et avec les acides gras *trans* [19, 29, 30].

En ce qui concerne les acides gras polyinsaturés, il existe une association défavorable pour les AGPI oméga-6 totaux, l'acide linoléique et l'acide arachidonique dans quelques études [19, 20, 30] et une étude est négative pour l'acide α -linoléique [25].

Toutes les études qui ont analysé les AGPI ω 3 LC mettent en évidence une association favorable (diminution du risque lorsque l'apport est élevé) [14, 19-22, 24-26, 28-30]. Le bénéfice observé avec les oméga-3 à longue chaîne est observé pour des apports allant de 0,24 à 0,35 g/j dans la majorité des études, jusqu'à 1,16 g/j dans l'*EDCC study* [19] pour le 5^e quintile ou 1,48 g/j pour la dernière étude *Blue mountains eye study* [28] ou l'étude de Melbourne [29]. En ce qui concerne l'EPA (acide eicosapentanoïque, précurseur du DHA), il se situe aux alentours de 0,10 g/j et pour le DHA entre 0,13 et 0,41 g/j. Dans la dernière étude AREDS (*Age-related eye disease study*) sur la progression, le bénéfice est observé pour des apports d'EPA de 0,06 g/j, de DHA de 0,09 g/j et d'EPA + DHA de 0,16 g/j, ce qui correspond à des apports tout à fait

compatibles avec les Apports nutritionnels conseillés (ANC). Trois études [19, 20, 28] ont montré que le bénéfice lié aux AGPI ω -3 n'était observé que lorsque l'apport en acide linoléique est « bas » ($\leq 11,79$ g/j) ou très bas ($\leq 5,5$ g/j et 6,2 g/j). La majorité des études a montré une association favorable entre consommation de poisson, de poisson gras (notamment), et DMLA [18-21, 24-28, 30]. Trois études [19, 28, 30] ont montré une association inverse entre consommation de poisson et progression de la DMLA lorsque l'apport en acide linoléique est très bas ($\leq 4,9$ g/j ou $\leq 5,5$ g/j et 6,9 g/j), disparaissant lorsque l'apport est $\geq 5,6$ g/j ce qui suggère que le poisson ou les AGPI ω 3 LC ne seraient plus protecteurs lorsque l'apport en acide linoléique est élevé.

Deux études ont montré une association favorable avec la consommation de noix [28, 30], une autre avec l'huile d'olive [29], ce qui semble contradictoire avec les résultats concernant les AGMI, mais suggère un rôle de l'insaponifiable de l'huile d'olive ou l'existence d'un facteur confondant.

Une méta-analyse avec neuf études retenues, montre qu'un apport élevé en AGPI ω 3 est associé à une réduction de 30 % du risque de DMLA tardive (OR = 0,62 [IC 95 % : 0,48-0,82]) et que la consommation de poisson au moins deux fois par semaine est associée à la fois à une réduction du risque de DMLA précoce (OR = 0,76 [IC 95 % : 0,64-0,90]) et tardive (OR = 0,67 [IC 95 % : 0,53-0,87]).

Au total, les données épidémiologiques suggèrent un effet favorable d'un apport élevé en AGPI ω 3 LC et de poisson, qui pourrait disparaître lorsque l'apport en acide linoléique est élevé. Mais en l'absence d'études d'intervention, il est difficile aujourd'hui d'affirmer définitivement une relation de cause à effet et un rôle protecteur des AGPI ω 3 LC, bien que la cohérence de l'ensemble des données mécanistiques et épidémiologiques soit en faveur d'une très forte plausibilité de la causalité de ce lien.

Autres facteurs nutritionnels

Plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence une relation inverse entre

Les points essentiels

- Des facteurs nutritionnels jouent un rôle majeur dans la survenue de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et probablement dans sa prévention, voire dans son traitement.
- Certains caroténoïdes, la lutéine et la zéaxanthine sont constitutifs du pigment maculaire. Les études épidémiologiques et les études de supplémentation confirment l'intérêt de ces deux caroténoïdes.
- Les acides gras polyinsaturés n-3 à longue chaîne sont des éléments constitutifs des disques des segments externes des photorécepteurs rétiens. Toutes les données sont en faveur de leur rôle dans la prévention de la DMLA.
- Plusieurs micronutriments à effet antioxydant sont également susceptibles d'exercer un effet protecteur.

Micronutriments

concentrations plasmatiques en caroténoïdes, vitamine E, vitamine C, pouvoir antioxydant du sérum et survenue d'une DMLA [4]. L'étude de Rotterdam a montré, chez des sujets de plus de 55 ans, que des apports élevés en β -carotène, vitamines C et E, et zinc étaient associés à une réduction du risque de DMLA [31]. Cependant, ni l'étude de Seddon *et al.* [6], ni l'étude AREDS [7], n'ont confirmé de relation avec les apports en vitamines A, C et E. Une étude a montré une relation inverse entre âge et apport en Z, tabac et apport en vitamine C, suggérant des interactions avec les facteurs de risque. D'autres arguments sont en faveur du rôle de certains micronutriments. Chez des donneurs porteurs d'une DMLA, les teneurs en zinc et en cuivre de l'épithélium pigmentaire rétinien sont plus basses que chez des sujets exempts de DMLA. Le sélénium pourrait également jouer un rôle, via son rôle comme cofacteur de la glutathion-peroxydase, enzyme capable de réduire les peroxydes lipidiques. Une étude clinique avec une supplémentation en sélénium a montré une amélioration des scores d'acuité visuelle et de vision des contrastes. Un petit essai avec une supplémentation en zinc a objectivé une réduction significative de l'altération de l'acuité visuelle dans le groupe traité. Ces données, associées à celles suggérant que le stress oxydatif et les lésions oxydatives de la rétine pourraient être impliqués dans la pathogénie de la DMLA, ont conduit à la réalisation de plusieurs essais d'intervention avec plusieurs micronutriments ayant *a priori* un effet antioxydant ou antiradicalaire. L'essai AREDS [32] est la plus importante étude avec 3 557 patients enrôlés. Elle comportait une association de vitamine C (500 mg), vitamine E (400 UI ou 268 mg), β -carotène (15 mg), zinc (80 mg) et cuivre (2 mg). Sa conception avait précédé les études relatives à la L et Z et aux oméga-3, d'autant qu'il n'existait pas de complément alimentaire de L et Z à l'époque. Cette étude a montré une diminution de 25 % du risque de progression de la maladie à 5 ans dans le groupe recevant à la fois du zinc et des antioxydants, chez les sujets atteints d'un stade 3 (drusen de grande taille ou de taille intermédiaire) et de stade 4 (DMLA avancée au premier œil). Une revue *Cochrane* de 2006 [33],

de huit essais d'intervention pertinents, confirme le bénéfice des antioxydants, avec un bénéfice essentiellement « tiré » par l'essai AREDS. Une autre méta-analyse, menée en 2007, associant huit études prospectives et trois essais d'intervention randomisés n'avait pas montré de bénéfice [34]. Mais cette méta-analyse n'incluait pas AREDS, et confond, dans son analyse, études prospectives et études d'intervention.

D'autres données sont en faveur du rôle du stress oxydatif, en particulier le rôle du tabac, mais également le rôle de l'index glycémique. On sait en effet qu'un index glycémique élevé génère un stress oxydatif [35]. Quatre études épidémiologiques, dans le sous-groupe Boston de l'étude des infirmières [36], dans l'étude

AREDS [37, 38] et dans l'étude des *Blue Mountains* [39] ont montré qu'une alimentation avec un index glycémique bas est associée à une diminution du risque de DMLA ou de progression de la DMLA. D'autres facteurs nutritionnels ont été étudiés. La consommation modérée d'alcool serait protectrice, tandis qu'une consommation élevée (≥ 4 verres/jour) est associée à un risque accru d'atrophie rétinienne. La consommation élevée de viande rouge est associée à un risque accru de DMLA.

Enfin, le rôle de l'obésité semble important via son impact sur l'inflammation de bas grade, qui semble également un facteur étiopathogénique dans la maculopathie liée à l'âge [40]. L'homocystéinémie, les folates plasmatiques, la vitamine B12

Conclusion

De très nombreux travaux montrent le rôle de la nutrition et de plusieurs micronutriments dans la survenue ou la progression de la DMLA. Les caroténoïdes xanthophylles et les acides gras oméga-3 à longue chaîne sont très fortement impliqués. Il manque cependant encore des études d'intervention avec les AGPI n- ω 3 LC, celles-ci sont en cours. Les études avec la L et la Z sont encore insuffisantes, bien que le rôle de l'augmentation du pigment maculaire soit établi ; il se pose également la question des sujets non répondeurs.

Une nouvelle étude AREDS est en cours avec un *design* complexe incluant les caroténoïdes L et Z et les AGPI n- ω 3 LC. L'étude AREDS princeps a confirmé l'intérêt d'une supplémentation en cinq micronutriments à effet antioxydant, mais cette étude ne permet pas d'identifier les micronutriments en cause ; d'autre part, les doses de micronutriments utilisées sont très supérieures aux apports nutritionnels conseillés ; depuis cette étude, les effets indésirables du β -carotène à forte dose ont été établis et sa présence n'est pas souhaitable. Il manque également des données concernant une supplémentation à dose nutritionnelle chez des sujets à risque de DMLA et/ou chez des sujets ayant un statut nutritionnel déficitaire.

On ignore également le seuil individuel pour lequel un apport insuffisant en L et en Z est défavorable. Dans la population française, les apports moyens de L + Z sont de 0,56 mg/j (2,5^e percentile) à 4,5 mg/j (98,5^e percentile), alors que les études épidémiologiques suggèrent un risque en dessous de 6 mg/j, et les études d'intervention un bénéfice au-delà de 10 mg/j : mais ces études n'ont pas porté sur des sujets ayant un statut déficitaire ou une diminution du pigment maculaire.

Enfin, il existe vraisemblablement de nombreuses interactions, dont l'interaction synergique AGPI n- ω 3 LC et caroténoïdes [9, 15].

La question enfin est de savoir si seuls des compléments alimentaires peuvent permettre d'accéder à des apports nutritionnels satisfaisants pour la nutrition, ou si des apports alimentaires peuvent permettre d'y parvenir. L'œuf fonctionnel multi-enrichi est un bon candidat pour cela, dans la mesure où il représente une bonne source de micronutriments candidats et où il peut être facilement enrichi en L et en Z et en AGPI n- ω 3 LC [43]. Des études avec des œufs enrichis à partir d'une alimentation à base de micro-algues spécifiques sont en cours.

ne seraient pas associés à la maculopathie liée à l'âge [41]. Enfin, certaines données suggèrent que certains phyto-microconstituants (anthocyanes de fruits rouges, resvératrol, epigallocatechines, extraits de *Ginkgo Biloba*) pourraient jouer un rôle dans cette affection oculaire [42].

Conflits d'intérêt

L'auteur est membre du groupe d'experts en micronutrition oculaire et travaille avec le laboratoire Bausch et Lomb.

Références

- [1] Desmetre T, Lecerf JM, Souied EH. Nutrition et dégénérescence maculaire liée à l'âge. *J Fr Ophthalmol* 2004;27:3S38-3S56.
- [2] Mares-Perlman JA, Fisher AI, Klein R, et al. Lutein and zeaxanthin in the diet and serum and their relation to age-related maculopathy in the third national health and nutrition examination survey. *Am J Epidemiol* 2001;153:424-32.
- [3] Snellen EL, Verbeek AL, Van Den Hoggen GW, et al. Neovascular age-related macular degeneration and its relationship to antioxidant intake. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80:368-71.
- [4] Eye Disease Case-Control Study Group. Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1993;111:104-9.
- [5] Moeller SM, Parekh N, Tinker L, et al; CAREDS Research Study Group. Associations between intermediate age-related macular degeneration and lutein and zeaxanthin in the Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study (CAREDS): ancillary study of the Women's Health Initiative. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1151-62.
- [6] Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, et al; Eye Disease Case-Control Study Group. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. *JAMA* 1994;272:1413-20 [Erratum in: *JAMA* 2005;273:622].
- [7] AREDS Report No 22. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1225-32.
- [8] Delcourt C, Carrière I, Delage M, et al; 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.
- [9] Chucuir AJ, Rotstein NP, Sangiovanni JP, et al. Lutein and zeaxanthin protect photoreceptors from apoptosis induced by oxidative stress: relation with docosahexaenoic acid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:5168-77.
- [10] Falsini B, Piccardi M, Iarossi G, et al. Influence of short-term antioxidant supplementation on macular function in age-related maculopathy: pilot study including electrophysiologic assessment. *Ophthalmology* 2003;110:51-60; discussion: 61.
- [11] 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;75:216-30.
- [12] Parisi V, Tedeschi M, Gallinaro G, et al. Carotenoids and antioxidants in age-related maculopathy Italian study: multifocal electroretinogram modifications after 1 year. *Ophthalmology* 2008;115:324-33.e2.
- [13] Neelam K, Hogg RE, Stevenson MR, et al. Carotenoids and co-antioxidants in age-related maculopathy: design and methods. *Ophthalmic Epidemiol* 2008;15:389-401.
- [14] SanGiovanni JP, Agrón E, Clemons TE, Chew EY. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake inversely associated with 12-year progression to advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2009;127:110-2.
- [15] Johnson EJ, Chung HY, Caldarella SM, Snodderly DM. The influence of supplemental lutein and docosahexaenoic acid on serum, lipoproteins, and macular pigmentation. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1521-9.
- [16] Mares-Perlman JA, Brady WE, Klein R, et al. Dietary fat and age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1995;113:743-8.
- [17] Heuberger RA, Mares-Perlman JA, Klein R, et al. Relationship of dietary fat to age-related maculopathy in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1833-8.
- [18] Delcourt C, Carrière I, Cristol JP, et al. Dietary fat and the risk of age-related maculopathy: the POLANUT study. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:1341-4.
- [19] Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, et al. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1191-9.
- [20] 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;124:995-1001.
- [21] Age-Related Eye Disease Study Research Group. The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control study. *Arch Ophthalmol* 2007;125:671-9.
- [22] Souied EH, Leveziel N, Delcourt C, et al. Lipid profile. High HDL and low PUFAs levels in exudative AMD patients. Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) – Summer Eye Research Conference (SERC) 2006.
- [23] Smith W, Mitchell P, Leeder SR. Dietary fat and fish intake and age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2000;118:401-4.
- [24] Augood C, Chakravarthy U, Young I, et al. Oily fish consumption, dietary docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid intakes, and associations with neovascular age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2008;88:398-406.
- [25] Cho E, Hung S, Willett WC, et al. Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2001;73:209-18.
- [26] Chua B, Flood V, Rohtchina E, et al. Dietary fatty acids and the 5-year incidence of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2006;124:981-6.
- [27] Arnarsson A, Sverrisson T, Stefánsson E, et al. Risk factors for five-year incident age-related macular degeneration: the Reykjavik Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2006;142:419-28.
- [28] Tan JSL, Wang FF, 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.
- [29] Chong EWT, Robman LD, Simpson JA, et al. Fat consumption and its association with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2009;127:674-80.
- [30] Seddon JM, Cote J, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration. Association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts, and fish intake. *Arch Ophthalmol* 2003;111:1728-37.
- [31] Van Leeuwen R, Boekhoorn S, Vingerling JR, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *JAMA* 2005;294:3101-7.
- [32] Age-Related Eye Disease Study Research Group. 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.
- [33] Evans JR. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD000254.
- [34] Chong EWT, Wong TY, Kreis AJ, et al. Dietary antioxidants and primary prevention of age-related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;335:755.
- [35] Hu Y, Block G, Norkus EP, et al. Relations of glycemic index and glycemic load with plasma oxidative stress markers. *Am J Clin Nutr* 2006;84:706; quiz 256-7.
- [36] Chiu CJ, Hubbard LD, Armstrong J, et al. Dietary glycemic index and carbohydrate in relation to early age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2006;83:880-6.
- [37] Chiu CJ, Milton RC, Klein R, et al. Dietary carbohydrate and the progression of age-related macular degeneration: a prospective study from the Age-Related Eye Disease Study. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1210-8.
- [38] Chiu CJ, Milton RC, Gensler G, Taylor A. Association between dietary glycemic index and age-related macular degeneration in nondiabetic participants in the Age-Related Eye Disease Study. *Am J Clin Nutr* 2007;86:180-8.
- [39] Kaushik S, Wang JJ, Flood V, et al. Dietary glycemic index and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1104-10.
- [40] Johnson EJ. Obesity, lutein metabolism, and age-related macular degeneration: a web of connections. *Nutr Rev* 2005;63:9-15.
- [41] Heuberger RA, Fisher AI, Jacques PF, et al. Relation of blood homocysteine and its nutritional determinants to age-related maculopathy in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr* 2002;76:897-902.
- [42] Rhone M, Basu A. Phytochemicals and age-related eye diseases. *Nutr Rev* 2008;66:465-72.
- [43] Lecerf JM. L'enrichissement alimentaire : l'exemple de l'œuf. *Médecine des maladies Métaboliques* 2008;2:368-72.