



Oméga-3 et DMLA : nouveautés 2013

Bénédicte Merle¹, Cécile Delcourt², Eric Souied¹

L'année 2013 a été marquée par la publication des premiers résultats de l'essai français NAT2 [3] puis de l'essai américain AREDS2 [4] qui apportent des arguments supplémentaires sur le rôle des oméga-3 dans la DMLA.

La DMLA présente une étiologie multifactorielle impliquant des facteurs à la fois génétiques et environnementaux [1]. Parmi ces derniers (âge, tabac, facteurs de risque vasculaires), la nutrition est apparue ces dernières années comme un moyen de ralentir la progression de cette maladie et ainsi de retarder la mise sous traitement. Parmi les nutriments pouvant jouer un rôle protecteur vis-à-vis de la DMLA, l'étude AREDS a montré qu'une combinaison d'antioxydants et de zinc réduisait la progression de la maladie de 25 % [2]. Les acides gras oméga-3, et particulièrement l'EPA et le DHA, ont été mis en avant comme ayant un rôle protecteur dans l'apparition de la DMLA. De très nombreuses études épidémiologiques à travers le monde s'accordent sur ce point utilisant des méthodologies et des populations différentes [1]. Jusqu'à présent aucune étude d'intervention n'avait réellement confirmé ces résultats.

L'année 2013 a été très riche dans ce domaine : la publication des premiers résultats de l'essai français NAT2 [3] puis de l'essai américain AREDS2 [4] viennent nous apporter des arguments supplémentaires sur le rôle des oméga-3 dans la DMLA.

Oméga-3 : quelques rappels

La famille des acides gras polyinsaturés oméga-3 (AGPI oméga-3) se compose principalement de l'acide α -linoléique (ALA), précurseur des AGPI oméga-3 à longue chaîne (AGPI oméga-3 LC) : acide eicosapentaénoïque (EPA) et acide docosahexaénoïque (DHA). Chez l'homme, la conversion de l'ALA en EPA et en DHA est très faible ;

ces acides gras doivent donc être apportés par notre alimentation. Les principales sources de l'ALA sont les huiles végétales de colza, noix et soja. Les poissons, et particulièrement les poissons gras comme le thon ou le saumon, sont les principaux aliments pourvoyeurs d'EPA et de DHA.

Oméga-3 et rétine

L'étiologie de la DMLA est certainement en grande partie liée au stress oxydant ainsi qu'à des facteurs inflammatoires à l'origine du développement néovasculaire. Parallèlement, la rétine a une intense activité métabolique et est constamment soumise à des agressions par l'oxydation et les rayons UV lui imposant un renouvellement régulier. Elle nécessite par conséquent un apport important en nutriments. Cette dépendance nutritionnelle se manifeste par des besoins en vitamine A, pigments xanthophylles, antioxydants et acides gras essentiels, en particulier oméga-3.

Les acides gras oméga-3, et particulièrement les AGPI oméga-3 LC (EPA et DHA), exercent un triple rôle au sein de la rétine. Ils ont tout d'abord un rôle structural. La rétine est l'organe le plus riche en AGPI. Ils se retrouvent au sein des phospholipides des membranes, où le DHA représente 50 % des acides gras. Ils sont également nécessaires au bon renouvellement des disques externes des photorécepteurs. Ils ont un rôle fonctionnel de par leur contact avec la rhodopsine, favorisant les phénomènes de phototransduction, améliorant ainsi la fonction visuelle. Enfin, de par leurs propriétés vasculaires, anti-apoptiques, anti-inflammatoires et anti-angiogéniques, ils permettent une protection de la rétine.

Oméga-3 et DMLA : un point rapide sur la littérature

De nombreuses études épidémiologiques suggèrent que le risque de DMLA est diminué pour les apports alimentaires élevés en AGPI oméga-3. Entre 2001 et 2008,

Conflits d'intérêts

L'auteur est consultant pour les laboratoires Théa et Bausch+Lomb

1. Service d'ophtalmologie du Pr Souied, Hôpital Intercommunal de Créteil. 2. Centre Inserm U897 "Épidémiologie et Biostatistiques", Université Bordeaux-Segalen, Bordeaux

Dossier

sept études épidémiologiques de type transversal et cas-témoins ont montré des résultats très concordants. Bien que toutes ces études ne retrouvent pas de résultats significatifs, toutes présentent des résultats en faveur d'une prévalence de DMLA plus faible chez les sujets ayant des apports alimentaires élevés en AGPI oméga-3. Ces études ont été regroupées dans une méta-analyse montrant une diminution de 40 % du risque de DMLA pour les apports élevés en oméga-3 [5]. Entre 2009 et 2012, huit études prospectives ont été publiées présentant les associations entre DMLA et apports alimentaires en AGPI oméga-3, toutes en faveur d'une diminution du risque de DMLA chez les sujets ayant des apports alimentaires élevés en AGPI oméga-3.

Oméga-3 et DMLA : nouveautés en 2013

L'année 2013 a été très riche en publications dans ce domaine. Tout d'abord, l'équipe du Dr Seddon a publié un article portant sur 2531 sujets de l'étude AREDS suivis pendant 10 ans, montrant que les apports alimentaires élevés en DHA et EPA + DHA étaient associés à une réduction de 30 % du risque de développer une DMLA atrophique [6].

Il apparaît important de noter que les enquêtes alimentaires possèdent de nombreuses limites.

D'une part, celles-ci sont liées à la mémoire et à la perception des sujets enquêtés, aux biais dans les déclarations et, d'autre part, il existe une très grande variété et variabilité de l'alimentation, ce qui en fait une variable difficile à recueillir de manière objective. L'utilisation de biomarqueurs permet une estimation plus objective et plus précise du statut en oméga-3. L'utilisation de biomarqueurs des oméga-3 dans la DMLA a été mise en avant au sein de la cohorte bordelaise Aliénor en 2013. Il a été montré que des niveaux élevés d'oméga-3 plasmatiques étaient associés à une diminution de 40 % du risque de DMLA [7].

D'autres résultats sur les marqueurs biologiques devraient voir le jour, en particulier avec l'étude NAT2 qui dispose des dosages d'EPA + DHA dans les membranes des globules rouges, un marqueur nutritionnel des oméga-3 à plus long terme que les dosages plasmatiques.

L'autre grande nouveauté 2013 dans ce domaine est la publication des premiers résultats de deux essais cliniques testant la supplémentation en EPA + DHA dans la DMLA : l'essai français NAT2 et l'essai américain AREDS2.

L'étude NAT2

L'étude NAT2 (*Nutritional AMD Treatment-2*) est un essai clinique randomisé, monocentrique (CHI Créteil,

Pr Souied), portant sur 300 patients atteints de DMLA néovasculaire unilatérale, visant à évaluer l'efficacité d'une supplémentation en EPA/DHA (270 mg/840 mg par jour sous forme de triglycérides) pendant trois ans, vis-à-vis du développement d'une DMLA néovasculaire au deuxième œil [3].

Le délai de survenue moyen de néovaisseaux au deuxième œil a été de 19,1 mois et similaire dans les deux groupes ($p = 0,61$). L'incidence moyenne de DMLA à trois ans a été de 27 % sans différence dans les deux groupes. Dans cette étude, il n'a pas été noté de supériorité de la supplémentation en DHA sur l'incidence des néovaisseaux au deuxième œil. Cependant, cette étude a montré que l'incidence des néovaisseaux au deuxième œil était significativement diminuée de 68 % chez les patients traités au DHA qui avaient maintenu des niveaux élevés d'EPA + DHA membranaires durant les trois ans d'étude, suggérant une protection contre la DMLA chez les personnes ayant incorporé de manière importante les AGPI oméga-3 au niveau membranaire. L'analyse des oméga-3 membranaires s'est avérée le meilleur marqueur pour juger de l'efficacité de la supplémentation.

L'étude AREDS2

L'étude AREDS2 est une étude multicentrique réalisée dans 82 centres aux États-Unis, randomisée, en double insu et contrôlée, portant sur 4 203 patients inclus entre 2006 et 2012 avec un suivi médian de cinq ans. L'objectif principal était de déterminer si l'ajout de lutéine + zéaxanthine, de DHA + EPA (650 mg/350 mg par jour sous forme d'esters éthyliques) ou des deux à la formule AREDS initiale permettait de diminuer le risque de développer une DMLA avancée [4]. Sur la période d'étude, l'incidence de la DMLA avancée a été de 28,2 % sans différence entre les quatre groupes d'étude (groupe contrôle (AREDS), AREDS + lutéine/zéaxanthine, AREDS + DHA/EPA, AREDS + lutéine/zéaxanthine + DHA/EPA ; $p = 0,40$). Aucun des groupes étudiés n'a montré de diminution du risque de développer une DMLA avancée par rapport au groupe contrôle. Toutefois, les doses de DHA étaient limitées par rapport à l'étude NAT2 et aucune mesure des acides gras membranaires n'a été effectuée.

Ces deux études comportent de nombreuses différences qui les rendent difficilement comparables : la population cible était différente, comme la supplémentation (dose administrée, forme d'EPA/DHA utilisée) ainsi que la question de départ.

Il faut bien garder à l'esprit qu'il existe des limites aux études d'intervention : elles testent l'effet d'une supplémentation dans des conditions précises : type de patient, de supplémentation, de critère de jugement... Deux études

très différentes ne permettent pas de conclure ni en positif, ni en négatif. D'autres études d'intervention sont nécessaires pour préciser l'effet des AGPI oméga-3 sur la DMLA et permettre de répondre aux questions suivantes : quel type de patient ? Faudrait-il se focaliser sur les personnes ayant des apports alimentaires faibles en oméga-3 ? Quelle est la fenêtre de temps ? Quels sont les effets à long terme ? Quel type de complément utiliser ? Quelles formes, quelles doses proposer ?

Les résultats de ces deux essais cliniques ne doivent pas faire oublier que les données épidémiologiques sont très cohérentes et s'accordent sur l'existence d'une diminution d'environ 40 % du risque de DMLA pour les apports élevés en AGPI-LC oméga-3. La consommation de poisson gras riche en oméga-3 reste à privilégier en prévention primaire de la DMLA.

Bibliographie

1. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM *et al.* Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2012;379(9827):1728-38.

2. 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(10):1417-36.

3. Souied EH, Delcourt C, Querques G *et al.* Oral docosahexaenoic acid in the prevention of exudative age-related macular degeneration: the nutritional AMD treatment 2 study. *Ophthalmology*. 2013; 120(8):1619-31.

4. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the age-related eye disease study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(19):2005-15.

5. Chong EW, Kreis AJ, Wong TY *et al.* Dietary omega-3 fatty acid and fish intake in the primary prevention of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(6):826-33.

6. Reynolds R, Rosner B, Seddon JM. Dietary omega-3 fatty acids, other fat intake, genetic susceptibility, and progression to incident geographic atrophy. *Ophthalmology*. 2013;120(5):1020-8.

7. Merle BM, Delyfer MN, Korobelnik JF *et al.* High concentrations of plasma n3 fatty acids are associated with decreased risk for late age-related macular degeneration. *J Nutr*. 2013;143(4):505-11.