

Prévention de la DMLA en 2009

Valérie Le Tien, Eric Souied

Acôté des progrès thérapeutiques considérables réalisés dans la prise en charge de la dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative, de réelles avancées ont été faites au cours de ces dix dernières années en matière de prévention de la maladie et du handicap visuel qui lui est inhérent.

Depuis la publication du rapport 8 de l'étude AREDS en 2001, les connaissances sur la physiopathogénie de la maladie se sont enrichies, avec la mise en évidence du rôle primordial des caroténoïdes et des acides gras polyinsaturés oméga-3.

Aujourd'hui, la micronutrition oculaire s'inscrit dans une démarche globale de prévention de la maladie.

À quels niveaux peut s'exercer la prévention de la DMLA ?

Il y a trois niveaux de prévention :

- *primaire* : c'est l'«ensemble des moyens mis en œuvre pour empêcher l'apparition d'un trouble, d'une pathologie ou d'un symptôme».

Il s'agit essentiellement d'insister sur la lutte contre les facteurs de risques, notamment environnementaux, par le biais des recommandations hygiéno-diététiques ;

- *secondaire*, dont le dépistage fait partie intégrante. Elle est représentée par l'ensemble des «actions visant à limiter les conséquences néfastes de la maladie grâce à une intervention avant l'apparition des symptômes».

Il s'agit de dépister les personnes présentant une maculopathie liée à l'âge (MLA), forme précoce de la maladie, soit par un dépistage systématique de masse, soit par un dépistage plus ciblé (figure 1). D'après le rapport n° 18 de l'étude AREDS, la présence d'une MLA sur un ou deux yeux témoigne d'un risque de DMLA à cinq ans pouvant aller jusqu'à 50%. Ce risque avait déjà été montré précédemment par d'autres études, en particulier l'étude australienne *Blue Mountains Eye Study* (BMES) ;

- *tertiaire*, avec une prise en charge thérapeutique la plus précoce possible de la néovascularisation

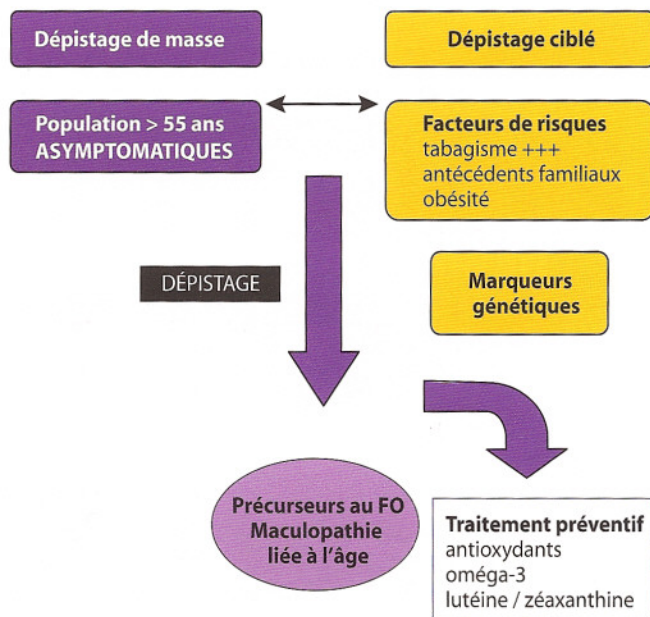


Figure 1. La prévention secondaire : le dépistage de la DMLA.

choroïdienne et la prise en considération du handicap visuel qui en résulte.

L'information du grand public est essentielle. En effet, un rapport d'étude a montré en mai 2007 que seulement 3% du grand public connaît cette maladie. C'est dans ce but que les campagnes nationales d'information et de dépistage de la DMLA ont été instituées ces trois dernières années.

Micronutrition oculaire : où en sommes-nous ?

Antioxydants : AREDS I et AREDS II

L'étude AREDS I (*Age-Related Eye Disease Study*), publiée en 2001, avait montré pour la première fois qu'une supplémentation en antioxydants (à des doses supérieures aux doses journalières recommandées) diminuait de 25 % à cinq ans le risque de progression et d'aggravation de la DMLA néovasculaire pour les patients à risque (stade 3 et 4 de la classification AREDS) et de 27 % la perte d'acuité visuelle (*tableaux I et II*).

Tableau I. Associations utilisées dans l'étude AREDS I : antioxydants, zinc et cuivre.

| | |
|---------------|----------|
| Bêta-carotène | 15 mg/j |
| Vitamine C | 500 mg/j |
| Vitamine E | 400 UI/j |
| Zinc | 80 mg/j |
| Cuivre | 2 mg/j |

Tableau II. Classification de l'étude AREDS I.

| Catégorie | |
|-----------|---|
| 1 | Quelques drusen miliaires ou absence de drusen |
| 2 | Plusieurs drusen miliaires ou intermédiaires à un ou deux yeux ou altérations de l'épithélium pigmentaire |
| 3 | Nombreux drusen intermédiaires bilatéraux ou un ou plusieurs drusen larges ou atrophie non centrale à un ou deux yeux |
| 4 | DMLA avancée à un œil |

Malgré l'amélioration de la prise en charge thérapeutique de la DMLA, particulièrement des néovaisseaux choroïdiens, la prévention de la DMLA garde aujourd'hui plus que jamais son importance, surtout dans les pays industrialisés.

L'étude AREDS II a débuté. Son but est d'évaluer de façon plus précise les micronutriments utilisés dans AREDS I, et l'intérêt de l'association des oméga-3 et des pigments maculaires dans la diminution du risque de DMLA. Elle tentera également de préciser le rôle exact du bêta-carotène, dont l'utilisation est contre-indiquée en cas de tabagisme ou d'antécédents de tabagisme.

Cette étude randomisée multicentrique devrait inclure 4 000 sujets ; elle est divisée en deux bras principaux.

- Une première randomisation déterminera quatre groupes de 1 000 patients chacun, soumis à une supplémentation :

- soit en pigments maculaires (lutéine 10 mg et zéaxanthine 2 mg),
- soit en oméga-3 (acide docosahexaénoïque ou DHA et acide eicosapentaénoïque ou EPA),
- soit une association de pigments maculaires (lutéine et zéaxanthine) et d'oméga-3,
- soit un placebo.

- Une deuxième randomisation déterminera l'intérêt de maintenir le bêta-carotène par rapport à la formule initiale.

Les résultats de l'étude sont attendus d'ici 5 ans.

Pigments maculaires : les caroténoïdes

Il existe des arguments forts en faveur d'un rôle protecteur de la lutéine et de la zéaxanthine qui sont spécifiques de la région maculaire de la rétine.

L'étude POLA a apporté des arguments épidémiologiques en 2006 en montrant que les personnes ayant un niveau de zéaxanthine plasmatique élevé avaient une réduction de 90 % du risque de développer une DMLA précoce ou sévère, et une réduction de 70 % du risque pour des taux élevés de lutéine plasmatique.

La lutéine et la zéaxanthine sont localisées électivement au niveau de la région maculaire. Ces pigments maculaires sont protecteurs par le biais d'un rôle mécanique direct (filtration de la lumière bleue) et/ou d'un rôle antioxydant spécifique.

Les acides gras polyinsaturés de la famille des oméga-3

Les acides gras polyinsaturés (AGPI) se répartissent en plusieurs groupes dont les principaux sont les oméga-6 (acide linoléique précurseur de l'acide arachidonique) et les oméga-3 (acide linoléique précurseur de l'EPA et du DHA). Les oméga-3 se retrouvent de façon prépondérante dans les huiles de colza, de noix et de soja, et dans les poissons gras.

Le DHA est un composant des membranes neuronales et un précurseur de la neuroprotectine D1. Le DHA a un rôle structurel (maintien de la balance lipidique des segments externes des photorécepteurs), fonctionnel (rôle sur l'activité de la métarhodopsine) et protecteur (antiapoptotique, antithrombotique) au niveau de la rétine.

L'ensemble des études épidémiologiques, basées sur des questionnaires alimentaires semi-quantitatifs, retrouvent une association entre consommation d'oméga-3 et diminution du risque de DMLA. Dans l'étude AREDS, les plus grands consommateurs de

DHA (quintile 5) avaient un risque diminué de 50 % de DMLA néovasculaire par rapport aux consommateurs les plus faibles (quintile 1).

Pour SanGiovanni *et al.* (*Arch Ophthalmol*, 2009), qui ont suivi 1 800 participants de l'étude AREDS, le risque de DMLA à 12 ans est diminué de 20 % pour les plus grands consommateurs d'oméga-3 (EPA et DHA). Chong *et al.* (*Arch Ophthalmol*, 2009) établissent une association directe entre consommation élevée d'acides gras insaturés de type trans et la survenue d'une DMLA (*odds ratio* = 1,76), alors que la consommation d'oméga-3 pourrait diminuer la prévalence de maculopathie liée à l'âge de 15 %. Enfin, Tan *et al.* (*Arch Ophthalmol*, 2009), qui ont travaillé sur la cohorte de la BMES, retrouvent également un effet protecteur de la consommation hebdomadaire de poisson, mais également de la consommation de noix.

Compléments alimentaires et DMLA en pratique

L'étude AREDS I demeure à ce jour la seule étude interventionnelle prospective randomisée de référence concernant les traitements préventifs de la DMLA. Mais depuis 2001, beaucoup de questions restent en suspens.

- Le bêta-carotène a potentiellement un impact négatif sur les fumeurs ou ancien fumeurs qui en consomment, en favorisant l'apparition du cancer du poumon.

- Les doses utilisées dans cette étude sont-elles immuables et nécessaires ?

- Comment intégrer les caroténoïdes et les oméga-3 dans la stratégie de prévention, en sachant qu'ils n'appartenaient pas à la formule initiale de l'étude AREDS I ? Il est aujourd'hui impossible de faire abstraction du rôle protecteur de ces éléments vis-à-vis de la DMLA au vu du nombre et des résultats de publications et d'études (épidémiologiques, observationnelles) parues. Néanmoins, les doses à utiliser et les indications précises ne sont pas déterminées et il semble raisonnable de rester le plus près possible des indications posées par l'étude AREDS.

- L'information du patient concernant son traitement préventif est essentielle à une bonne compliance. Les résultats d'une étude récente ont montré que plus d'un tiers des patients suivis par un spécialiste en rétine médicale et candidats à une supplémentation en antioxydants ne prenaient aucun traitement préventif ou prenaient des antioxydants à

des doses incorrectes (Charkoudian *et al.*, 2008). La posologie doit être expliquée afin d'éviter la discordance possible entre les doses indiquées sur la notice et celles prescrites par l'ophtalmologiste. Les indications doivent être respectées : le bénéfice du traitement préventif n'a été démontré que pour les patients appartenant aux groupes 3 et 4 de la classification AREDS (*tableau II*). Pour les autres stades, il est préférable de privilégier les recommandations hygiéno-diététiques et l'auto-surveillance.

En 2009, les résultats d'AREDS I doivent être adaptés

La prévention de la DMLA en 2009 reste un volet incontournable de la prise en charge de la maladie. Les arguments scientifiques et épidémiologiques quant au rôle protecteur des oméga-3 et des caroténoïdes sont nombreux, même si la façon dont ils doivent être intégrés dans les traitements préventifs reste à déterminer. En ce sens, les résultats des études randomisées interventionnelles (étude NAT-2, AREDS II) seront précieux. En attendant, ceux de l'étude AREDS I de 2001 sont une base, sur le principe de *Evidence-Based Medicine*, même s'ils doivent être adaptés à nos connaissances de 2009.

Bibliographie

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 n°8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-36.

Charkoudian LD, Gower EW, Solomon SD, Schachat AP, Bressler NM, Bressler SB. Vitamin usage patterns in the prevention of advanced age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2008;115:1032-38.

Delcourt C, Carrière I, Delage M, Barberger-Gateau P, Schalch W, 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.

Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, Lee LY, Chew EY, Lindblad AS, Milton RC, Bressler SB, Klein R. Age-Related Eye Disease Study (AREDS) Research Group. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1570-4.

Souied E, Le Tien V, Coscas G, Soubrane G. Vers la prévention de la DMLA. *J Fr Ophtalmol* 2007;30:449-55.