

# VITAMINES DANS LA PRÉVENTION DE LA DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE: EFFICACITÉ ET RISQUES

COHEN S.Y.\*

## RÉSUMÉ

Le présent article rappelle l'origine des théories nutritionnelles dans la pathogénie de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Il rappelle également les principaux résultats de l'étude AREDS. Cette étude a été la première étude randomisée et contrôlée permettant d'affirmer le bénéfice d'une thérapeutique préventive des formes sévères de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Curieusement, cette thérapeutique n'était pas un médicament usuel mais une simple supplémentation utilisant de fortes doses de vitamines antioxydantes et de zinc.

Bien que ces fortes doses de supplémentation nutritionnelle aient été bien tolérées dans cette étude, des précautions d'emploi sont suggérées en particulier la nécessité de ne pas prescrire de supplémentation en bêta-carotène chez les fumeurs. De plus, il existe une tentation forte parmi les ophtalmologistes à remplacer les fortes doses de bêta-carotène par de la lutéine et zéaxanthine. Ainsi, l'étude AREDS pose autant de questions qu'elle n'en résout. Elle stimule considérablement la recherche clinique en ce qui concerne la prévention de la dégénérescence maculaire liée à l'âge et encourage à la réalisation d'autres études randomisées et contrôlées visant à prouver l'efficacité des supplémentations en acides gras poly-insaturés ou en lutéine et zéaxanthine.

## ABSTRACT

Nutritional theories have been greatly strengthened by the results of the AREDS study, showing efficiency of high doses of beta-carotene, vitamin C and E, and Zinc to prevent severe forms of age-related macular degeneration (AMD). Despite an excellent tolerance

of these high doses, some concerns have been expressed about potential side-effects of non nutritional doses. For example, high doses of beta carotene should not be given to smokers because they could activate the occurrence of a lung cancer. Many ophthalmologists replace beta carotene by lutein and zeaxanthin, while efficiency of this association has not been proven.

The AREDS study raises many questions but stimulates the research into the prevention of AMD. Future studies should include polyunsaturated fatty acids and lutein and zeaxanthin supplementations as they seem to be among the most promising preventive therapies in AMD.

## MOTS-CLÉS

Dégénérescence maculaire liée à l'âge, prévention, vitamines antioxydantes, zinc, lutéine, zéaxanthine.

## KEY WORDS

Age-related macular degeneration, prevention, antioxidant vitamins, zinc, lutein, zeaxanthin.

.....

\* Centre Ophtalmologique d'Imagerie et de Laser et Service d'Ophtalmologie, Hôpital, Lariboisière, Paris

## INTRODUCTION

La pathogénie de la dégénérescence maculaire est sans aucun doute complexe. L'affection survient sur un terrain génétique probable sur lequel se greffent des facteurs environnementaux (2).

L'élément physio-pathogénique le plus couramment admis est l'existence d'une dégradation enzymatique incomplète des débris des photorécepteurs aboutissant à un turn-over insuffisant des articles externes de ces photorécepteurs.

Les théories génétiques évoquent des déficiences en enzymes épithéliales pour expliquer l'apparition de l'affection. A l'opposé, les théories environnementales, insistant sur les risques des lumières fortes, évoquent une dégradation du substrat sous l'effet de l'action de radicaux libres pour expliquer la non reconnaissance du substrat par les enzymes épithéliales et l'accumulation de ces débris à la base des cellules de l'épithélium pigmentaire pour former les drusen. Il est certain que l'existence d'empilements de membranes lipidiques, d'oxygène en grande quantité et de lumière est une condition idéale pour la production de radicaux libres.

Les théories environnementales liées à la nutrition se situent à mi-chemin des deux précédentes. En effet, l'alimentation nous apporte des co-enzymes nécessaires au fonctionnement des enzymes épithéliales mais également des vitamines antioxydantes susceptibles de lutter contre les cascades radicalaires nuisibles.

## LES THÉORIES NUTRITIONNELLES

Les théories nutritionnelles sont sans aucun doute paradoxales, la dégénérescence maculaire étant essentiellement une maladie du monde développé. Cependant, les nutritionnistes nous apprennent que les patients âgés se nourrissent moins et de façon moins variée, ce qui pourrait expliquer des carences en vitamines antioxydantes par exemple. De plus, il est possible que les éléments surajoutés à l'alimentation, conservateurs alimentaires ou autres, endommagent les aliments en leur faisant perdre leur capacité nutritionnelle essentielle (3,4).

Les théories nutritionnelles étaient jusque ces dernières années fortement controversées. En effet différentes études randomisées et contrôlées avaient donné des résultats très contradictoires sur un lien entre carence en vitamine C, vitamine E, caroténoïde ou zinc et la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Ces différentes études sont difficiles à comparer entre elles. Certaines ont comparé des groupes de patients à des groupes de témoins, d'autres ont tenté de préciser les apports nutritionnels des patients, d'autres encore ont dosé les taux sériques en vitamines des patients et des témoins, d'autres enfin ont été interventionnelles.

L'analyse de la littérature montre que des résultats très controversés persistent sur l'apport de vitamine C isolée ou l'apport de vitamine E isolée ou l'apport en caroténoïdes. Une étude interventionnelle avec supplémentation en zinc avait donné en 1988 des résultats positifs dans le cadre d'un essai randomisé, mais les études ultérieures ont été négatives. C'est ainsi qu'en 1994, Johanna SEDDON intitulait un éditorial des Archives of Ophthalmology: "Vitamins, minerals and age-related macular degeneration: promising but unproven hypothesis" (10). Cependant, la supplémentation vitaminique est un fait de société. On considère que 50% des adultes américains prennent des vitamines anti-oxydantes sur une base quotidienne. Le coût global pour la société a été estimé à 12 milliards de dollars.

C'est ainsi que de nombreuses études randomisées et contrôlées ont débuté aux Etats-Unis sous la pression des pouvoirs publics américains pour essayer de vérifier l'utilité de cette supplémentation dans le cadre de différentes affections en particulier cardio-vasculaires mais également dans le cadre de la DMLA.

## L'ÉTUDE AREDS (1)

L'étude AREDS a inclus 3557 patients présentant des signes de dégénérescence maculaire liée à l'âge. Il s'agissait d'une étude multicentrique menée en parallèle dans 11 centres à travers les Etats-Unis. Les patients inclus présentaient soit une dégénérescence maculaire liée à l'âge sévère d'un œil, quel que soit l'état du

deuxième œil, soit des lésions de maculopathie liée à l'âge bilatérale : drusen séreux ou altérations pigmentaires ou encore lésions atrophiques de dégénérescence maculaire liée à l'âge épargnant la fovéola. Le suivi global a été de 6,3 années. Les patients ont été randomisés en 4 groupes: antioxydants seuls, zinc associé à du cuivre pour éviter l'anémie, antioxydants plus zinc, placebo. Le risque de progression a été jugé sur l'apparition d'une néovascularisation, dans toutes ses formes (hémorragies, décollement de l'épithélium pigmentaire, fibrose) ou encore par l'apparition d'une atrophie centrale. Les doses de vitamines antioxydantes ainsi que de zinc étaient des doses élevées, bien supérieures aux apports quotidiens recommandés.

Les résultats de l'étude AREDS ont été les suivants:

Les patients présentant des drusen de moins de 125 microns ou des anomalies pigmentaires isolées présentaient un très faible risque de progression vers une forme sévère chiffré à 1,3% à 5 ans, au total. Compte tenu de ce faible risque il n'a pas pu être mis en évidence d'efficacité du traitement. A ces stades, il n'y a donc pas de recommandation pour une supplémentation à fortes doses.

En revanche, lorsqu'il y avait une dégénérescence maculaire sévère unilatérale ou encore lorsqu'il y avait de façon bilatérale des drusen de plus de 125 microns (ou une surface totale de drusen de plus de 1/5<sup>ème</sup> de surface papillaire) ou encore lorsqu'il y avait une atrophie non centrale, l'étude a montré un effet protecteur des vitamines antioxydantes et du zinc à fortes doses. Plus précisément le pourcentage de progression de la maladie à 5 ans a été de 16% dans le groupe placebo contre 12% dans le groupe prenant une supplémentation complète. Cette différence entre les deux groupes correspond à une diminution du risque de progression de 25%. De même le risque de perte d'acuité visuelle, correspondant à 15 lettres sur l'échelle ETDRS, a été diminué de 27%.

Les effets secondaires ont été tout à fait mineurs dans le cadre de cette étude. Aucune différence statistique n'a pu être observée entre les différents groupes concernant le risque d'effets secondaires sévères. En particulier il n'y

avait pas de différence de mortalité entre les deux groupes, à l'exception d'un bénéfice pour les groupes prenant du zinc contre les groupes ne prenant pas de zinc. En revanche, il n'y avait de différence entre le groupe zinc versus le groupe placebo. On a donc considéré que les différences de mortalité n'étaient pas significatives. Différents effets secondaires ont été notés, sans qu'il y ait de différence significative entre les groupes : apparition d'une coloration cutanée jaunâtre un peu plus marquée dans le groupe antioxydant par rapport aux autres groupes et une augmentation des hospitalisations génito-urinaires chez l'homme dans le groupe prenant du zinc, là encore de façon non statistiquement significative.

Les rapporteurs de l'étude AREDS insistent cependant sur l'existence de deux études randomisées ayant déjà été publiées depuis quelques années insistant sur le risque d'augmentation de mortalité chez les patients fumeurs prenant du bêta-carotène (6,8).

Le cocktail ne peut donc pas être prescrit comme tel. Les auteurs suggèrent de remplacer le bêta-carotène par la lutéine et la zéaxanthine qui n'étaient pas disponibles à l'initiation de l'étude AREDS. Ils précisent bien que cette attitude ne repose pas sur une base rationnelle puisque l'association de lutéine et zéaxanthine aux autres éléments du cocktail n'a pas été testée.

Dans les suites de l'étude AREDS, l'attention a été attirée sur les risques éventuels de l'accumulation toxique de vitamine A au niveau de l'épithélium pigmentaire. En effet, avec l'âge, la lipofuscine s'accumule à l'intérieur de l'épithélium pigmentaire (6). Le A2-E est l'un des composants de la lipofuscine qui pourrait avoir un effet toxique sur l'épithélium pigmentaire. La lipofuscine est un corps auto-fluorescent. Des études ayant utilisé des photos en auto-fluorescence du fond d'œil ont confirmé l'existence d'une augmentation de cette auto-fluorescence avant l'apparition des plages atrophiques. Il pourrait donc y avoir un risque d'accumulation toxique de produits favorisant l'atrophie, aggravée par la prescription de vitamine A à fortes doses. Il ne s'agit bien évidemment que d'hypothèses mais cela a encouragé fortement l'industrie pharmaceutique à diversifier

son offre. D'ores et déjà, de nombreux cocktails vitaminiques ont remplacé le bêta-carotène par la lutéine et la zéaxanthine, encouragés par la publication de l'étude LAST (9). Cependant, aucune étude randomisée et contrôlée ne permet d'affirmer l'efficacité de tels cocktails.

## CONCLUSION

L'étude AREDS est la première à montrer un bénéfice d'une intervention thérapeutique dans les formes de début de la dégénérescence maculaire permettant de diminuer de façon significative le risque de passer à une forme plus sévère. Ces résultats ont été considérés comme très surprenants mais très intéressants par l'ensemble de la communauté ophtalmologique. De plus, les résultats positifs de cette étude ont sans aucun doute stimulé la recherche sur les formes de début de la maladie.

D'autres molécules pourraient ainsi être testées dans les années à venir : la lutéine et la zéaxanthine qui sont les constituants du pigment maculaire, et les acides gras poly-insaturés de type Oméga3 (5). La combinaison de ces différents éléments : vitamines antioxydantes, zinc, Lutéine et Xéaxanthine, Oméga3 doit également être testée. L'étude AREDS donne donc le départ de nouvelles études randomisées et contrôlées à venir visant à diminuer le risque de formes sévères de cette maladie invalidante qu'est la DMLA.

## BIBLIOGRAPHIE

- (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) COHEN S.Y., DESMETTRE T. – Dégénérescence maculaire liée à l'âge. Elsevier éd, Paris, 2005.
- (3) DESMETTRE T., LECERF J.M., SOUJED E. – Nutrition et Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age. J Fr Ophtalmol 2004; 29:38-56.

- (4) DESMETTRE T., LECERF J.M. – Alicaments ou suppléments à doses nutritionnelles: quel avenir pour la micronutrition en ophtalmologie ? J Fr Ophtalmologie 2005; 28: 239-242.
- (5) GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DELLA SOPRAVVIVENZA NELL'INFARTO MIOCARDICO. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet 1999; 354:447-55
- (6) HOLZ F., PAULEIKHOFF D., KLEIN R., BIRD A. – Pathogenesis of lesions in late age-related macular disease. Am J Ophthalmol 2004; 137:504-510
- (7) OMENN G.S., GOODMAN G.E., THORNQUIST M.D., 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.
- (8) OMENN G.S., GOODMAN G.E., THORNQUIST M.D., 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.
- (9) 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.
- (10) SEDDON J.M., HENNEKEN C.H. – Vitamins, minerals, and macular degeneration: promising but unproven hypotheses. Arch Ophthalmol 1994; 112:176-179.

.....

*Correspondance et tirés à part:*

Salomon Yves COHEN,  
Centre Ophtalmologique d'Imagerie et de Laser  
11, Rue Antoine Bourdelle,  
F-75015 Paris, France.  
Fax: (33) 142849409.  
e-mail : sycohen@club-internet.fr