

QUELQUES NOTIONS SUR L'INNOCUITÉ ET LA TOXICITÉ ÉVENTUELLES DES SUPPLÉMENTATIONS EN MICRONUTRIMENTS ANTIOXYDANTS

DESMETTRE T. , LECERF J.M.***

RÉSUMÉ

Le rapport 8 de l'étude Age Related Eye Disease Study (AREDS) a montré l'intérêt d'un cocktail de micronutriments antioxydants à haute dose dans les formes intermédiaires et les formes graves unilatérales de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA). Cette utilisation de doses supranutritionnelles dans le but d'obtenir un effet thérapeutique correspond au concept d' "Alicament" qui peut s'opposer au concept de doses nutritionnelles. Bien que l'étude AREDS ait été réalisée dans des conditions rigoureuses, l'évolution des connaissances en micronutrition depuis sa conception a incité à certaines critiques à la fois sur les doses des micronutriments utilisées et sur la composition du cocktail. Par exemple plusieurs auteurs ont fait remarquer que le bêta-carotène utilisé à 3 fois les apports recommandés pouvait avoir des effets néfastes, surtout chez les fumeurs ou anciens fumeurs. D'autres auteurs ont fait remarquer que la vitamine E, administrée à des doses correspondant à 40 à 60 fois les doses recommandées, pouvait être associée à un risque léthal. Nous développons ici les notions sur la sécurité et l'innocuité des compléments alimentaires à dose nutritionnelle ou à dose d'aliment.

.....

* Centre d'Imagerie, Laser, et Réadaptation Basse Vision, Lambersart
Pavillon Vancostenobel, UPRES 2689, INSERM
IFR 114, CHU, Lille

Service d'Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, Paris

** Service de nutrition, Institut Pasteur, Lille

ABSTRACT

Some concepts on possible harmlessness and/or toxicity of the antioxidant micronutriments

Report # 8 of the Age Related Eye Disease Study (AREDS) showed the interest of a cocktail of antioxidant micronutrients for the uni- or bilateral intermediate forms and the unilateral evolved forms of Age related Macular Degeneration. This use of supranutritional amounts aiming at obtaining a therapeutic effect corresponds to the concept of "nutraceuticals" which can be opposed to the concept of nutritional amounts. Although the AREDS was carried out under strict conditions, the evolution of knowledge in micronutrition since its design has led to some criticism of both the amounts of the micronutrients and the composition of the formulation. For example several authors pointed out that beta-carotene used at 3 fold the daily recommendations could have harmful effects, especially among smokers or former smokers. Other authors pointed out that vitamin E, at amounts corresponding to 40 to 60 fold the amounts recommended could be correlated with a lethal risk. We develop here some notions about safety and/or harmlessness of the antioxidant micronutrients.

MOTS-CLÉS

Dégénérescence maculaire liée à l'âge,
Nutrition, Rétine, Epidémiologie

KEY WORDS

Age related macular degeneration, Nutrition,
Retina, Epidemiology

INTRODUCTION

Le rapport 8 de l'étude AREDS a bien montré l'implication du stress oxydatif (SO) dans la pathogénie de la DMLA. D'autres études ont d'ailleurs également montré l'implication du SO dans d'autres pathologies oculaires telles que la cataracte, le glaucome et certains syndromes secs (7,16). La lutte contre le SO implique dans un premier temps des mesures simples telles que limiter ou éviter le tabagisme, limiter l'exposition à la lumière solaire. Par ailleurs les carences en micronutriments antioxydants sont également un facteur de SO et combler ces carences par un meilleur équilibre alimentaire ou par des suppléments en micronutriments à dose dites nutritionnelles (dans le cadre des doses recommandées) est donc également une mesure d'évidence de lutte contre le SO (5).

Plusieurs études concernant l'administration de micronutriments antioxydants avaient en effet eu des résultats mitigés. Le rapport 8 de l'étude AREDS a par contre montré l'intérêt d'un cocktail de micronutriments antioxydants à haute dose dans les formes intermédiaires et les formes graves unilatérales de la DMLA. Cette utilisation de doses supranutritionnelles dans le but d'obtenir un effet thérapeutique correspond au concept d' "Alicament" qui peut s'opposer au concept de doses nutritionnelles (6). Bien que l'étude AREDS ait été réalisée dans des conditions rigoureuses, l'évolution des connaissances en micronutrition depuis sa conception a incité à certaines critiques à la fois sur les doses des micronutriments utilisées et sur la composition du cocktail. Par exemple plusieurs auteurs ont fait remarquer que le bêta-carotène utilisé à 3 fois les AJR (Apports Journaliers Recommandés) pouvait avoir des effets néfastes, surtout chez les fumeurs ou anciens fumeurs (2,11). D'autres auteurs ont fait remarquer que la vitamine E, administrée à des doses correspondant à 40 à 60 fois les AJR pouvaient être associée à un risque léthal (9). Enfin, il a été suggéré que le bêta-carotène utilisé dans l'étude AREDS aurait avantageusement pu être remplacé par de la Lutéine et de la Zéaxanthine.

Les notions correspondant à l'efficacité du cocktail AREDS sont développées dans un autre ar-

ticle correspondant à ce symposium sur la micronutrition, de même que les notions récentes sur l'intérêt de la Lutéine et de la Zéaxanthine pour lutter contre le stress oxydatif induit par l'exposition lumineuse. Nous développons ici les notions sur la sécurité et l'innocuité des compléments alimentaires à dose nutritionnelle ou à dose d'aliment.

NOTIONS SUR L'INNOCUITÉ ET LA SÉCURITÉ DES MICRONUTRIMENTS

L'analyse des notions sur l'innocuité des compléments alimentaires n'est pas particulièrement facile. En effet les patients atteints de DMLA et inclus dans les études sont par définition âgés, parfois en état général précaire. Ainsi la présence d'une forme évoluée de DMLA a été corrélée à un taux de mortalité cardiovasculaire accru. La présence d'une baisse d'acuité visuelle a été associée à une augmentation de la mortalité toutes causes confondues (15). Il est évidemment difficile de déterminer si la surmortalité associée à la DMLA est "simple" liée à l'âge et/ou à la baisse de vision ou reflète plutôt un stress oxydatif général qui retentit à la fois sur l'œil et sur le système cardiovasculaire. Dans certains cas la présence d'une cataracte est un élément qui peut orienter vers un SO général.

On peut rappeler ici que les Apports Journaliers Recommandés (AJR) sont des valeurs établies comme référence pour la législation européenne et l'industrie. Ces valeurs sont un peu décalées par rapport aux données scientifiques et ne tiennent par exemple pas compte du sexe. Les Apports Nutritionnels Conseillés pour la population française (ANC) sont des repères établis à partir des données scientifiques (cliniques, expérimentales et épidémiologiques) et des habitudes alimentaires dans un objectif de santé publique. Ce sont des données qui sont donc évolutives et proches des recommandations américaines, les RDA (Recommended Dietary Allowances). Les RDA varient par exemple en fonction de l'âge, du sexe, d'une éventuelle grossesse.

NOTIONS APPORTÉES PAR L'ÉTUDE AREDS

Le suivi des patients inclus dans l'étude AREDS apporte des éléments sur l'éventuelle innocuité ou toxicité des doses supranutritionnelles de micronutriments antioxydants. Pendant le suivi de 6,5 ans, 507 patients enrôlés dans l'étude sont décédés (soit 11% des 4753 patients). Ces 507 patients faisaient partie de l'un ou l'autre des 4 groupes (placebo, zinc seul, antioxydants+zinc, antioxydants seuls). Dans le groupe des 887 patients qui recevaient {antioxydants+Zn} (i.e. la formulation AREDS) 97 sont décédés (10,9%). Dans le groupe des 903 patients qui recevaient le placebo 117 sont décédés (13,0%). Ainsi dans cette étude les résultats ne montrent aucune sur-mortalité liée aux suppléments micronutritionnels. En outre, le groupe recevant du Zinc avait un taux de mortalité significativement inférieur aux autres groupes RR = 0.73 (95% CI 0.6 - 0.89) (4). Les effets secondaires décrits au cours de l'étude restaient peu importants, surtout représentés par des épisodes génitaux-urinaires (1).

Concernant l'étude des décès au cours de l'étude AREDS, comme cela a été rapporté dans d'autres études, l'aggravation de la DMLA était associée à une augmentation du risque de décès, toutes causes confondues. La présence d'une DMLA évoluée au niveau d'un œil était ainsi associée à une augmentation du risque relatif de mortalité par rapport aux patients ne présentant que quelques drusen (RR = 1.41 (IC à 95%: 1.06 - 1.86)). La présence d'une DMLA évoluée était associée à une surmortalité par pathologie cardiovasculaire avec un risque relatif RR = 1.87 (IC à 95% 1.13 - 3.08) par rapport aux formes précoces et intermédiaires. Enfin la notion d'une acuité visuelle inférieure à 5/10 était également associée à une surmortalité avec un risque relatif RR = 1.34 (IC à 95% 1.10 - 1.64).

De façon intéressante, la présence d'une cataracte était aussi associée à un risque relatif de surmortalité (RR 1.43 (95% CI 1.14 - 1.79)). La chirurgie de la cataracte était également associée à une surmortalité avec un risque relatif RR = 1.51 (IC à 95% 1.13 - 2.01). Comme exposé plus haut, cette augmentation de ris-

Tableau I: Doses supra-nutritionnelles de l'étude AREDS comparées aux AJR (apports journaliers recommandés)

	Dose reçue par le groupe traité de l'étude AREDS	Facteur de multiplication par rapport aux AJR
Bêta-carotène	15 mg	3
Vit C	500 mg	4.16
Vit E	400 UI	40
Zinc	80	5.3
Cuivre	2	1

que relatif peut refléter un état de stress oxydatif général.

VITAMINE E, MÉTA-ANALYSE DE MILLER

Une méta-analyse publiée par Miller (9) a récemment repris les résultats provenant de 19 études regroupant 135 967 participants comportant une supplémentation en vitamine E. Parmi ces 19 études les auteurs ont séparé celles qui comportaient des doses "faibles", inférieures à 400 UI de vitamine E de celles qui comportaient des doses "élevées", supérieures à 400 UI. Le groupe des études à doses élevées comportait 3 études: l'AREDS, l'étude HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) et l'étude PPS (*Polyp Prevention Study*). Les résultats de cette méta-analyse montrent une augmentation de la mortalité chez les patients recevant de la vitamine E, en particulier à dose élevée.

Les auteurs de l'article font remarquer que les doses supérieures à 400 UI/J concernaient souvent de petits échantillons de patients présentant des maladies chroniques et qu'il était peut être difficile de faire une généralisation des résultats aux adultes en bonne santé. De même, l'évaluation précise d'un seuil à partir duquel le risque augmente est difficile. Les auteurs concluent cependant que les supplémentations à hautes doses de vitamine E (400 UI/J) peuvent augmenter la mortalité des sujets et devraient être évitées.

Par contre E. Chew a montré que dans le cadre de l'étude AREDS (analysée seule et en pre-

nant en compte les patients recevant le cocktail multivitaminique) le risque de mortalité était moindre chez les patients supplémentés (et recevant donc de la vitamine E) (Tableau II) (3). Les mêmes auteurs (impliqués dans l'étude AREDS) ont aussi fait remarquer que le modèle statistique utilisé par l'équipe de Miller comportait une estimation du risque en fonction de la dose. Cette estimation peut en elle-même prêter à discussion, le modèle pouvant surestimer ou sous-estimer le risque d'effet secondaire de la vitamine E (3).

En définitive, il reste un peu paradoxal que l'étude AREDS ne montre pas de surmortalité liée au cocktail comportant des doses de 40 à 60 fois les apports recommandés alors que les données groupées des 3 études Hope, PPS et AREDS suggèrent un risque de surmortalité proportionnel à la dose de vitamine E.

LE BÊTA-CAROTÈNE, L'ÉTUDE DE BJELAKOVIC

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, β -carotène, Sélénium) pour la prévention de cancers digestifs (2). 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. Par contre les résultats globaux, pondérés par la méthode de méta-analyse donnent bien un résultat global de surmortalité chez les sujets traités. Les auteurs ont calculé que suivant les données analysées et 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, à chaque fois que 112 sujets sont traités on enregistre 1 décès supplémentaire dans le groupe traité. 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

Tableau II: L'étude de Miller reprenait en particulier les pourcentages de décès des études HOPE, AREDS et PPS.

Étude	Décès / participants	
	Vitamine E	Témoins
Hope	535/4761 (11,2%)	537/4780 (11,2%)
AREDS	251/2370 (10,6%)	240/2387 (10,0%)
PPS	15/433 (3,5%)	29/431 (6,7%)
	Cocktail AREDS	Placebo
AREDS	97/887	117/903 (13,0%)

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 β -carotène (10,11,12) mais les essais comprenant du β -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 (8).

L'ÉTUDE SU.VI.MAX.

Il est intéressant de reprendre ici quelques unes des notions correspondant à l'étude SU.VI. MAX car elle impliquait de nombreux patients suivis dans les conditions rigoureuses d'un essai clinique comportant des supplémentations à doses nutritionnelles. Il s'agissait d'un essai randomisé en double insu, réalisé sur 13017 sujets volontaires présumés sains, évaluant l'impact d'une supplémentation en antioxydants à des doses nutritionnelles sur l'incidence des cardiopathies ischémiques, des cancers, et sur la mortalité. Cette étude n'a pas montré d'effet des antioxydants sur l'incidence des cardiopathies ischémiques. Par contre elle a montré une diminution de 31% du risque de cancers et une diminution de 37% du risque de décès chez les hommes ayant reçu les antioxydants. Cet effet n'a pas été observé chez les femmes. Les auteurs montrent que le statut initial des femmes en antioxydants est probablement meilleur que celui des hommes ce qui peut diminuer l'effet des supplémentations. Les conclusions pratiques de l'étude sont en forme de recommandations nutritionnelles et non pas en faveur d'une supplémentation par comprimés.

DISCUSSION

L'étude des différentes données de la littérature concernant l'innocuité ou la toxicité des micronutriments permet de bien différencier les doses nutritionnelles, voisines des doses recommandées des doses supranutritionnelles, visant à entrer dans le cadre du concept d'alimentation.

Il faut rappeler qu'en Europe, d'après l'étude EPIC, près de la moitié des sujets auraient des apports inférieurs aux Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) et 25% auraient même des apports inférieurs à la moitié des ANC (13). La compensation des carences nutritionnelles, de même que la lutte contre les facteurs généraux de stress oxydatif (exposition à la lumière solaire, tabagisme) est une mesure d'évidence qui peut permettre de limiter le risque de survenue ou le risque d'aggravation d'une DMLA.

La notion d'équilibre entre les composants d'une supplémentation est certainement une notion clef. Dans le cadre des doses nutritionnelles cet équilibre est implicite. A l'inverse, les doses pharmacologiques ne mettent pas à l'abri d'une rupture de la balance des différents nutriments.

Par ailleurs, dans le cadre de l'étude AREDS la démonstration d'une efficacité par une étude randomisée avec groupe témoin reste un argument fort pour proposer la formulation AREDS aux patients présentant une forme intermédiaire ou une forme évoluée unilatérale de DMLA. C'est probablement chez les patients jeunes, les patients fumeurs ou anciens fumeurs que les conseils et l'information nuancée est la plus difficile. Un exemple de fiche d'information rédigée par le Dr E. Chew est disponible en ligne (14).

L'étude AREDS II qui comportera des cocktails de supplémentation différents permettra probablement de disposer de davantage d'information permettant de mieux conseiller les patients.

RÉFÉRENCES

- (1) AREDS report no. 8: 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. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1417-36.
- (2) BJELAKOVIC G., NIKOLOVA D., SIMONETTI R.G., GLUUD C. – Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2004; 364(9441):1219-28.
- (3) CHEW E.Y., CLEMONS T. – Vitamin E and the age-related eye disease study supplementation for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 395-6.
- (4) CLEMONS T.E., KURINIJ N., SPERDUTO R.D. – Associations of mortality with ocular disorders and an intervention of high-dose antioxidants and zinc in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS Report n° 13. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 716-26
- (5) DESMETTRE T., LECERF J.M., SOUIED E.H. – Nutrition et Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA). *J Fr Ophtalmol* 2004; 27(9 Pt 2):3S38-56
- (6) DESMETTRE T., LECERF J.M. – Alicaments ou suppléments à doses nutritionnelles: quel avenir pour la micronutrition en ophtalmologie ?! *J Fr Ophtalmol* 2005; 28: 239-42.
- (7) DESMETTRE T., ROULAND J.F. – Hypothèses sur le rôle des facteurs nutritionnels au cours des hypertensions oculaires et du glaucome. *J Fr Ophtalmol* 2005; 28: 312-6
- (8) FORMAN D., ALTMAN D. – Vitamins to prevent cancer: supplementary problems. *Lancet* 2004; 364(9441):1193-4.
- (9) MILLER E.R, PASTOR-BARRIUSO R., DALAL D., RIEMERSMA R.A, J. AL, GUALLAR E. – Meta-Analysis: High-Dosage Vitamin E Supplementation May Increase All-Cause Mortality. *Ann Intern Med* 2005; 142: 60520-53.
- (10) OMENN G.S., GOODMAN G.E., THORNQUIST M.D., BALMES J., CULLEN M.R, 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
- (11) OMENN G.S., GOODMAN G.E., THORNQUIST M.D., BALMES J., CULLEN M.R., 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

- (12) PAOLINI M., ABDEL-RAHMAN S.Z., SAPONE A., PEDULLI G.F., PEROCCO P., CANTELLI-FORTI G., et al. – Beta-carotene: a cancer chemopreventive agent or a co-carcinogen? *Mutat. Res.* 2003; 543: 195-200.
- (13) SCHULZE M.B., LINSEISEN J., KROKE A., BOEING H. – Macronutrient, vitamin, and mineral intakes in the EPIC-Germany cohorts. *Ann Nutr Metab* 2001; 45: 181-9.
- (14) <http://spitfire.emmes.com/study/areds>. Information aux patients auxquels est recommandé une supplémentation de type AREDS. Accédé en Décembre 2005
- (15) THIAGARAJAN M., EVANS J.R., SMEETH L., WORMALD R.P., FLETCHER A.E. – Cause-specific visual impairment and mortality: results from a population-based study of older people in the United Kingdom. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 1397-403.
- (16) VEACH J. – Functional dichotomy: glutathione and vitamin E in homeostasis relevant to primary open-angle glaucoma. *Br J Nutr* 2004; 91: 809-29.
-

Correspondance et tirés à part:

*T. DESMETTRE
Service d'Ophthalmologie
Hôpital Lariboisière
2, rue Ambroise Paré
F-75010 PARIS
France
desmettre@lille.inserm.fr*