



HAL
open science

Intérêts et limites des compléments alimentaires dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge

France Laroche

► **To cite this version:**

France Laroche. Intérêts et limites des compléments alimentaires dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Sciences pharmaceutiques. 2010. dumas-00593144

HAL Id: dumas-00593144

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00593144>

Submitted on 13 May 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

ANNEE : 2010

N°

**INTERETS ET LIMITES DES COMPLEMENTES ALIMENTAIRES
DANS LA DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE**

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

PRENOM ET NOM DU CANDIDAT : **France LAROCHE**

NEE LE 29 AOUT 1985

A ARRAS (PAS DE CALAIS)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE*

LE : 25 Juin 2010

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Mme ROUSSEL, Professeur de Pharmacie

Membres :

- Mme Devesne, Docteur en pharmacie

- Mr Masella, Docteur en médecine, spécialité Ophtalmologie

* la Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Remerciements

Je remercie Mme Roussel qui a accepté d'encadrer ma thèse. Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir laissé beaucoup de liberté dans mon travail.

Je remercie le Docteur Masella et Mme Devesne d'avoir accepté de faire partie de mon jury, et aussi d'avoir consacré un peu de leur temps pour corriger et juger mon travail.

Je remercie ma famille de m'avoir soutenue tout au long de mes études et également pendant la préparation de ma thèse. Je pense également très fort à mon père qui, de là-haut, a veillé sur moi. J'espère qu'il me regarde et qu'il est fier de moi.

Je remercie Alexis de m'avoir soutenue et rassurée dans les moments de doute et de stress.

Table des Matières

Remerciements	2
Abréviations	10
Introduction	11
1 ^{ère} partie : Dégénérescence maculaire liée à l'âge	12
1. Définition	12
2. Rappels anatomiques et physiologiques de l'œil et de la rétine	12
2.1 Structure anatomique de l'œil	12
2.1.1 Structures annexes de l'œil	12
2.1.2 Structure du bulbe de l'œil	13
2.1.2.1 Les milieux transparents	13
2.1.2.2 Les tuniques	14
3. Epidémiologie	18
4. Physiopathologie	21
5. Les deux types de DMLA	22
5.1 DMLA atrophique	22
5.2 DMLA exsudative	26
6. Traitements actuels	29
2 ^{ème} partie : Les facteurs de risque de DMLA	33
1. L'âge	33
2. Le sexe	33
3. L'ethnie	33
4. La génétique	34
5. Les facteurs oculaires	34
5.1 Couleur de l'iris	34
5.2 Erreur de réfraction	34
5.3 Cataracte et traitement chirurgical de la cataracte	35
6. Les facteurs systémiques	35
6.1 Œstrogènes et ménopause	35
6.2 Les maladies cardiovasculaires	35
6.3 L'hypertension artérielle	36
6.4 L'athérosclérose	36
6.5 Le diabète	36
6.6 Les lipides	36

7. Les facteurs environnementaux	37
7.1 Le tabagisme	37
7.2 L'alcool	37
7.3 L'exposition lumineuse	38
7.4 Le stress oxydant	38
8. Conclusion	42
3 ^{ème} Partie : Les compléments alimentaires	43
1. Introduction	43
1.1 La vogue des compléments alimentaires	43
1.2 L'engouement depuis l'étude AREDS	43
1.3 Le principe	44
2. Les constituants le plus souvent rencontrés	44
2.1 Les antioxydants	44
2.1.1 Les caroténoïdes	44
2.1.2 La vitamine C	58
2.1.3 La vitamine E	61
2.1.4 La vitamine A	66
2.1.5 Le zinc	70
2.1.6 Le Sélénium	77
2.1.7 Coenzyme Q10 ou ubiquinone	83
2.1.8 Polyphénols	88
2.1.9 Vitamines du groupe B	93
2.2 Les acides gras polyinsaturés	97
2.2.1 Les oméga-3	97
3. Etude critique	108
3.1 Les constituants	108
3.1.1 Les absents	108
3.1.2 Les nutriments à supprimer	111
3.1.3 Les nutriments n'ayant pas fait suffisamment leurs preuves	112
3.2 Les doses	114
3.3 Les formes	117
3.3.1 Les formes à supprimer	117
3.3.2 Les formes à préférer	117
3.4 Les gammes	120

3.5 La composition adéquate en fonction des données actuelles	120
4. Le rôle du pharmacien	123
Conclusion	126
Références bibliographiques	128
Serment des Apothicaires	140

ABREVIATIONS

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

AGPI : Acide gras polyinsaturé

AJR : apport journalier recommandé

ALA : Acide alpha-linolénique

ANC : apport nutritionnel conseillé

CSHPF : Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France

DEP : Décollement de l'épithélium pigmentaire

DHA : Acide docosahexaénoïque

DMLA : Dégénérescence maculaire liée à l'âge

DOPM : Densité optique du pigment maculaire

DSR : Décollement séreux de la rétine MLA : Maculopathie liée à l'âge

EOR : Espèces oxygénées réactives

EPA : Acide éicosapentaénoïque

EPR : Epithélium pigmentaire rétinien

NER : Neuro-épithélium rétinien

HAS : Haute autorité de santé

HDL : High density lipoprotein

HTA : Hypertension artérielle

LDL : Low density lipoprotein

MCV : Maladie cardiovasculaire

OCT : Optical Coherence Tomography

OR : Odd ratio

RDA : Recommended Dietary Allowances

SFO : Société Française d'Ophtalmologie

SFO : Société française d'ophtalmologie

SOD : Superoxyde dismutase

UV : ultra violet

INTRODUCTION

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) se définit comme une maladie du vieillissement oculaire et se manifeste par une altération de la vision centrale.

Cette maladie représente la première cause de baisse sévère de l'acuité visuelle et de cécité dans les pays développés chez les personnes de plus de 55 ans. Sa prévalence augmente fortement avec l'âge, elle passe de moins de 0,5% avant 65 ans à près de 15% après 80 ans. En France, en extrapolant les taux de prévalence de la méta-analyse à la population française, on estimait en 2005 à 600 000 le nombre de patients atteints de DMLA. La prévalence de la DMLA augmente exponentiellement avec l'âge et compte tenu du vieillissement de la population, ce nombre doit être aujourd'hui plus proche du million de cas de DMLA.

Cette maladie représente un véritable problème de santé publique, particulièrement lorsqu'on considère le vieillissement de la population. Des spots publicitaires sont diffusés afin d'améliorer le dépistage de cette maladie chez les sujets âgés, car une prise en charge précoce est primordiale pour en limiter l'évolution.

Bien que le mécanisme physiopathologique de la DMLA reste actuellement peu élucidé, plusieurs études épidémiologiques ont permis de découvrir les facteurs de risques de la maladie. Plusieurs mécanismes semblent intervenir dans le développement de la DMLA, notamment l'implication du stress oxydant et/ou d'un déficit en antioxydants d'origine nutritionnelle est avancée. Différentes études épidémiologiques et interventionnelles ont établi des liens entre certains nutriments et le risque de développer une DMLA. Les compléments alimentaires sont maintenant souvent prescrits ou conseillés par les ophtalmologistes aux patients atteints de DMLA mais leur efficacité est controversée, d'autant plus que le traitement reste à la charge du patient.

Au cours de cette thèse, nous rappellerons dans une première partie la pathologie en elle-même. Dans la deuxième partie nous présenterons les facteurs de risques de DMLA liés au stress oxydant. Puis dans la troisième partie nous analyserons les différents nutriments retrouvés dans les compléments alimentaires pour lesquelles des études épidémiologiques et/ou interventionnelles sont disponibles. Ensuite nous réaliserons une analyse critique des différents compléments alimentaires présents sur le marché et ayant une indication dans le vieillissement oculaire et/ou la DMLA.

Pour conclure, nous nous efforcerons de définir si les compléments alimentaires utilisés sont réellement bénéfiques pour le patient ou si des améliorations dans les formulations seraient nécessaires. Nous soulignerons également les limites de cette supplémentation.

1 Définition

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une maladie du vieillissement oculaire qui se définit comme l'altération lésionnelle de la macula conduisant à la destruction des cellules neuro-sensorielles et à une baisse de l'acuité visuelle.

La macula, très riche en cônes, est le siège de l'acuité visuelle et du sens coloré. Elle permet de voir avec précision les détails et les couleurs, de fixer des objets, de lire, d'écrire, de reconnaître les visages.

La DMLA est à l'heure actuelle la cause la plus fréquente de perte irréversible de l'acuité visuelle centrale et de cécité dans les pays industrialisés occidentaux.

Il existe deux formes de DMLA : la forme atrophique ou « sèche » d'évolution progressive, et la forme exsudative ou « humide » marquée par de brusques paliers d'aggravation. La DMLA exsudative peut se développer de manière isolée ou en association avec la forme atrophique.

2. Rappels anatomiques et physiologiques de l'œil et de la rétine

(MARIEB EN. 4^{ème} Edition. 1999)

2.1 Structure anatomique de l'œil

L'œil adulte est une sphère d'un diamètre d'environ 2,5 cm. Seul le sixième antérieur de la surface de l'œil est visible, le reste est entouré et protégé par un coussin de graisse et par les parois osseuses de l'orbite. L'œil est une structure complexe et une petite partie seulement de ses tissus est consacrée à la photoréception.

2.1.1 Structures annexes de l'œil

Les structures annexes de l'œil sont le sourcil, les paupières, la conjonctive, l'appareil lacrymal et les muscles du bulbe de l'œil. Ces différentes structures protègent l'œil ou permettent son fonctionnement.

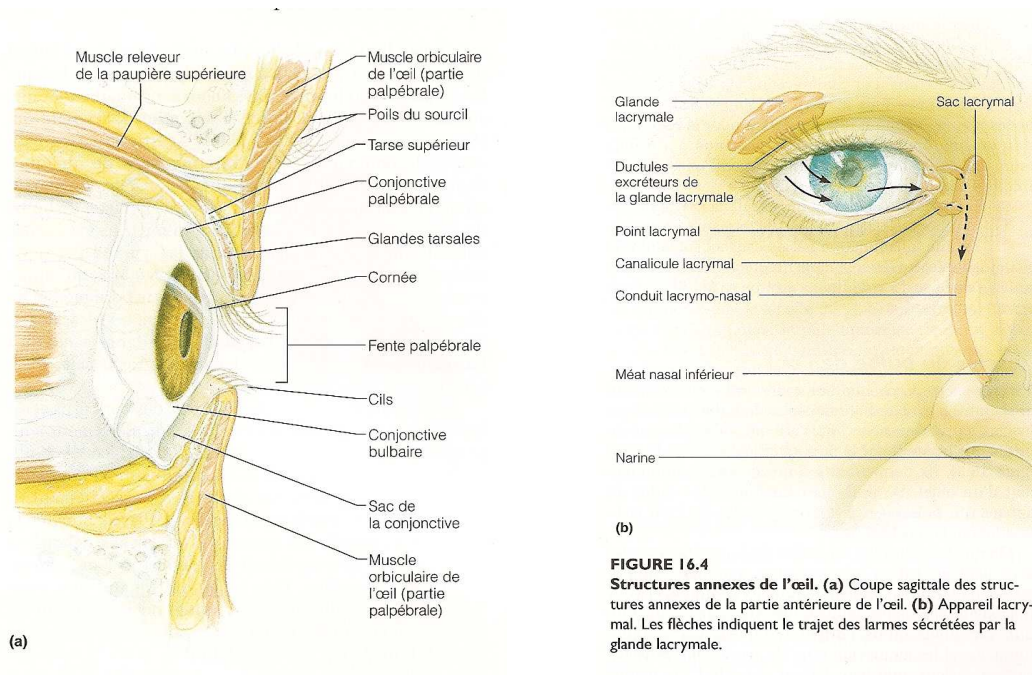


Figure 1 : Les structures annexes de l'œil (MARRIEB EN, 1999)

2.1.2 Structure du bulbe de l'œil

L'œil proprement dit, appelé bulbe de l'œil, est une sphère creuse légèrement irrégulière. Sa paroi est composée de trois tuniques : une tunique fibreuse, une tunique vasculaire et une tunique interne. Il est rempli de liquides qui concourent à lui donner sa forme. Le cristallin, la « lentille » de l'œil, divise l'œil en un segment antérieur et un segment postérieur.

2.1.2.1 Les milieux transparents

L'œil est rempli de trois milieux transparents avec, d'arrière en avant, le vitré (ou corps vitré), le cristallin et l'humeur aqueuse

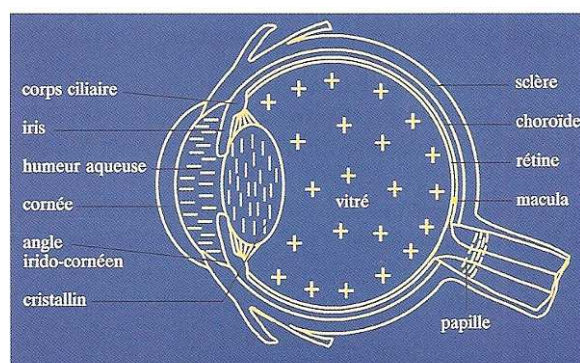


Figure 2 : Milieux transparents de l'œil (L'ophtalmologie, brochure de formation, Chauvin Bausch et Lomb, 2002)

Le vitré est une masse transparente et gélatineuse qui occupe les deux tiers du volume de l'œil, non vascularisé, non innervé, composé à 90% d'eau et de fibres de collagène.

Le cristallin est une lentille biconvexe, élastique, transparente, non innervée et non vascularisée. L'élasticité du cristallin lui confère un pouvoir de convergence variable, qui par le jeu de l'accommodation, rend donc possible la mise au point des images sur la rétine.

L'humeur aqueuse est sécrétée en permanence par le corps ciliaire dans la chambre postérieure de l'œil ; elle passe par le diaphragme pupillaire dans la chambre antérieure et est éliminée en permanence à travers le sinus veineux de la sclère. Elle a un rôle dans la tension intraoculaire qui est d'environ 16 mmHg. Elle possède également un rôle métabolique car elle assure la nutrition du cristallin et de la cornée.

2.1.2.2 Les tuniques

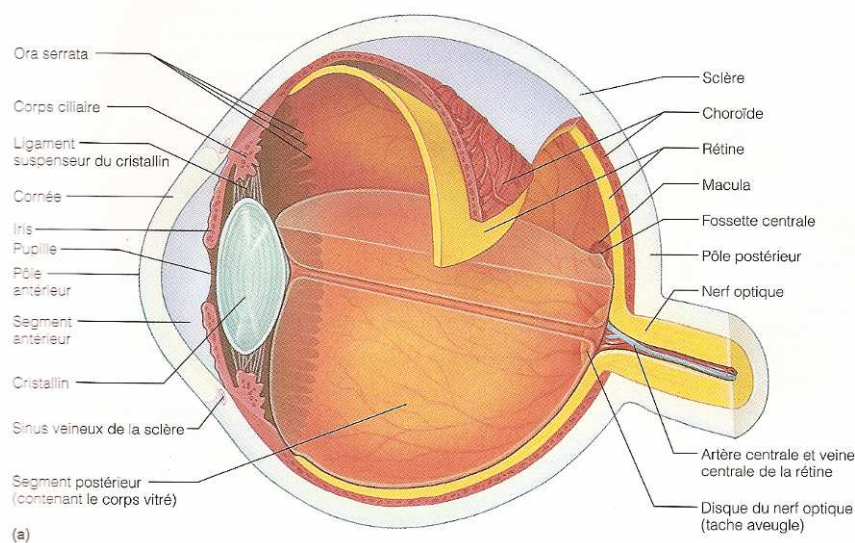


Figure 3 : Schéma d'une coupe sagittale de l'œil (MARIEB EN, 1999)

Tunique fibreuse

La première, la plus externe est une tunique de protection. Elle comprend la **sclère** et la **cornée**. La sclère est une coque de protection de 1 mm d'épaisseur, de couleur blanche, traversée par les éléments vasculo-nerveux de l'œil. C'est également la zone d'insertion des muscles oculomoteurs. La sclère se prolonge en avant par un tissu transparent, la cornée, qui permet le passage de la lumière à l'intérieur de l'œil.

Tunique vasculaire

L'enveloppe moyenne du bulbe est aussi appelée uvée. Cette tunique pigmentée comprend trois éléments : La **choroïde**, le **corps ciliaire** et l'**iris**. La choroïde est une membrane fortement vascularisée fournissant des nutriments à toutes les tuniques du bulbe. A l'avant elle forme le corps ciliaire, un anneau de tissu épais qui entoure le cristallin, puis l'iris percé d'une ouverture : la pupille. L'iris se comporte comme un diaphragme musculo-pigmentaire réagissant à l'intensité lumineuse.

Tunique interne

La troisième tunique qui tapisse la face interne de la choroïde est la tunique neurosensorielle permettant la vision : **La rétine**. Elle se compose de deux parties complémentaires et très distinctes l'une de l'autre : L'épithélium pigmentaire de la rétine (EPR) et le neuro-épithélium rétinien (NER). L'un et l'autre sont très rapprochés mais non fusionnés.

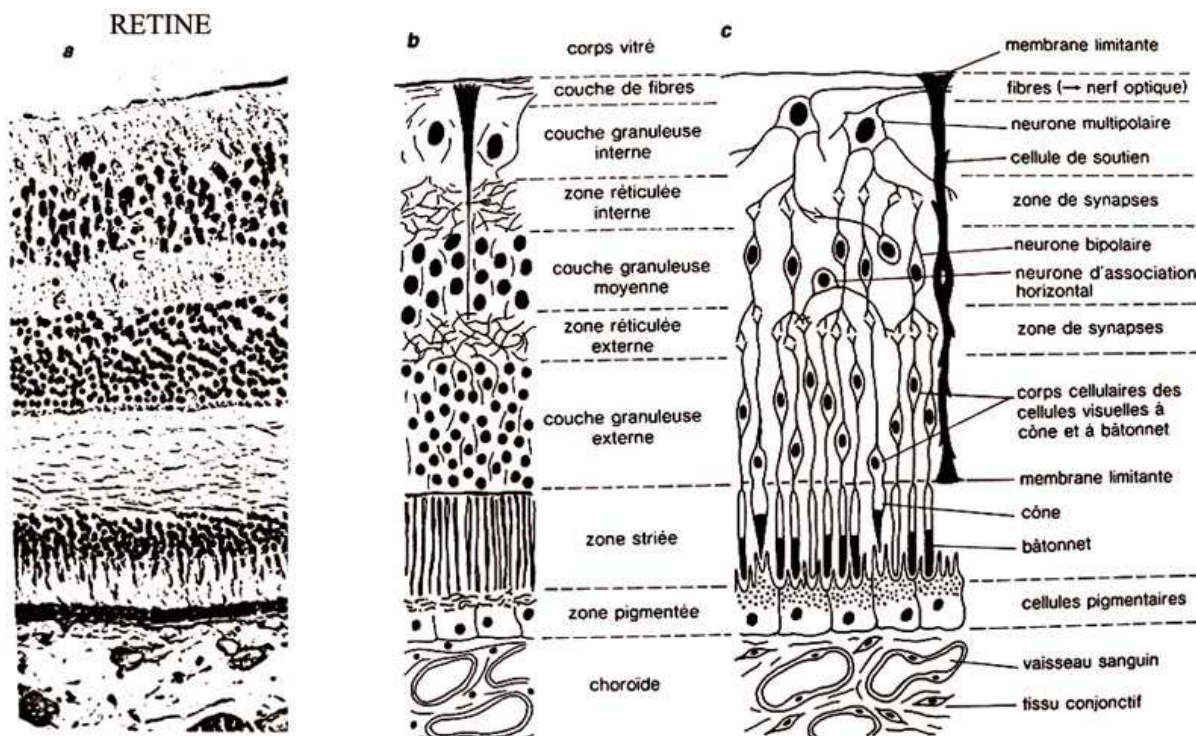


Figure 4 : Schéma d'une coupe histologique de la rétine (König C. 2006)

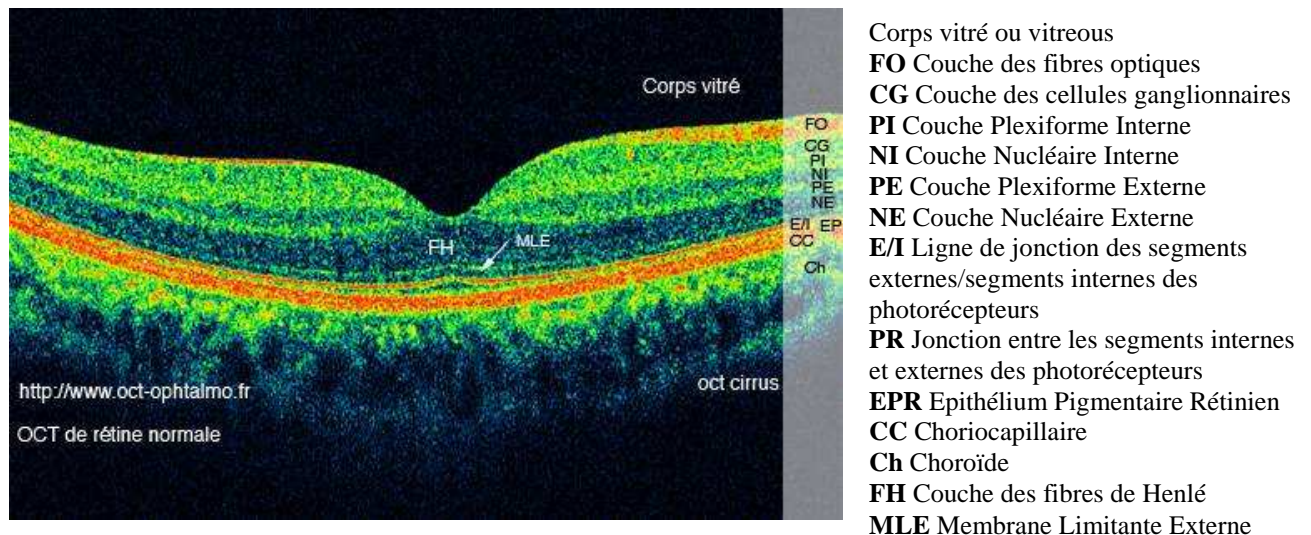


Figure 5 : OCT de rétine normale (<http://www.oct-ophtalmo.fr>)

La tomographie par cohérence optique (ou optical coherence tomography, OCT) est une technique d'imagerie non invasive et sans contact utilisant la réfraction de rayons lasers et permettant de visualiser des structures anatomiques en coupe. L'OCT est utilisée principalement en ophtalmologie afin de visualiser l'épaisseur de la rétine au niveau de la macula et de la papille optique. L'utilisation de l'OCT est potentiellement intéressante dans la plupart des pathologies affectant la rétine ou niveau de la macula et de la papille optique, notamment la dégénérescence maculaire liée à l'âge, les œdèmes maculaires, la rétinopathie diabétique, les pathologies de la jonction vitréo-rétinienne et le glaucome à angle ouvert. (HAS, 2007)

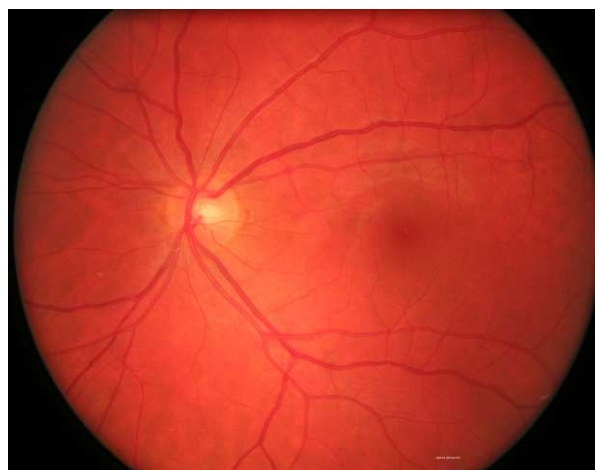


Figure 6 : Rétine saine observée au fond d'œil (Dr Muratet JM. 2008-2010)

L'épithélium pigmentaire rétinien (EPR)

Il est l'élément le plus externe de la rétine, directement en contact avec la chorio-capillaire par l'intermédiaire de la membrane de Bruch constituée des membranes basales de l'EPR et des capillaires choroïdiens ainsi que d'autres éléments. L'EPR est formé d'une couche unique de

cellules épithéliales remplies de mélanosomes contenant la mélanine. Il a un rôle d'écran par sa pigmentation, un rôle de barrière par la cohérence de ses jonctions intercellulaires, un rôle d'élimination par les extrémités apicales de ses cellules qui assure l'élimination permanente des disques usagés.

Le neuro-épithélium rétinien (NER)

Il est la membrane sensorielle de l'œil par l'organisation étagée de ses multiples cellules nerveuses disposées en couches superposées. C'est à ce niveau qu'a lieu la photochimie et la transduction rétinienne.

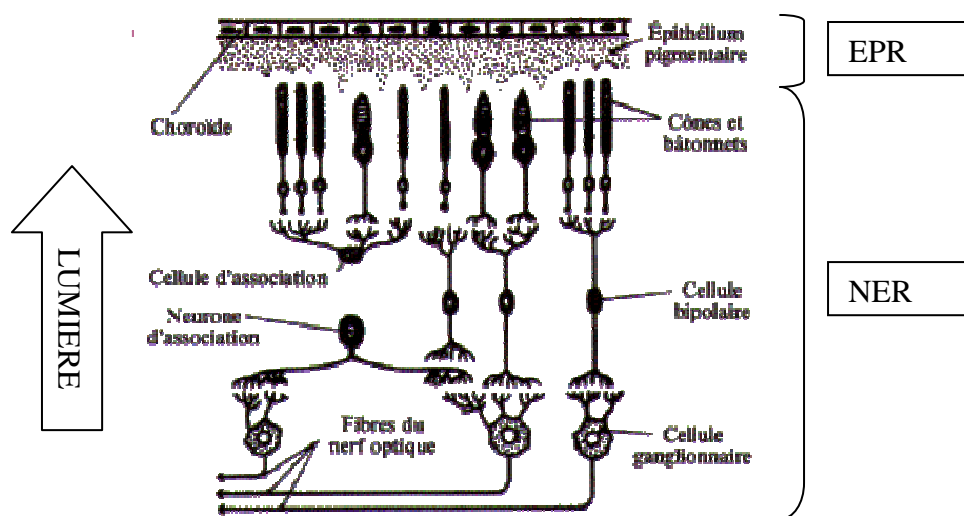


Figure 7 : Organisation cellulaire de la rétine

- Les cellules visuelles : les cônes et les bâtonnets

Elles forment la couche la plus externe du NER et sont, par leurs articles externes, directement en contact avec l'EPR.

Les cônes sont concentrés au niveau de la macula qui couvre une surface rétinienne de 6 mm de diamètre. La macula n'est peuplée que de cônes. Leur densité est extrême au niveau de la fovéola qui ne dispose que d'une surface de 200µm de diamètre. Elle est le siège de l'acuité visuelle et de la vision colorée. Du bord de la macula à la périphérie de la rétine, la densité des cônes décroît graduellement.

Les bâtonnets, beaucoup plus nombreux, sont disséminés dans toute la rétine. Sensibles aux faibles intensités lumineuses, ils permettent la vision crépusculaire et nocturne mais ils fournissent des images floues et incolores. C'est pourquoi les couleurs et les contours des objets sont indistincts dans la pénombre.

Très schématiquement, la transformation de l'énergie lumineuse photonique en un influx nerveux s'effectue au niveau de ces cellules visuelles et plus particulièrement au niveau des

segments externes contenant les pigments visuels. Les pigments visuels sont constitués de deux molécules contenant deux parties : une portion protéique et une portion qui absorbe la lumière appelée **chromophore**.

Les photorécepteur convertissent les photons en signal neuronal et le transmettent aux cellules bipolaires.

- Les cellules bipolaires

Si les cellules visuelles sont les récepteurs de la lumière, les cellules bipolaires sont le premier neurone, entièrement intrarétinien, des voies visuelles. Elles permettent la transmission de l'influx nerveux aux cellules ganglionnaires.

- Les cellules ganglionnaires

Les cellules ganglionnaires, deuxièmes neurones des voies visuelles, sont rétino-cérébrales et forment, par leurs axones, la couche des fibres optiques, la plus interne du NER, qui se concentrent au niveau de la papille pour former le nerf optique. Le message sensoriel est ainsi transmis au cerveau puis ce message est enrichi d'informations portant sur le mouvement, la forme et la position spatiale de l'objet observé.

3. Epidémiologie

La DMLA est la première cause de malvoyance et de cécité après 50 ans dans les pays industrialisés.

La prévalence globale de la maladie est d'environ 8% après 50 ans, soit environ 1,5 million de personne en France dont 600 000 atteint de MLA et 900 000 atteint de DMLA.

Concernant la population française, deux études épidémiologiques nous renseignent sur la prévalence de le DMLA.

L'étude POLA (Delcourt C et al. 1998) a été réalisée sur les résidents de la ville de Sète entre 1995 et 1997, âgés de 60 ans et plus, soient 2 584 personnes. L'utilisation de critères internationaux de classification de la DMLA (The International APM Epidemiological Study Group, 1995) rendait possible la comparaison avec les autres grandes études épidémiologiques réalisées au niveau mondial. La prévalence globale a été de 1,87 % dans

une population de 60 ans et plus. Il n'y avait pas de différence de prévalence entre hommes et femmes.

L'étude EUREYE (Augood C et al. 2004) est une étude épidémiologique multicentrique européenne incluant 7 centres dans toute l'Europe, le centre Français se situant à Créteil. Parmi les 703 sujets de plus de 65 ans recrutés en France, 3,02 % étaient atteints de DMLA. La forme néovasculaire (associée ou non à l'atrophie géographique) correspondait à 65 % des cas de DMLA, les 35 % restant étant attribués à l'atrophie géographique isolée. Parmi les 158 cas, 42 % étaient bilatéraux. De manière parallèle à l'étude POLA, la prévalence de la DMLA augmentait très fortement avec l'âge, jusqu'à 12,3 % chez les sujets âgés d'au moins 80 ans. De même que dans l'étude POLA, il n'y avait pas de différence significative entre hommes et femmes.

D'après une méta-analyse (Friedman et al, 2004) incluant les six plus grandes études en population réalisées à ce jour dans les populations blanches des pays industrialisés, la prévalence passe de moins de 0,5% avant 65 ans à près de 15% après 80 ans. Les taux de prévalences ne montraient pas de différence statistiquement significative entre hommes et femmes. La prévalence de DMLA néovasculaire (1,02 %) était légèrement plus élevée que celle de l'atrophie géographique (0,81 %), le nombre de cas présentant une combinaison des deux formes n'étant pas précisé.

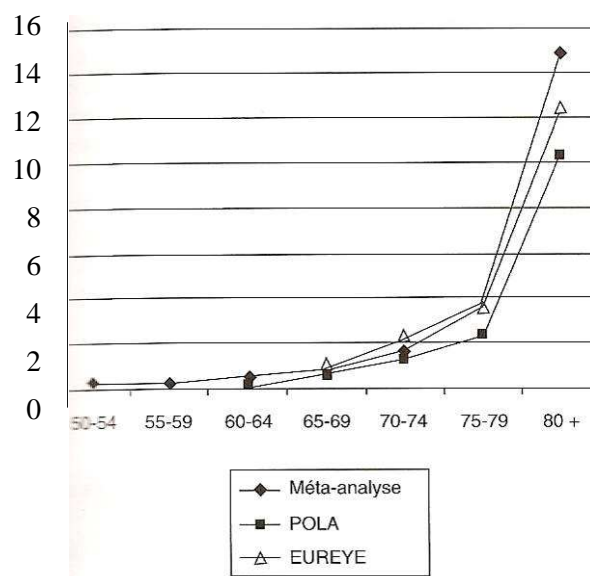


Figure 8 : Prévalence (%) de la DMLA par classe d'âge, dans l'étude POLA, dans l'étude EUREYE et dans une méta-analyse (Friedman et al, 2004)

En France, en extrapolant les taux de prévalence de la méta-analyse à la population française, en 2005 on estime à 608 000 le nombre de patients atteints de DMLA, correspondant globalement à 3% des 21 millions de personnes âgées d'au moins 50 ans. La prévalence de la DMLA augmente exponentiellement avec l'âge et atteint une personne sur dix âgée de 80 ans et plus.

	Prévalence (%) ^a	Population de France métropolitaine ^b	Nombre de cas de DMLA
Femmes			
50-54	0,2	2 102 718	4 205
55-59	0,22	2 084 760	4 586
60-64	0,35	1 397 511	4 891
65-69	0,7	1 340 042	9 380
70-74	1,52	1 376 654	20 925
75-79	3,44	1 277 023	43 930
80 +	16,39	1 917 236	314 235
Total	3,50	11 495 944	402 153
Hommes			
50-54	0,34	2 024 440	6 883
55-59	0,41	2 030 184	8 324
60-64	0,63	1 340 419	8 445
65-69	1,08	1 194 919	12 905
70-74	1,98	1 096 834	21 717
75-79	3,97	883 971	35 094
80 +	11,9	948 675	112 892
Total	2,17	9 519 442	206 260
Total général	2,89	21 015 386	608 413

a. Selon la méta-analyse de Friedman *et al.*, 2004.

b. Source : INSEE, 2005 (population de France métropolitaine au 1^{er} janvier 2005).

Tableau I : Estimation du nombre de cas de DMLA en France métropolitaine pour l'année 2005. (Soubrane G et al. 2007)

Compte tenu de l'augmentation de l'espérance de vie, les estimations prévoient alors une augmentation de 50% dans les 20 années à venir et de 100% dans les 30 ans, portant le nombre de cas prévisibles de DMLA à 1,2 million vers 2035, sur le seul territoire français.

4. Physiopathologie

Très complexe, elle est loin d'être parfaitement élucidée.

La DMLA est actuellement perçue comme le résultat d'une moindre capacité de l'EPR à épurer les déchets produits par le métabolisme des photorécepteurs. Ces déchets vont s'accumuler entre la membrane basale de l'EPR et la membrane de Bruch et constituer des amas de substances appelés drusen.

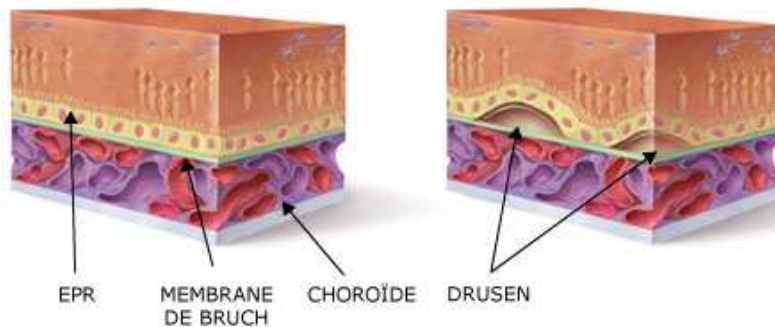


Figure 9 : Illustration schématique de la localisation de drusen (Lambert V. Mars 2009)

Il existe deux types de drusen :

- Les drusen miliaires sont les plus fréquents. Disséminés dans la région maculaire, ils forment un semis de ponctuations blanches de très petite taille, séparées les unes des autres par des espaces de rétine saine. Ils sont dans la majorité des cas asymptomatiques et seraient davantage le témoin du simple vieillissement oculaire, cependant ils évoluent plus volontiers, en présence de différents facteurs de risque, vers une forme atrophique que exsudative.

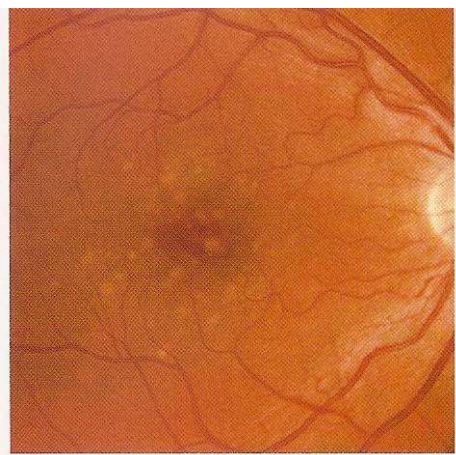


Figure 10 : Drusen miliaires vus au fond d'œil (Les DMLAs, Soubrane G et al. 2007)

- Les drusen séreux sont plus grands, mal limités et tendent à confluer au centre de la macula. Ils sont quant à eux, étiquetés comme des anomalies à risque et peuvent évoluer vers l'une ou l'autre forme de DMLA. Des migrations pigmentaires peuvent être associées aux drusen séreux.

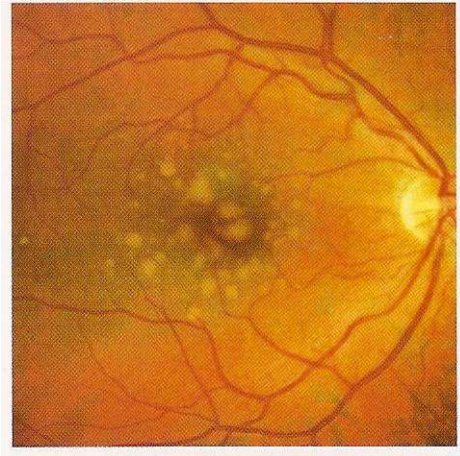


Figure 11 : Drusen séreux vus au Fond d'œil (Les DMLAs, Soubrane G et al. 2007)

Ces drusen constituent des précurseurs de DMLA et sont associés au terme de MLA : Maculopathie liée à l'âge.

D'après la classification internationale, elle comprend :

- Des drusen séreux (plus de 63 microns)
- Des altérations pigmentaires (hypo et/ou hyperpigmentation de l'EPR)

La DMLA quant à elle, implique obligatoirement une destruction cellulaire définitive et irréversible des cellules du Neuro-épithélium rétinien. Il en existe deux types, la forme atrophique et la forme exsudative.

5. Les deux types de DMLA

5.1 La DMLA atrophique

Caractéristiques :

Au cours de la DMLA atrophique, une dégénérescence progressive par apoptose des cellules de l'épithélium pigmentaire entraîne des altérations secondaires de la choriocapillaire, puis des photorécepteurs, aboutissant à une perte visuelle sévère. Ces modifications pigmentaires et atrophiques forment de petites aires au niveau de la macula, qui ont tendance à s'élargir,

aboutissant à une atrophie dite géographique, puis à confluer pour aboutir à une lésion centrale arrondie, dite atrophie aréolaire.

Cette forme est habituellement bilatérale et souvent asymétrique. Dans une série de plus de deux cents patients avec atrophie géographique, l'œil adelphe était affecté dans plus de 50% des cas. La différence de surface de l'aire atrophique d'un œil à l'autre est de l'ordre de 20% (Sarks J-P et al. 1988).

Diagnostic clinique

Il repose sur l'examen du fond d'œil.

A l'examen du fond d'œil, la zone atrophique apparaît comme une plage décolorée de contour polycyclique. Dans les formes étendues, il est possible de visualiser des troncs vasculaires choroïdiens au sein des zones atrophiques.

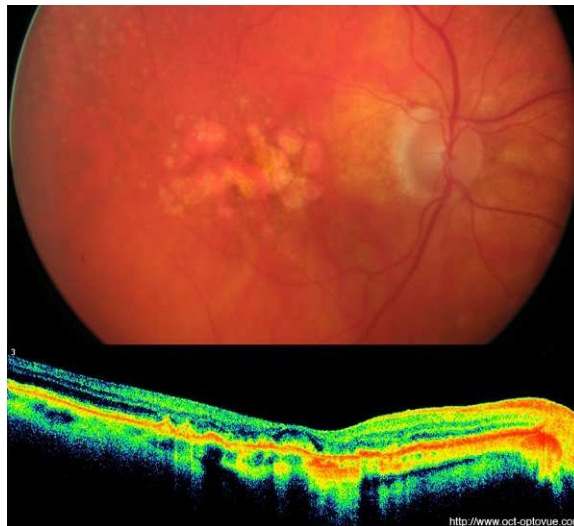


Figure 12 : DMLA atrophique avec plage d'atrophie vue au fond d'œil et à l'OCT (Muratet JM., 2008-2010)

A l'OCT, on observe un amincissement rétinien maculaire. Le signal traverse facilement les couches rétiniennes.

Signes cliniques

Il s'agit tout d'abord d'une baisse des contrastes, car en règle générale, les plages d'atrophie se développent autour de la macula. Le principal signe fonctionnel est la difficulté à la lecture nécessitant un éclairage de plus en plus fort. Puis progressivement les zones d'atrophie s'étendent et envahissent la région centrale, ce qui entraîne une baisse d'acuité visuelle. Du fait de l'absence d'épithélium pigmentaire, de rétine neurosensorielle et des photorécepteurs, ces zones d'atrophie entraînent un scotome absolu, associé à une diminution de la vision en faible éclairage et de la sensibilité aux contrastes.

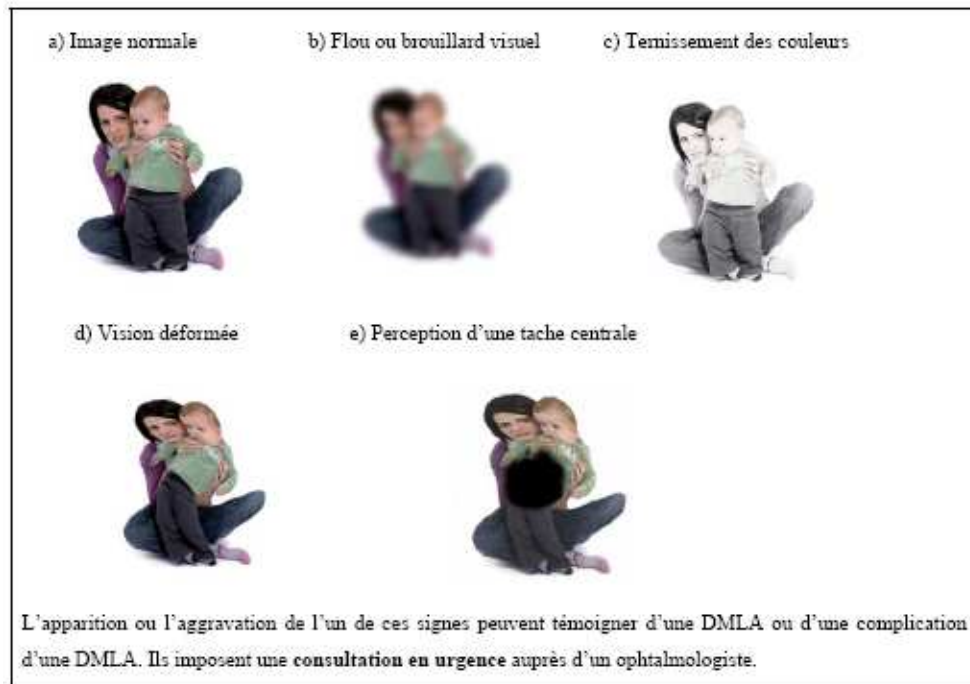


Figure 13 a, b, c, d et e : Simulation des symptômes visuels que peut engendrer une DMLA (DMLA : le dépistage reste une priorité, Dossier de presse Mai 2009)

Si aucun traitement n'est instauré, la lecture, l'écriture, la conduite ou encore la reconnaissance des visages deviennent difficiles puis impossibles. Les détails ne sont plus perçus. La fixation du regard sur un objet n'est plus maîtrisée, ce qui désorganise toute l'orientation du regard.

La DMLA ne rend pas complètement aveugle pour autant. En effet, seule la vision centrale est affectée et, si toutefois il n'a pas été lésé par une autre maladie de l'œil, le champ de vision périphérique est préservé. Les personnes atteintes peuvent toujours percevoir les objets en périphérie, ce qui leur permet de rester assez autonomes pour certaines activités de la vie quotidienne, comme se déplacer, s'habiller ou prendre un repas.

Les symptômes ne sont pas toujours perçus spontanément. C'est pourquoi l'auto-surveillance est recommandée dans certains cas, afin de les dépister sans perdre de temps. Parmi les méthodes disponibles : la grille d'Amsler, un quadrillage noir et blanc doté d'un point central.

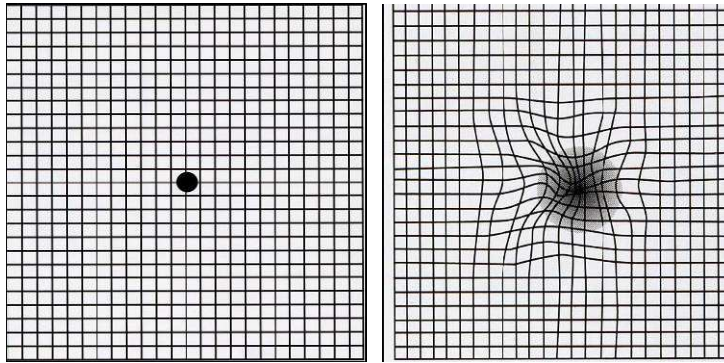


Figure 14 : Grille d'Amsler. A gauche, sujet normal ; à droite métamorphopsies et scotome central (Photo Novartis)

Les personnes qui portent des lunettes pour lire doivent les avoir pour effectuer le test.

Dans une pièce bien éclairée :

- placer la grille à la distance habituelle de lecture
- cacher le premier œil pour tester l'autre et reproduire la manœuvre inverse pour tester le second
- fixer le point noir central.

Si les lignes de la grille apparaissent déformées, amputées, mobiles ou se superposent à une tache (cf Figure 14), il est urgent de consulter un ophtalmologiste. Ces signes peuvent témoigner d'une DMLA et justifier un traitement urgent.

Complications :

- Extension progressive de l'atrophie

Les petites plages atrophiques vont s'étendre progressivement en surface dans la région périfovéolaire avec une épargne centrale longtemps respectée. L'extension se fait fréquemment en fer à cheval respectant la fovéola ; plus rarement il s'agira de la confluence des petites surfaces atrophiques.

- Survenue d'une néovascularisation choroïdienne

Il a été souligné que les yeux présentant des stades précoces d'atrophie géographique peuvent ultérieurement développer des néovaisseaux choroïdiens avec baisse brutale de l'acuité visuelle.

5.2 La DMLA exsudative

Caractéristiques

Les formes exsudatives constituent les formes les plus rapidement évolutives.

La DMLA exsudative est caractérisée par la survenue d'une néovascularisation d'origine choroïdienne. Ce processus s'accompagne d'une exsudation majeure de liquide séreux, protéique et/ou hémorragique et provoque un décollement maculaire séreux ou séro-hémorragique.

Il existe deux types principaux de néovaisseaux :

- Les néovaisseaux visibles
- Les néovaisseaux occultes

La néovascularisation visible

Le néovaisseau choroïdien franchit la membrane de Bruch et se développe soit sous l'épithélium pigmentaire soit sous la rétine sensorielle. Il semble que les néovaisseaux choroïdiens visibles présentent assez souvent une extension sous la rétine sensorielle.

Cette forme est la mieux connue dans son aspect clinique et angiographique, son évolution spontanée, son pronostic et ses indications thérapeutiques. Elle correspondrait à seulement 15 à 20% des formes exsudatives.

Diagnostic clinique

- A l'examen du fond d'œil

Plusieurs signes sont évocateurs de néovascularisation choroïdienne : hémorragie, œdème rétinien ou décollement séreux rétinien apparaissent sous la forme d'une petite zone grisâtre. Le néovaisseau est parfois visible par l'hyperpigmentation qui l'entoure.

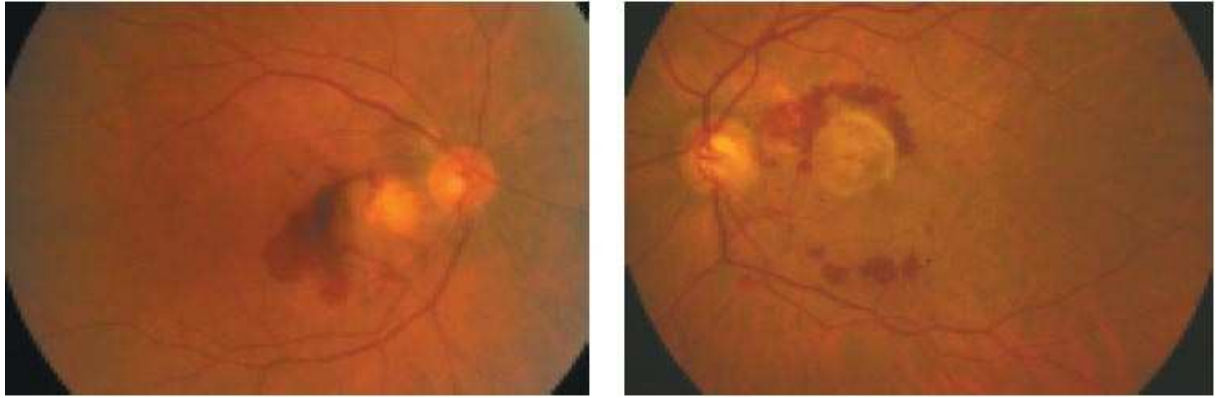


Figure 15 : Aspects du fond d'oeil de néovaisseaux choroïdiens (SFO, DMLA. 2008)

- A l'angiographie

C'est l'angiographie à la fluorescéine qui est l'examen capital et urgent. Elle permet d'affirmer le diagnostic et la localisation de la membrane néovasculaire par rapport à la fovéola et d'en délimiter la surface : on parle de néovaisseaux « bien définis »



Figure 16 : Angiographie à la fluorescéine de néovaisseaux choroïdiens « bien définis » (SFO, DMLA. 2008)

Signes cliniques

Une symptomatologie spécifique accompagne l'apparition des néovaisseaux visibles : baisse de l'acuité visuelle, micropsies, altération de la perception des couleurs. Le signe le plus important est l'apparition brutale de métamorphopsies qui justifient toujours une consultation en urgence. Par la suite, il y a apparition d'un scotome central comme dans la forme atrophique.

La néovasularisation occulte

Les néovaisseaux occultes se développent plus volontiers au dessus de l'épithélium que la néovasularisation visible et correspond à plus de 80% des formes exsudatives.

Diagnostic clinique

- A l'examen du fond d'œil

On peut retrouver des signes indirects de néovascularisation choroïdienne : décollement séreux rétinien ou œdème rétinien, souvent à peine perceptible, hémorragies sous rétiniennes.

Des exsudats sont fréquemment observés, plus souvent qu'en cas de néovascularisation visible car l'évolution est plus lente.

- A L'OCT

L'OCT permet de visualiser les néovaisseaux choroïdiens mais surtout les signes associés, notamment l'œdème maculaire ou le décollement de rétine maculaire et d'en apprécier l'évolution après traitement.

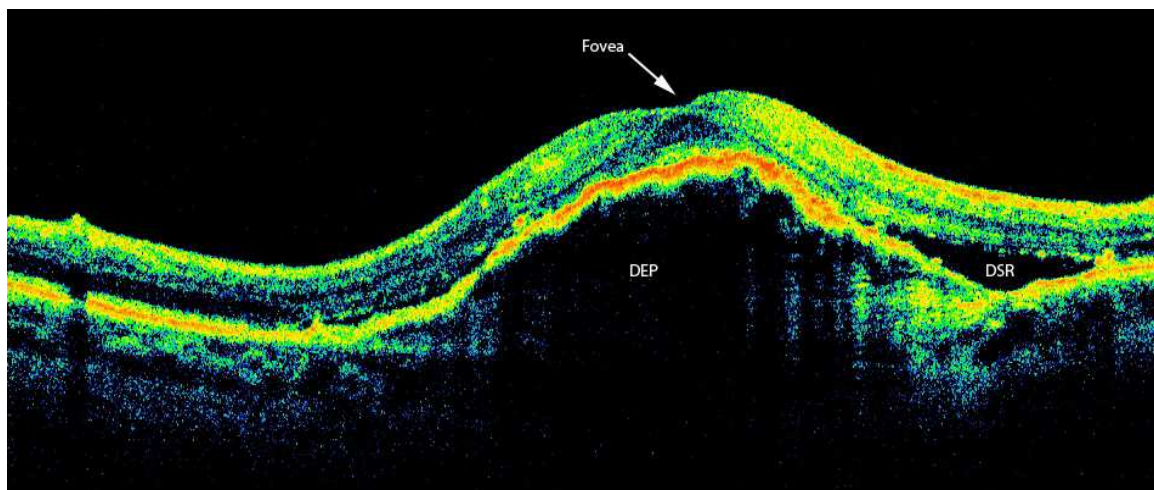


Figure 17 : OCT d'un patient atteint de DMLA exsudative avec néovaisseaux occultes (Dr Muratet JM. 2008-2010)

On observe sur la figure 17, un décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP) et un décollement séreux de la rétine (DSR).

- A l'angiographie

L'angiographie permet en général d'affirmer le diagnostic devant une diffusion de colorant inhomogène imprécise, progressive et tardive. On parle de néovaisseaux « mal définis ».

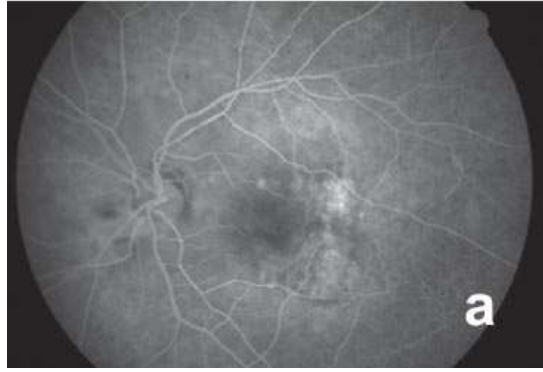


Figure 18 : Angiographie à la fluorescéine de néovaisseaux « mal définis » (SFO, DMLA. 2008)

Cependant une autre technique, l'angiographie au vert d'indocyanine vient compléter l'angiofluorographie et permet de mieux préciser les contours et surtout la localisation par rapport à la macula et la choroïde.

Signes cliniques

Les signes fonctionnels sont marqués par un syndrome maculaire habituellement modéré : baisse de l'acuité visuelle évoluant progressivement sur plusieurs semaines et fluctuant au cours de la journée ou d'un jour à l'autre, métamorphopsies.

L'évolution spontanée de ce type de néovaisseaux est extrêmement variable d'un patient à l'autre. Sa lenteur contraste avec la sévérité à court terme des néovaisseaux visibles.

6. Les traitements actuels (Société française d'ophtalmologie. DMLA. 2008)

A l'heure actuelle, seules les DMLA exsudatives bénéficient de traitements dont le but est la destruction de la membrane néovasculaire choroïdienne. Les possibilités thérapeutiques dépendent de la localisation des néovaisseaux.

La photocoagulation au laser a été le premier traitement à être validé. Elle permet la destruction des néovaisseaux et la réapplication du décollement de rétine maculaire avec disparition des métamorphopsies. Cependant cette technique est limitée aux néovaisseaux extra-fovéolaires afin de ne pas provoquer la destruction des cônes fovéolaires et ainsi faire apparaître un scotome central irréversible. Ce traitement est de moins en moins utilisé car les néovaisseaux accessibles à ce traitement représentent une minorité de cas.

La photothérapie dynamique (PDT=PhotoDynamic Therapy) consiste dans un premier temps à injecter par voie intraveineuse un produit photosensibilisant, la vertéporfine (Visudyne®), qui se fixe électivement sur la paroi des néovaisseaux. L'application dans un second temps d'un laser de faible intensité va réaliser l'oblitération des néovaisseaux sans altérer les structures rétinienne voisines ce qui stabilise ou ralentit la maladie. Plusieurs séances à quelques mois d'intervalle sont en général nécessaires.

Les anti-VEGF

Dans la famille du VEGF, le VEGF-A est un facteur majeur du développement de néovaisseaux choroïdiens. Ceci a amené à développer récemment différentes molécules anti-VEGF-A ; on dispose actuellement de deux anti-VEGF ayant obtenu l'AMM et le remboursement dans le traitement de la DMLA exsudative :

- Le pégaptanib sodique (Macugen®, Eyetech/OSI Pharmaceuticals)
- le ranizibumab (Lucentis®, Genetech/Novartis)

Pour agir de façon efficace sur les néovaisseaux choroïdiens, ces deux anti-VEGF doivent être administrés par voie intraoculaire (injection intra-vitréenne). Il s'agit d'un geste relativement simple réalisé en ambulatoire sous anesthésie topique, mais dans des conditions strictes d'asepsie ; il comporte un risque peu élevé de complications (<1%). Il s'agit aujourd'hui du traitement le plus efficace pour inactiver les néovaisseaux de la DMLA exsudative, dont ils améliorent nettement le pronostic. Les néovaisseaux sont d'autant plus sensibles au traitement qu'ils sont pris en charge précocement. Si ce traitement est administré suffisamment tôt, il peut limiter les complications induites par la néovascularisation avant que les photorécepteurs ne soient détruits. Il peut également stabiliser l'acuité visuelle et même permettre une certaine récupération visuelle. Le principal inconvénient de ce traitement, c'est qu'il est contraignant pour les patients comme pour les médecins, et impose une surveillance ophtalmologique étroite. Pour maintenir puis stabiliser leur efficacité thérapeutique, les injections doivent être répétées toutes les 4 à 6 semaines pendant plusieurs mois.

Un troisième anti-VEGF, l'Avastin® (bêvacizumab) n'a pour l'instant obtenu ni l'AMM ni le remboursement.

La chirurgie :

Du fait des progrès considérables des traitements médicaux des formes exsudatives, des résultats opératoires décevants et d'un risque non négligeable de complications, la chirurgie de la DMLA s'est vue reléguée au second plan. Ses indications sont donc devenues rares

aujourd'hui. Elle peut notamment être utile pour drainer des hémorragies sous la macula, suite au saignement de néovaisseaux.

La rééducation basse vision :

Quand les autres traitements n'ont pas permis la conservation d'une acuité visuelle satisfaisante, notamment de près, il faut proposer aux patients une rééducation et des aides visuelles :

- la rééducation orthoptique à pour objectif d'apprendre au patient à utiliser la rétine située en dehors de la lésion (néovaisseaux choroïdiens étendus ou DMLA atrophique).
- les aides visuelles, systèmes grossissants optiques ou électroniques peuvent améliorer les résultats obtenus par la rééducation orthoptique.

Rééducation orthoptique et aides visuelles ont cependant des limites, et idéalement de nombreux patients devraient être pris en charge par des équipes pluridisciplinaires associant ophtalmologiste, orthoptiste, opticien, ergothérapeute, psychologue et personne chargée des activités de la vie quotidienne, mais de tels centres sont peu nombreux en France.

Le cas particulier de la DMLA atrophique

Cette forme de la maladie évolue lentement, sur de nombreuses années. Les plages d'atrophie s'étendent progressivement pour n'atteindre le centre de la macula qu'au stade terminal et provoquer alors une baisse importante de la vue avec apparition d'un scotome central.

Aucun traitement n'a encore démontré son efficacité pour la forme atrophique ; cependant lorsque la baisse d'acuité visuelle est sévère, il doit être proposé au patient une rééducation orthoptique et des aides visuelles (rééducation basse vision).

La recherche reste très dynamique

La tendance actuelle est d'essayer de combiner plusieurs types de traitements, afin d'augmenter leur efficacité et ainsi préserver au mieux la vision des personnes qui souffrent de DMLA.

D'autres molécules sont en développement. Elles agissent sur :

- les facteurs impliqués dans la formation des néovaisseaux des DMLA exsudatives
- la protection des neurones réiniens (dont la mort est responsable de la baisse de vision)
- la formation des « drusen », ces lésions du fond de l'œil qui prédisposent à la DMLA

- l'inflammation et le stress oxydatif, impliqués dans les mécanismes physiopathologiques de la DMLA.
- les phénomènes de fibrose (cicatrisation) terminal

La DMLA est une pathologie multifactorielle dans laquelle l'âge est le facteur de risque le plus important, mais il n'est pas unique. Certains facteurs de risques peuvent être considérés comme n'ayant que très peu ou aucun effet alors que d'autres apparaissent constamment liés au risque de survenue de DMLA.

1. L'âge

Toutes les études épidémiologiques réalisées sur ce facteur placent l'âge comme le premier facteur de risque de la maladie. Plus l'âge est important et plus la prévalence de DMLA est élevée. (Augood C et al. 2004)

Les modifications de structure de l'EPR et de la membrane de Bruch liées au vieillissement retentissent défavorablement sur le fonctionnement des photorécepteurs.

2. Le sexe

De nombreuses études ont présenté des résultats contradictoires quant au risque plus important de DMLA chez la femme. Une récente méta-analyse d'un grand nombre d'études de prévalence a montré un risque légèrement plus élevé de tout type de MLA chez la femme, particulièrement avec le vieillissement (Evans, 2001). Néanmoins, la différence d'espérance de vie en faveur du sexe féminin y explique l'apparente prédominance de la DMLA. Globalement, on peut penser que si les femmes présentent un risque plus important, cette augmentation du risque liée au sexe est minime.

3. L'Ethnie

La plupart des études ont été réalisées dans les populations blanches, donc dans un groupe ethnique parfaitement déterminé, mais des différences dans les phénotypes sont connues : les japonais présentent rarement des drusen (Bird, 2003) ; la cécité due à la DMLA semble subjectivement plus rare chez les noirs. De récentes études dans des populations multiraciales ont mis en évidence une prévalence plus faible de MLA et de DMLA dans la population noire (Klein R et al. 2003), un risque plus faible de DMLA dans la population hispanique et plus élevé dans la population chinoise (Klein R et al. 2006). Les taux de DMLA exsudative et

atrophique dans les différents groupes ethniques sont différents. La prévalence de MLA, des drusen et des altérations de l'épithélium pigmentaire spécifiquement parmi les Noirs est largement inférieures à celle des blancs, alors que les taux de DMLA exsudative sont identiques (Klein R et al. 1999b).

Une susceptibilité génétique peut expliquer en grande partie les différences raciales, mais d'autres facteurs comme la concentration en mélanine choroïdienne, pourraient être déterminants.

4. Génétique

Les facteurs génétiques jouent un rôle important dans la maladie plurifactorielle qu'est la DMLA. Des arguments anciens tels que l'agrégation familiale (Gass, 1973) et les études sur les jumeaux (Seddon et al. 2005) ont suggéré l'existence d'une composante génétique dans la DMLA. Malgré les difficultés d'analyse, quatre facteurs de prédisposition génétique ont été mis en évidence : le gène de l'ApoE (codant pour une protéine de transport des lipides), le gène ABCA4 (gène de la maladie de Stargardt), le gène CFH (facteur H du complément régulateur d'inflammation) et le gène PLEKHA-1 (LOC387715/HTRA1). L'hérédité de la DMLA apparaît en fait très hétérogène et l'on peut supposer la localisation de plusieurs autres gènes et l'identification de nombreux facteurs génétiques. Le génotypage simplifié permettra, dans un avenir proche, d'identifier les individus à plus haut risque de DMLA.

5. Facteurs oculaires

5.1 Couleur de l'iris

Les iris foncés protègent probablement mieux la rétine que les iris de couleur bleue contre les dommages liés à la lumière (Young, 1988). Parmi les grandes études en population générale, seule la Blue Mountains Eye Study (Mitchell et al. 1998) a trouvé un odds ratio augmenté pour la MLA chez les sujets aux yeux bleus, qui n'a pas été confirmé après 5 ans de suivi (Wang et al. 2003b). La divergence des études concernant l'implication de la couleur de l'iris dans la survenue de DMLA suggère un rôle très limité de ce facteur.

5.2 Erreur de réfraction

L'hypermétropie a été corrélée à une augmentation de risque de DMLA par Maltzman en 1979. Plus tard trois études cas contrôle ont confirmé ces résultats (Hyman et al. 1983 ;

Weiter et al. 1985 ; Sandberg et al. 1993). L'étude Blue Mountains a trouvé une faible corrélation positive entre l'hypermétropie et la MLA, mais pas avec la DMLA (Wang et al. 1998). A l'opposé l'étude Beaver Dam a relaté une faible association inverse. Dans l'étude de Rotterdam, une augmentation du risque de MLA et de DMLA a été observée chez l'hypermétrope (Ikram et al. 2003). La discussion n'est pas close sur le sujet, et l'hypermétropie jouerait un rôle limité dans la survenue de DMLA.

5.3 Cataracte et traitement chirurgical de la cataracte

Les données de la relation entre la cataracte et la MLA sont peu nombreuses et non concluantes. Cependant plusieurs études ont montré un risque de progression plus élevée de la MLA et de la DMLA pour les yeux opérés de cataracte (Van der Schaft et al. 1994 ; Pollack et al. 1996 ; Klein R et al. 1998b). Ces constatations sont d'une importance majeure, suggérant une attitude conservatrice chez les patients atteints de MLA et de cataracte. En dehors d'un biais de dépistage, les explications possibles sont les risques d'ordre mécanique, le traumatisme lumineux pendant l'intervention, l'augmentation du risque lié à la lumière bleue et surtout la réponse inflammatoire per et post opératoire immédiate.

6. Facteurs systémiques

6.1 Œstrogènes et ménopause

Une des explications possibles à la prévalence plus élevée de la DMLA chez la femme (si elle existe) pourrait être la perte de l'effet protecteur des œstrogènes contre l'athérosclérose après la ménopause. Mais les études sont contradictoires sur le rôle bénéfique des œstrogènes endogènes sur le risque de MLA. L'étude Rotterdam a montré un risque plus élevé de DMLA chez les femmes ménopausées précocement après ovariectomie (Vingerling et al. 1995c) mais le rôle bénéfique des œstrogènes endogènes n'a pas été confirmé par l'étude de Beaver Dam, ni sur la prévalence, ni sur l'incidence de la MLA (Klein BE et al. 1994 ; Klein BE et al. 2000). Les données sur l'impact de l'hormonothérapie substitutive sont à ce jour peu concluant. (Group TEDC-CS, 1992 ; Klein BE et al. 1994, 2000).

6.2 Maladies cardiovasculaires

Une des hypothèses physiopathologiques de la MLA implique les maladies vasculaires atteignant la choriocapillaire sous-jacente à la rétine. La conséquence en serait un apport insuffisant en nutriments et une diminution de l'élimination des déchets. Cependant seules

quelques études ont trouvé une association positive (Hyman LG et al. 1983 ; Goldberg et al 1988), contrairement à la plupart d'entre elles (Group TEDC-CS, 1992 ; Hyman L et al. 2000). Etre atteint de maladie cardiovasculaire n'est pas considéré comme un facteur de risque majeur de DMLA.

6.3 Hypertension artérielle

Les données sur l'association entre l'hypertension artérielle et les MLA de tous types sont généralement peu concluantes. En revanche plusieurs études ont mis en évidence une association significative entre l'hypertension et la DMLA exsudative uniquement. (Hyman L et al. 2000 ; Age-related Eye Disease Study Research Group, 2000 ; Klein et al. 1997 ; MPS group, 1997 ; Van Leeuwen et al. 2003).

6.4 Athérosclérose

Dans l'étude Rotterdam, la présence de plaques athéromateuses dans l'artère carotidienne était associée à une prévalence plus élevée de DMLA (Vingerling et al. 1995a). Récemment une augmentation de la rigidité artérielle a été mise en évidence chez les patients atteints de DMLA (Sato et al. 2006). Dans le même sens, les données histopathologiques montrent une composition similaire des protéines des drusen et de celles des dépôts extracellulaires de l'athérosclérose (Mullins et al. 2000).

6.5 Diabète

Aucune des nombreuses études réalisées n'a retrouvé d'association significative entre le diabète et la MLA. (Hyman LG et al. 1983 ; Group EDC-CS, 1992 ; Klein R et al. 1992).

6.6 Lipides

Les études histopathologiques ont montré que les acides gras et le cholestérol s'accumulent avec l'âge dans la membrane de Bruch (Zemel et al. 1990). Ces dépôts peuvent interférer avec le fonctionnement normal de l'EPR et favoriser le développement des MLA. Par ailleurs, l'hyperlipidémie favorise le processus athérosclérotique, impliqué en tant que facteur de risque de la MLA. Plusieurs études ont montré une association positive entre le taux de lipoprotéine de haute densité (HDL) et la DMLA néovasculaire ou la MLA (Hyman L et al. 2000 ; Klein et al. 1993, 1999a ; Delcourt et al. 2001). Aucune explication à ce phénomène n'a encore été apportée. De nombreuses discussions ont lieu dans la littérature sur le rôle protecteur des médicaments liporéducteurs dans la DMLA. Actuellement, il n'y a pas de

preuve évidente de cet effet protecteur (McGwin et al. 2003 ; Van Leeuwen et al. 2003 ; Smeeth et al. 2005).

En résumé, les études portant sur les associations à des facteurs systémiques suggèrent une composante vasculaire. Il est vraisemblable que le dysfonctionnement de l'EPR malade est davantage compromis par une vascularisation insuffisante.

7. Facteurs environnementaux

7.1 **Tabagisme**

Depuis le premier lien suggéré de risque plus élevé de MLA chez les fumeurs en 1978 (Paetkau et al. 1978), la plupart des études ont confirmé une association positive entre le tabagisme et la MLA. (Hyman LG et al. 1983 ; Group TEDC-CS, 1992 ; Vingerling et al. 1996 ; Smith et al. 1996b ; McCarty et al. 2001) L'association est particulièrement forte avec la DMLA néovasculaire (Vingerling et al. 1996) et semble avoir une relation dose dépendante. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer cette association. Il est plausible qu'en réduisant le taux d'antioxydant sériques et en favorisant la formation d'espèces réactives de l'oxygène, le tabagisme diminue également les taux rétinien d'enzymes antioxydantes et donc favorise un stress oxydatif au niveau de la rétine. D'autre part, il a été retrouvé que la densité du pigment maculaire était moindre chez les fumeurs. Une autre explication pourrait être une altération du flux sanguin choroïdien.

Ce facteur est important d'autant plus qu'on peut intervenir sur celui-ci par des mesures préventives. Ces résultats justifient que les ophtalmologistes conseillent l'arrêt du tabac chez les patients présentant des signes précoces de MLA.

7.2 **Alcool**

La consommation d'alcool a été étudiée en tant que facteur de risque potentiel étant donné que l'alcool provoque un stress oxydatif et favorise l'athérosclérose. Cependant la plupart des études n'ont retrouvé aucune association statistiquement significative (Smith et al. 1996a ; Ajani et al. 1999 ; Cho et al. 2000). Seule la Beaver Dam Eye Study a reporté une augmentation du risque de DMLA avec la consommation de bière (Klein et al. 2002b). Ces résultats suggèrent que l'alcool n'est pas un facteur de risque majeur de MLA.

7.3 Exposition lumineuse

Les effets délétères de l'exposition lumineuse à long terme sur les photorécepteurs et l'EPR ont été mentionnés dans de nombreuses études expérimentales et pourraient jouer un rôle dans la physiopathologie de la MLA. La difficulté de quantification de l'exposition lumineuse a néanmoins limité la possibilité de confirmer cette hypothèse par des études épidémiologiques. Une seule étude sur une population de pêcheurs a été spécifiquement conçue pour répondre à cette question, mesurant avec soin et objectivement l'exposition à la lumière (West et al. 1989 ; Rosenthal et al. 1991). Aucune association entre l'exposition aux UVA ou aux UVB et la MLA n'a été observée, mais l'exposition à la lumière bleue apparaît corrélée à la DMLA de forme néovasculaire (Taylor et al. 1990). L'association s'est avérée positive entre le temps passé à l'extérieur, évalué par les participants eux-mêmes, et inverse entre le port de lunettes de soleil ou de chapeau et la prévalence de la MLA et la DMLA néovasculaire (Cruickshanks et al. 1993).

L'exposition lumineuse est difficile à mesurer et les études pèchent par le faible nombre de cas inclus, ce qui peut entraîner une sous estimation de ce facteur. Comme le tabagisme, ce facteur peut être modifiable en conseillant aux patients de porter un chapeau ou des lunettes de soleil.

7.4 Stress oxydant

L'oxygène est au centre d'un paradoxe : d'une part, c'est un élément essentiel pour la vie, d'autre part, en provoquant des réactions d'oxydation, il altère les tissus, contribue à leur sénescence et au développement de maladies liées au vieillissement.

Les espèces oxygénées réactives (EOR) sont des molécules hautement réactives qui peuvent endommager par oxydation les protéines, les acides nucléiques et les lipides. Les EOR les plus importants sont l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$), le radical hydroxyle (OH^{\cdot}), le monoxyde d'azote (NO), les radicaux peroxydes lipidiques (ROO^{\cdot}) et l'anion peroxydinitrite ($ONOO^-$) (Halliwell et al, 1999).

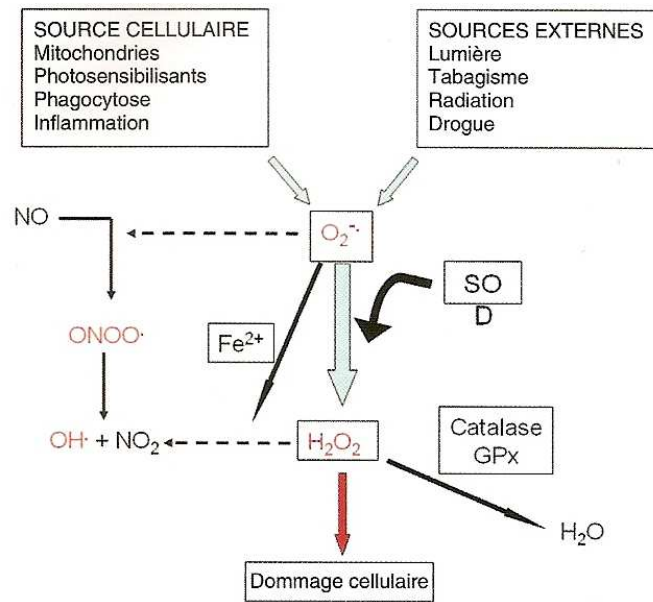


Figure 19 : Génération cellulaire des espèces oxygénées réactives (EOR) et défenses antioxydantes. (Rahman et al. 2006)

La rétine présente les conditions idéale pour la génération des EOR : une grande activité métabolique et donc une haute densité en mitochondrie (source principale d'EOR endogènes), de multiples molécules photosensibilisantes, une forte oxygénation et une exposition régulière à la lumière. De plus la phagocytose quotidienne des segments externes des photorécepteurs s'accompagne également d'une génération d'EOR (Miceli et al, 1994). Ainsi, il est vraisemblable que la production permanente d'EOR dans la rétine contribue à ses modifications liés à l'âge et qu'au-delà d'un certain seuil, ces modifications deviennent pathologiques et sont responsable d'altérations de la vision.

Cependant les cellules possèdent des systèmes de défenses contre les effets de l'oxydation. Trois grands systèmes de défense préviennent la survenue d'un stress oxydant au niveau de la rétine et en particulier au niveau de la macula. Le premier système de défense est la capacité de l'EPR à dégrader les disques les plus anciens et donc les plus photosensibles grâce à la phagocytose. Chaque segment externe de chaque photorécepteur est renouvelé en 10 jours environ.

Le second système repose sur le pigment maculaire, principalement composé de lutéine et de zéaxanthine. Le pigment jaune maculaire possède une absorption entre 400 et 550nm permettant de jouer son rôle de filtre et de protéger les photorécepteurs fovéaux de la toxicité de la lumière bleue. De plus, ces deux pigments ont des propriétés antioxydantes par leur capacité à capter l'oxygène singulet. Ces molécules protègent la rétine vis-à-vis du stress oxydant.

Le troisième système de défense repose sur les systèmes antioxydants circulants avec en première ligne des enzymes spécifiques dont la plupart nécessite un cofacteur métalliques (Zinc, Cuivre, Sélénium, Manganèse...) et en deuxième ligne les piègeurs de radicaux libres tels que les vitamines antioxydantes (E, C, A, caroténoïdes).

<i>Antioxydants</i>	<i>Présence au niveau de la rétine</i>
Piégeurs radicalaires hydrosolubles Vitamine C GSH (glutathion)	+ ++
Piégeurs radicalaires liposolubles Non-caroténoïdes Vitamine E Caroténoïdes Lutéine et zéaxanthine β-carotène	++ ++++ Traces
Cofacteurs des enzymes antioxydantes Zinc + (cofacteur de la catalase, de la superoxyde dismutase, de la <i>retinol binding protein</i>) Cuivre + sélénium + manganèse	++ ++

Tableau II : Molécules antioxydantes présentes dans la macula (Desmettre T. et al, 2004)

Cependant au cours du vieillissement, les cellules de l'épithélium pigmentaire se chargent en lipofuscine, ce qui diminue leur capacité de phagocytose, entraînant alors un déséquilibre dans le cycle de régénération du matériel provenant de la dégradation des disques et des articles externes des photorécepteurs. De plus, en cas de carence en vitamines et oligo-éléments, cela provoque une diminution de l'activité des enzymes antioxydantes digérant le matériel provenant de la dégradation de ces disques. L'accumulation de matériel sous l'EPR diminue les échanges entre la choricapillaire, l'EPR et les photorécepteurs, ce qui est un facteur de stress oxydatif au niveau de l'EPR et du NER. Encore à ce niveau, la lumière bleue déclenche une production d'EOR à partir d'une excitation des composants de la lipofuscine et ces EOR contribuent à entretenir un stress oxydatif.

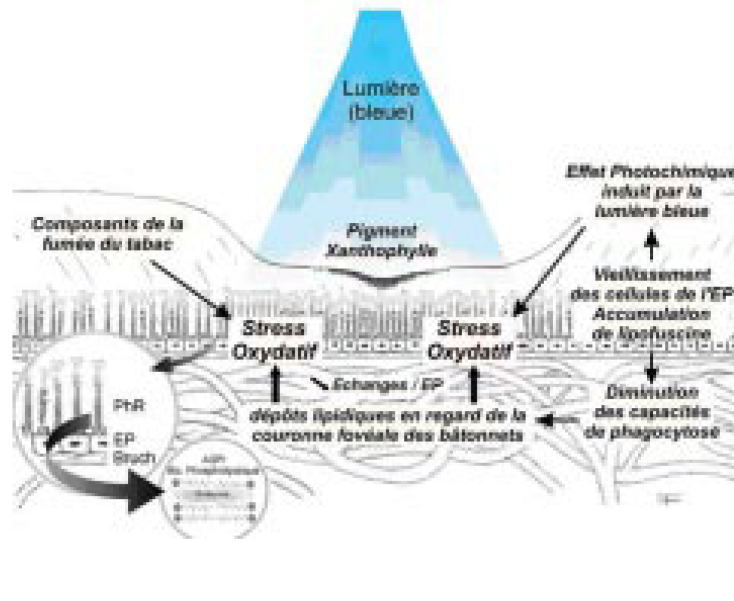


Figure 20 : Schématisation des mécanismes intriqués pour la pathogénie du stress oxydatif des premiers stades de DMLA (Desmettre T. et al, 2004)

Chez les patients atteints de DMLA, tous ces phénomènes seraient plus précoces au niveau des bâtonnets de la couronne péri fovéolaire. Ainsi au cours de la DMLA, les mécanismes de défense vis-à-vis du stress oxydant seraient diminués et la production de ces radicaux libres augmentée.

De plus plusieurs études épidémiologiques ont cherché à démontrer et quantifié les relations entre le risque de DMLA et les antioxydants apportés par l'alimentation (Tableau III).

<i>Auteur, étude</i>	<i>Année (Pays)</i>	<i>(N) Population, (n) cas de DMLA</i>	<i>Type</i>	<i>Antioxydants étudiés</i>	<i>Association</i>
Eye Disease Case Control Study [128]	1993 (USA)	N = 1 036 n = 421	Cas-témoin	L, Z (plasma) L, Z (alimentation) Vit E (plasma) Vit E (alimentation) Vit C (plasma) VitC (alimentation)	OR = 0,3 [0,2-0,6] OR = 0,4 [0,2-0,7] OR = 0,6 [0,4-1,04] OR = 1,1 [0,6-1,8] OR = 0,7 [0,5-1,2] OR = 1 [0,6-1,7]
West <i>et al.</i> Baltimore Longitudinal Study of Aging [103]	1994 (USA)	N = 800 n = 12	Transversale	Vit E (plasma)	OR = 0,3 [0,05-1,9]
Mares-Perlman <i>et al.</i> Beaver Dam Study [213]	1996 (USA)	N = 1 968 n = 30	Transversale	L, Z (plasma) Vit E (alimentation) Vit C (alimentation)	OR = 1,6 [0,5-5,5] OR = 1,5 [0,5-4,6] OR = 0,6 [0,2-2,0]
Smith <i>et al.</i> Blue Mountain Eye Study [101]	1999 (Australie)	N = 2 900 n = 46	Transversale	Vit C (alimentation)	OR = 1,3 [0,5-3,4]
Delcourt <i>et al.</i> Etude POLA [35]	1999 (France)	N = 2 157 n = 38	Transversale	Vit E (plasma) Vit C (plasma)	OR = 0,2 [0,05-0,7] OR = 1,8 [0,6-5,9]
Mares-Perlman <i>et al.</i> NHANES [214]	2001 (USA)	N = 3 904 n = 47	Transversale	L, Z (plasma) L, Z (alimentation)	OR = 0,3 [0,2-0,6] OR = 0,3 [0,2-0,6]

L, Z : lutéine et zéaxanthine, Vit C : vitamine C, Vit E : vitamine E.

L'odds ratio (OR) est une valeur approchée du risque relatif : un OR à 2 peut être interprété comme un risque de DMLA 2 fois plus élevé chez les personnes ayant des valeurs élevées par rapport aux personnes ayant des valeurs basses. A l'inverse un OR à 0,5 peut être interprété comme une diminution du risque de 50 %. D'après Delcourt *et al.* [116].

Tableau III : Associations entre DMLA et déficits alimentaires en antioxydants (Desmettre T. et al, 2004)

8. Conclusion

Le tabagisme et, à moindre échelle les pathologies cardiovasculaires et l'exercice chirurgicale de la cataracte sont des facteurs de risques de MLA. On remarque que de nombreux facteurs environnementaux démontrés comme jouant un rôle dans la survenue de la DMLA (tabagisme, exposition à la lumière bleue, carences en vitamines et oligo-éléments) sont corrélés à une augmentation de la synthèse d'EOR ou alors à une baisse des défenses antioxydantes. Le stress oxydatif contribue largement au vieillissement et à l'apparition de maladies liées à l'âge comme la DMLA. Le développement de thérapeutiques antioxydantes est devenu un enjeu majeur pour les patients, les scientifiques et les cliniciens. Il est important de pouvoir améliorer le statut en antioxydant des patients dès l'apparition de forme débutante de DMLA, en conseillant une micronutrition adaptée aux études interventionnelles réalisées, un arrêt du tabac et une protection vis-à-vis de l'exposition lumineuse.

1. Introduction

1.1 La vogue des compléments alimentaires

Les antioxydants sont à la mode et font l'objet d'un véritable engouement au travers, notamment, des compléments alimentaires et de leurs promesses revendiquées en matière de santé.

Pour la première fois en France métropolitaine, l'étude INCA 2 (Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires) a recueilli des informations sur la prise de compléments alimentaires par les adultes et les enfants de 3 ans et plus. Près d'un adulte sur cinq et d'un enfant sur dix a consommé des compléments alimentaires au moins une fois dans l'année précédant leur participation à l'étude INCA 2 (AFSSA, 2006/2007). INCA 2 étant la seule étude nationale publique disponible sur la consommation de compléments alimentaires au niveau individuel, il n'est pas possible de déterminer avec précision l'évolution de leur consommation. Cependant ce marché a fait l'objet d'une très forte progression ces dernières années. D'après les résultats recueillis par l'AFSSA, 23 % des adultes et 12 % des enfants consommateurs de compléments alimentaires se révèlent en prendre toute l'année ou presque. La majorité des achats de compléments alimentaires se fait en pharmacie tant chez les adultes (54%) que chez les enfants (78%).

Le pharmacien est donc le principal dispensateur de compléments alimentaires. Cependant, concernant les compléments alimentaires à visée oculaires, c'est majoritairement à la suite d'un diagnostic de MLA ou de DMLA par un ophtalmologiste qu'une supplémentation en antioxydants et oméga-3 est conseillée par le médecin. Le pharmacien reste cependant un interlocuteur important pour toutes les questions et les interrogations du patient à ce sujet. Sachant que ces compléments alimentaires sont à la charge du patient, le pharmacien doit répondre à la principale question qu'il se pose : Est-ce vraiment efficace ?

1.2 L'engouement depuis l'étude AREDS

Les premières recommandations font suite aux résultats d'une grande étude : l'étude AREDS en 2001 (Age Related Eyes Disease Study). Cette étude a porté sur 3640 patients âgés de 55 à 80 ans, suivis pendant 6,3 ans. Les patients ont reçu chaque jour une supplémentation en Vitamine C, Vitamine E, Bêta-carotène, Zinc et Cuivre, à dose supra nutritionnelle. Il a été

mis en évidence que chez les patients à un stade avancé de DMLA, le risque d'évolution de la DMLA était diminué de 25%. Depuis cette étude, des compléments alimentaires ont été commercialisés, reprenant les antioxydants utilisés mais à des doses nutritionnelles. Les résultats très encourageant de l'étude AREDS ont entraîné un engouement envers les antioxydants pour prévenir le passage à une DMLA plus évoluée. Par la suite d'autres études ont cherché à démontrer l'intérêt des antioxydants dans la prévention de la DMLA. Les acides gras oméga-3 ont également été étudié du fait de la forte concentration en lipide au niveau des membranes des photorécepteurs.

1.3 Le principe

Comme nous l'avons vu, plusieurs facteurs de risque de DMLA suggèrent l'influence du stress oxydant dans la pathogénie de la DMLA. Nous allons donc étudier les différents composants des compléments alimentaires qui ont pour indication : vieillissement oculaire ou DMLA.

Les compléments alimentaires actuellement sur le marché qui visent le vieillissement oculaire sont composés d'antioxydants, d'oméga-3 et plus récemment d'autres antioxydants comme le coenzyme Q10 ou les polyphénols.

2. Les constituants les plus souvent rencontrés

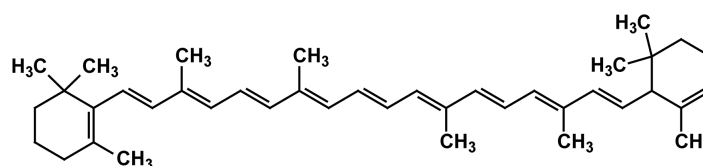
2.1 les antioxydants

2.1.1 Les Caroténoïdes

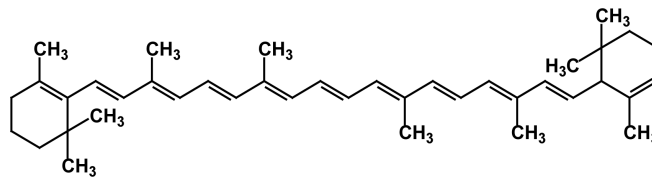
Définition :

La famille des caroténoïdes comporte plus de 600 molécules possédant des propriétés antioxydantes et/ou provitamine A. Ils peuvent être divisés en deux groupes principaux :

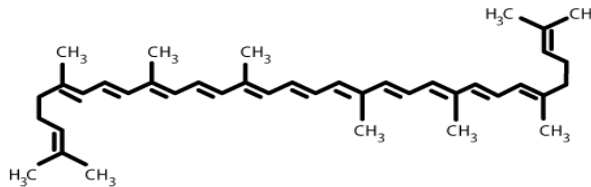
- Caroténoïdes hydrogénés plus souvent appelés carotènes dont le β -carotène, l' α -carotène et le lycopène.



β -carotène



α -carotène



Lycopène

- Caroténoïdes hydroxylés ou xanthophylles, molécules plus polaires grâce à leur groupement hydroxyle. La lutéine et la zéaxanthine font partie de ce deuxième groupe.

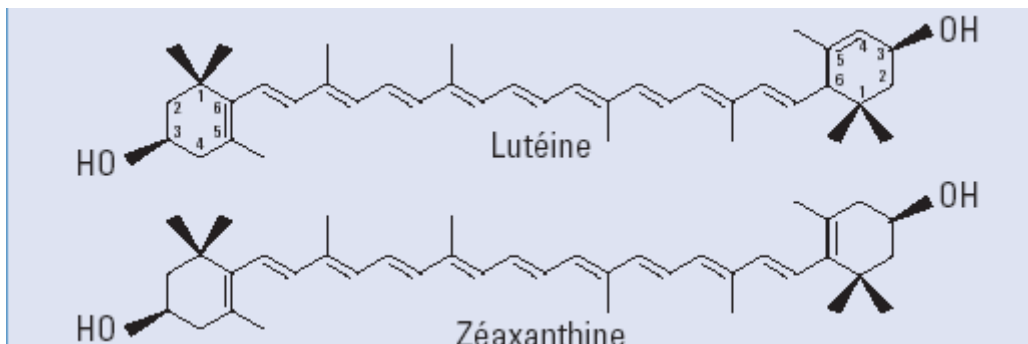


Figure 21 : Structure chimique de la lutéine et la zéaxanthine.

Sources de caroténoïdes :

Les caroténoïdes regroupent une vaste famille de 800 pigments liposolubles de structures voisines et qui ont des fonctions biologiques communes. Ces pigments sont largement distribués dans la nature : le lycopène dans les tomates, le raisin, la pastèque, le melon d'eau, le pamplemousse rose, la papaye, la goyave... ; la lutéine dans les légumes à feuilles vertes (brocolis, chicorée, endive, amarante, épinards, salade, le soja vert, la mangue...); la zéaxanthine dans le maïs doux, la pêche, les courges, les pépins d'agrumes. Quarante caroténoïdes sont couramment consommés et 20 sont présents dans le sang et les tissus de l'Homme. Certains de ces caroténoïdes sont précurseurs de la vitamine A comme le β -carotène présent dans les carottes, les pêches, les abricots...

Aliment riche en β-carotène	mg pour 100g
Carotte	11 500
Persil	7 000
Epinard	5 000
Brocolis	2 500
Abricot	1 500
Lutéine	μg pour 100g
Epinard	11 938
Laitue	2 635
Brocolis	2 445
Carotte	358
Céleri	232
Zéaxanthine	μg pour 100g
Maïs doux	1 800
Orange	187
Pêche	57

**Tableau IV : Exemple d'aliments riches en caroténoïdes et teneur pour 100g d'aliment
(Desmettre T et al. 2004)**

Rôles biologiques :

De façon générale, les caroténoïdes sont des molécules possédant de nombreuses doubles liaisons permettant de capter les radicaux libres de l'oxygène, en particulier l'oxygène singulet. Ce sont également de très puissants piègeurs de radicaux libres lipidiques de type tocophéryl.

Plusieurs études de supplémentation en antioxydant ont montré un rôle positif du β -carotène contre les cancers et les MCV chez les personnes qui avaient des carences en β -carotène au départ. Cependant des doses élevées de β -carotène ($> 15\text{mg/j}$) peuvent être dangereuses car certaines études ont montré une augmentation du risque de survenue du cancer du poumon chez le fumeur et pourraient aussi augmenter le risque de mélanome.

L'étude CARET (Goodman GE et al. 1993), conduite auprès de 18 500 fumeurs, ex-fumeurs ou travailleurs exposés à l'amiante a été arrêtée prématurément lorsque les chercheurs ont réalisé que le groupe qui prenait un supplément quotidien de 30 mg de β -carotène et de 25000 UI de vitamine A avait un risque de cancer du poumon augmenté de 28 % par rapport au placebo. Dans l'étude ATBC (ATBC group, 1994), conduite auprès de 29 130 fumeurs, le

risque de cancer du poumon a été augmenté de 16 % avec la prise quotidienne de 20 mg de β -carotène. Cet effet est surtout sensible chez les gros fumeurs (20 cigarettes quotidiennes et plus) et les buveurs (plus d'un verre d'alcool par jour). Il est nécessaire de mieux comprendre dans quelles conditions (notamment liées au tabac) le β -carotène se transforme en perturbateur biologique, perdant son caractère antioxydant pour devenir pro-oxydant. En attendant, on peut conseiller aux fumeurs actifs et passifs comme aux amateurs d'alcool d'éviter absolument des doses élevées de β -carotène. Pour les autres, la prudence est également de mise.

Cependant, il semble que l'utilisation de caroténoïdes naturels soit plus efficace et mieux tolérée que le β -carotène de synthèse. Selon une étude conduite pendant deux semaines, qui comparait la biodisponibilité du β -carotène synthétique et du β -carotène naturel, ce dernier posséderait une activité antioxydante supérieure au β -carotène synthétique (Ben-Amotz, Levy Y. 1996). De plus, dans une étude, des lésions précancéreuses ont pu être corrigées avec des suppléments de β -carotène naturel, mais pas synthétique (Yeum KJ et al. 1995).

Au niveau de la rétine, deux caroténoïdes et leurs dérivés sont retrouvés de façon très fortement majoritaire à l'état naturel : la lutéine et la zéaxanthine. C'est en 1985 que Bone et Landrum d'une part et Handelman et al. d'autre part ont identifié et isolé la lutéine et la zéaxanthine comme étant les deux caroténoïdes constituant le pigment maculaire de la rétine humaine (Bone RA et coll, 1985). Les rôles principaux de ces pigments jaunes sont le filtrage de la lumière bleue, nocive pour la rétine, et un rôle d'antioxydant, particulièrement important dans un milieu où les acides gras polyinsaturés fortement oxydables sont en concentration élevée.

Au niveau la rétine, la localisation de la lutéine et de la zéaxanthine est maximale dans la macula : environ 60% de toute la lutéine et presque la totalité de la zéaxanthine sont concentrés dans la macula. Ces caroténoïdes sont concentrés dans les axones des photorécepteurs liés à la tubuline du cytosquelette mais aussi dans les segments externes des photorécepteurs. Les deux pigments sont présents de manière égale mais plus on s'éloigne de la fovéa et plus les concentrations de ces deux pigments diminuent et la concentration de la lutéine devient progressivement plus importante que celle de la zéaxanthine.

Contrairement au β -carotène, les pigments xanthophylles n'ont pas d'activité provitaminique A. Les deux pigments maculaires ne peuvent pas être synthétisés par notre organisme, leur origine est purement alimentaire. Cependant, la zéaxanthine est le stéréoisomère de la lutéine :

par conversion enzymatique, l'organisme peut fabriquer de la zéaxanthine à partir de la lutéine.

La lutéine et la zéaxanthine possèdent deux grands rôles de protection vis à vis du stress oxydant au niveau de la rétine et particulièrement de la macula du fait de leur importante concentration. Elles exercent le rôle de filtre et de piègeur de radicaux libres.

<i>Caroténoïde</i>	<i>Puissance antioxydante vis-à-vis du Radical Tocophéryl(1)</i>	<i>Puissance antioxydante vis-à-vis de l'oxygène singulet</i>	<i>Couleur</i>	<i>Absorption de la lumière</i>	<i>Présence naturelle au sein de la rétine humaine</i>
Zéaxanthine	+++	++++	Jaune orangé	Bleu	Oui
Lycopène	++++	+++	Rouge	NS	Non
Bêta-carotène	++++	++++	Jaune orangé	NS	Non
Lutéine	++	+	Jaune Orangé	bleu	Oui

Tableau V : les caroténoïdes, rôle et présence dans la rétine (Schalch W. 1992)

Le rôle de filtre a un effet antioxydant indirect car il limite les lésions photo-toxiques induites par la lumière bleue. En effet, dans la rétine, c'est l'absorption des photons au niveau du pigment visuel ou rhodopsine qui permet, grâce à un changement de configuration du pigment, de conduire l'influx nerveux jusqu'au cerveau. Cependant, une partie de l'énergie des photons n'est pas utilisée et est transmise aux milieux environnants, induisant des lésions au niveau des structures rétinienne. Les dommages induits par la lumière dépendent de la longueur d'onde, notamment la lumière bleue (440 nm) qui, du fait de sa faible longueur d'onde, a une puissance énergétique plus importante. Les ultra-violets (UV) encore plus énergétiques (< 400 nm) sont essentiellement absorbés par le cristallin et donc n'atteignent pas la rétine. La lutéine et la zéaxanthine constituant le pigment maculaire ont pour fonction de réduire la proportion de photons de haute fréquence atteignant les photorécepteurs. Le pigment xanthophylle situé dans les deux millimètres centraux de l'aire maculaire a un pic d'absorption de la lumière à 460nm, ce qui correspond au pic d'absorption des cônes S, protégeant ainsi les cônes contre les longueurs d'ondes courtes les plus toxiques pour la rétine.

Le rôle antioxydant propre et direct du pigment maculaire s'explique par la structure même de ces deux molécules. Ces molécules polyinsaturées et liposolubles sont de très efficaces capteurs d'oxygène singulet, forme activée de l'oxygène produite principalement par gain d'énergie photonique.

Ce sont aussi de bons piègeurs de radicaux libres libérés soit par réaction photochimique soit produit par le métabolisme cellulaire. Par conséquent, la lutéine et la zéaxanthine représentent une défense antioxydante particulièrement adaptée à leur localisation maculaire.

Apports conseillés :

Les apports nutritionnels conseillés pour la population française (ANC) sont des repères établis à partir des données scientifiques et des habitudes alimentaires dans un objectif de santé publique. Les ANC sont des normes dictées par l'AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) qui permettent de couvrir les besoins de la quasi-totalité (97,5%) de la population. Ce sont des données qui sont donc évolutives et proches des RDA (Recommended Dietary Allowances) américains.

Les apports journaliers recommandés (AJR) sont des valeurs établies comme référence pour la législation et l'industrie. Ces valeurs sont un peu différentes par rapport aux données scientifiques et ne tiennent pas compte du sexe.

	AJR	ANC Homme	ANC Femme
β -carotène	4,8 mg	2,5 à 6 mg	2,5 à 6 mg
Lutéine	ND*	≤ 6 mg	≤ 6 mg
Zéaxanthine	ND	ND	ND

*Non Déterminé

Intérêt d'une supplémentation et à quelle dose :

Etude épidémiologique d'observation (Bone et coll, 2001)

Dans cette étude, les auteurs ont analysé la concentration en lutéine et zéaxanthine au niveau de prélèvements oculaires de 56 cadavres présentant des lésions de DMLA et les ont comparé à des prélèvements témoins de 56 cadavres de sujet de même âge, même pigmentation mais sans lésions de DMLA.

Les résultats des concentrations de ces pigments ont été donnés pour des zones différentes au niveau de la rétine interne (fovéa), centrale et périphérique. Le tableau ci-dessous montre les différences de concentration en caroténoïdes totaux au niveau de la rétine des sujets atteints de DMLA comparés aux sujets sains.

	Fovéa	Rétine centrale	Rétine périphérique
Caroténoïdes totaux (lutéine, zéaxanthine et leurs produits d'oxydation)	- 30 %	- 27 %	- 7 %

Tableau VI : Modifications dans les yeux atteints de DMLA par rapport aux yeux témoins (Landrum & Bone, 1991)

Les concentrations de ces pigments sont pour chaque zone, inférieures chez les patients atteints de DMLA par rapport aux patients sans lésions de DMLA.

De plus, on constate que la différence entre les groupes de sujets diminue de la zone interne vers la zone externe de la région fovéolaire.

Les auteurs ont ainsi conclu à la relation inverse entre les concentrations de lutéine et zéaxanthine et le risque de présenter des lésions de DMLA.

De même, l'étude montre que la perte de pigment maculaire n'est pas liée à une destruction des pigments par le processus de DMLA.

Dans une autre étude (Nieto et Rosen, 2002), les auteurs ont analysé la densité du pigment maculaire chez les patients normaux ou présentant des lésions de DMLA débutante ou avancée. Ils ont montré une densité de pigment maculaire inversement proportionnelle à l'importance des lésions de DMLA.

Cependant, il faut signaler que d'autres pathologies peuvent présenter une diminution du pigment maculaire. En effet ; la chute de la densité pigmentaire peut être également associée à des maculopathies diabétiques et à des formes de rétinites pigmentaires, elle n'est donc pas spécifique de la DMLA.

Etude épidémiologique d'intervention : EDCCS (Seddon et coll, 1994)

Cette étude soutient l'effet protecteur des pigments maculaires que sont la lutéine et la zéaxanthine vis-à-vis de la DMLA.

Cette étude a démontré qu'il existe une corrélation entre la prise de lutéine et le risque de développer une DMLA.

Les auteurs ont conclu que chez les sujets consommant 6 mg de lutéine par jour, le risque de développer une DMLA est inférieure de 43% à celui des sujets n'en consommant que 0,5 mg par jour.

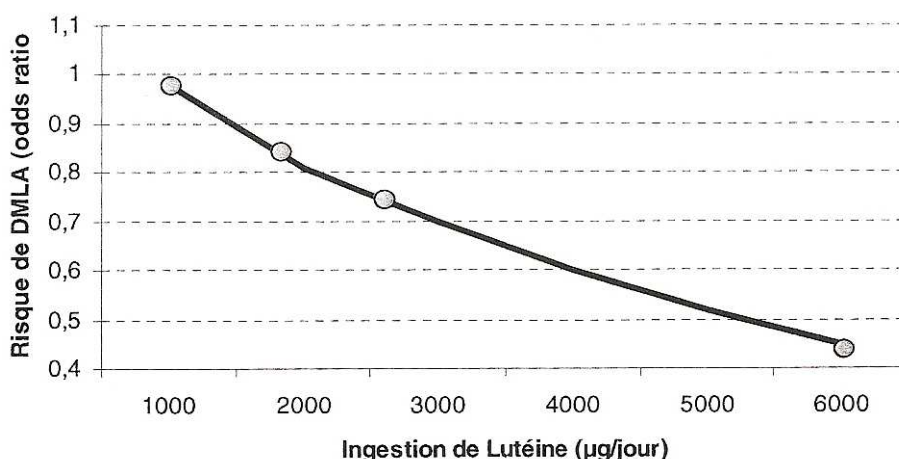


Figure 22 : Corrélation entre la prise de lutéine et le risque de développer une DMLA
Graphique réalisé selon les données de l'étude EDCCS (Seddon et coll, 1994)

Etude d'intervention: Etude AREDS (AREDS report n°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, 2001)

L'étude AREDS (Age-Related Eye Disease Study), est une étude randomisée multicentrique versus placebo réalisée dans les conditions d'un essai clinique de phase III de médicaments. C'est une étude clé car elle a apporté des preuves de l'efficacité d'une supplémentation en antioxydants à des doses importantes, supérieures aux doses nutritionnelles. Cette étude a fait l'objet de plusieurs rapports en fonction des résultats étudiés.

Elle a débutée en 1992 à l'initiative et avec le soutien du National Eye Institute dans 11 sites aux USA permettant l'inclusion d'un grand échantillon. Des patients ont été inclus jusqu'en 1998, soit un total de 3 640 sujets, âgés de 55 à 80 ans, avec un suivi moyen de 6,3 ans. Ils ont été répartis en 4 catégories suivant le stade de DMLA. (cf tableau VII)

Stades de la DMLA		Définition
0	0a 0b	Pas de signe de maculopathie liée à l'âge Drusen miliaires < 63 µm uniquement
1	1a 1b	Petits drusen (≥ 63 µm) restant individualisées uniquement Migrations pigmentaires uniquement sans drusen séreux
2	2a 2b	Drusen séreux en voie de coalescence (≥ 125 µm) ou drusen cuticulaires Drusen séreux restant individualisés (≥ 63 µm) avec migrations pigmentaires
3	3	Drusen séreux en voie de coalescence (≥ 125 µm) ou drusen cuticulaires associées à des migrations pigmentaires
4	4	Atrophie géographique ou néovascularisation choroïdienne

Tableau VII: Classification internationale de la MLA et de la DMLA (Desmettre T. et al, 2004)

Dans chaque catégorie, les patients ont été distribués par tirage au sort dans 4 groupes de traitement : placebo, antioxydants, zinc et antioxydants + zinc.

Placebo	Antioxydants	Zinc	Antioxydants + Zinc
	Vitamine C 500 mg/j Vitamine E 400 UI/j β-carotène 15 mg/j	Oxyde de Zn 80 mg/j Oxyde de Cu 2 mg/j	Vitamine C 500 mg/j Vitamine E 400 UI/j β-carotène 15 mg/j Oxyde de Zn 80 mg/j Oxyde de Cu 2 mg/j

Tableau VIII : Composition des 4 types de suppléments étudiés par l'étude AREDS

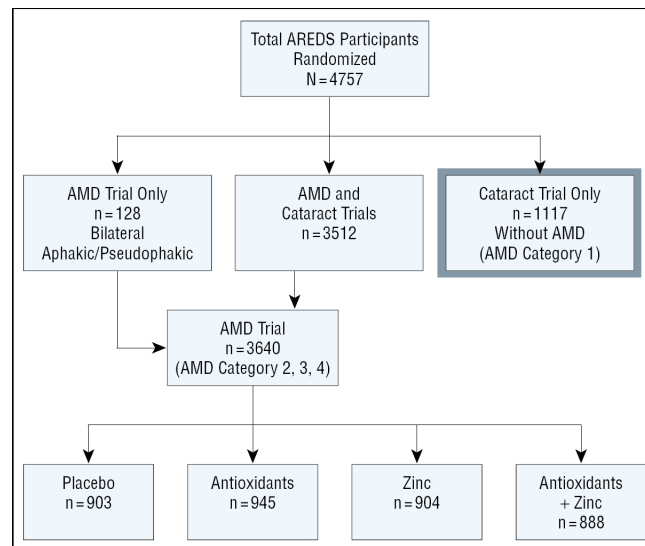


Figure 23 : Schéma de randomisation de l'étude AREDS. AMD signifie DMLA (AREDS report n°8, 2001)

Les deux principaux critères de jugement étaient la progression de la maladie (survenue d'une complication ou évolution) et la variation d'acuité visuelle (évaluée une fois par an).

Les résultats de cette étude ont montré que chez les patients présentant des drusen dont la taille était inférieure à 125µm ou chez les patients présentant des altérations pigmentaires (stade 2), le risque de progression restant faible (1,3% à 5 ans) aucun effet d'une supplémentation n'a été constaté.

En revanche, chez les patients atteints de **DMLA de stade 3 et 4**, un effet protecteur des suppléments en vitamines et minéraux vis-à-vis de la progression vers la DMLA évoluée a été montré. Le principal résultat de l'étude a été une diminution de 25 % du risque de progression de la maladie dans le groupe antioxydants + zinc chez les patients atteints de stade 3 et 4. Cette baisse a été de 17 % dans le groupe antioxydants et de 21 % dans le groupe zinc seul.

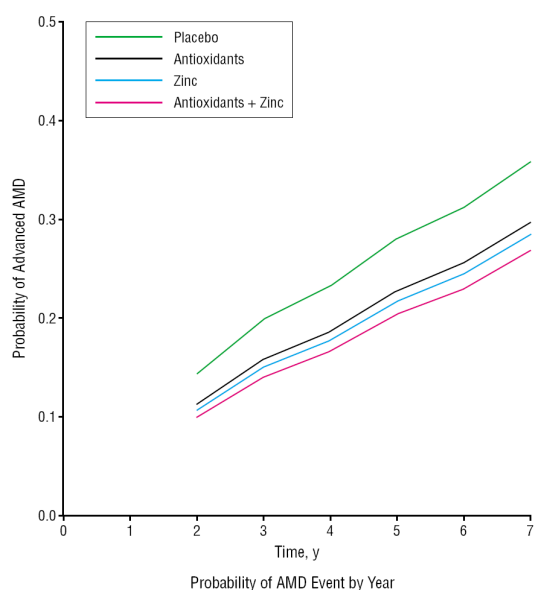


Figure 24 : Probabilités estimées de progression vers la DMLA évoluée, au cours du temps et par types de traitements, chez les patients des stades 3 et 4.

Le même effet protecteur, chez les patients atteints de stade 3 et 4, a été observé vis-à-vis de la perte d'acuité visuelle. Chez ces patients, il a été montré une diminution de 27% du risque de perte de 15 lettres sur une échelle ETDRS.

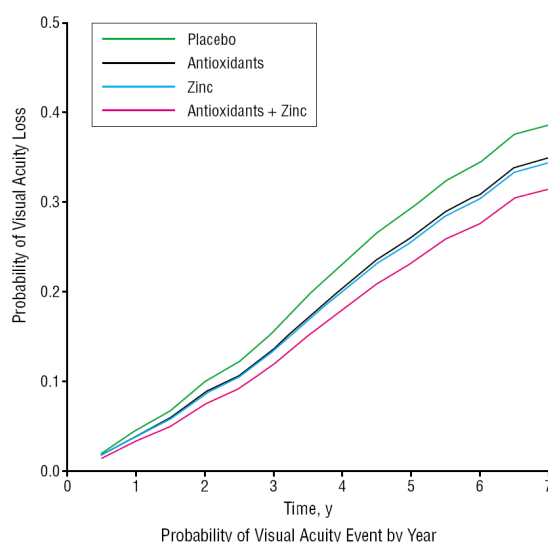


Figure 25 : Probabilités estimées de la perte d'acuité visuelle, au cours du temps et par types de traitements, chez les patients des stades 3 et 4.

Concernant la supplémentation, on constate que les caroténoïdes sont essentiellement représentés par le β -carotène dans cette étude. Il a été utilisé à une dose élevée de 15 mg par jour. Le choix d'un caroténoïde provitamine A possédant des propriétés antioxydantes n'a pas été justifié dans l'étude. Le rôle de cette molécule, non retrouvée à haute concentration dans la rétine contrairement à la lutéine et la zéaxanthine, en tant que protecteur du stress oxydatif

maculaire n'est pas définitivement établi. Par ailleurs, les effets secondaires potentiels chez les fumeurs et anciens fumeurs incitent les laboratoires à utiliser des cocktails vitaminiques dépourvus de β -carotène. De plus, on peut penser que la supplémentation en β -carotène a diminué l'absorption intestinale de lutéine et de zéaxanthine, expliquant l'observation d'une diminution des taux sériques de ces deux pigments pourtant protecteurs vis-à-vis de la DMLA.

Etude AREDS (AREDS Report n° 22, The Relationship of Dietary Carotenoid and Vitamin A, E, and C Intake With Age-Related Macular Degeneration in a Case-Control Study, 2007)

Ce rapport a indiqué qu'une ingestion élevée de lutéine et de zéaxanthine est associée à une probabilité réduite d'avoir une DMLA. Les sujets qui consomment des quantités importantes de lutéine et de zéaxanthine ont une diminution de probabilité de 35% pour une DMLA néovasculaire et 55% moins de chance d'avoir une atrophie géographique.

Etude LAST (Lutein antioxidant supplementation trial, Richer et coll, 2004)

Il s'agit d'une étude prospective qui s'est déroulée sur deux ans, de août 1999 à mai 2001, incluant 90 patients âgés de 67 à 82 ans et atteints de **DMLA atrophique**. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'effet sur un an d'une supplémentation en lutéine ou lutéine et antioxydants sur la densité optique du pigment maculaire (DOPM) et d'autres paramètres liés à la fonction visuelle.

Les 90 patients inclus dans l'étude ont été répartis en trois groupes différents.

Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
10 mg de lutéine	10 mg de lutéine Mélange d'antioxydants (vitamine A, C, E et β carotène)	Placebo

Tableau IX : Composition des trois types de supplémentation étudiée par l'étude LAST

Soixante photographies couleur de patients atteints de DMLA atrophique ont été classées par un rétinologue selon les stades définis par l'AREDS : stade 1, stade 2, stade 3 et stade 4 (cf tableau VII). Ce spécialiste ignorait à quel groupe les patients appartenaient. L'évaluation a été réalisée au bout d'un an.

Les résultats montrent que :

- La DOPM est augmentée de 50% dans les groupes 1 et 2 quelque soient les stades (2, 3 et 4) de DMLA.

- Le test à l'éblouissement est amélioré dans les groupes 1 et 2 indépendamment du stade de DMLA.
- La sensibilité aux contrastes des patients atteints de DMLA de stade 4 est améliorée de façon significative (pas d'effet significatif pour les stades 2 et 3), de façon légèrement plus importante dans le groupe 2 que dans le groupe 1.
- L'acuité visuelle (en équivalent Snellen) est améliorée de 5,4 lettres pour le groupe 1 et de 3,5 lettres pour le groupe 2.

Ces résultats préliminaires laissent à penser que la supplémentation en lutéine peut améliorer la fonction visuelle des patients atteints de DMLA atrophique quel que soit le stade. De plus, on peut noter que l'association à la lutéine d'autres antioxydants (à doses nutritionnelles) n'a pas induit plus d'amélioration sur la fonction visuelle que la lutéine seule, ce qui permet d'en déduire que la lutéine joue un grand rôle dans la DMLA. Cette étude possède un grand intérêt nutritionnel étant donné qu'une efficacité de la supplémentation en lutéine à **dose nutritionnelle** et non pharmacologique, a été démontrée.

Etude CARMIS (Carotenoids and Antioxydants in Age-Related Maculopathy Italian Study, Parisi V et al. 2008)

Il s'agit d'une étude randomisée et contrôlée. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'influence à court terme d'une supplémentation en caroténoïdes et en antioxydants sur la fonction rétinienne dans la **DMLA à un stade précoce**.

27 patients atteints de DMLA à un stade précoce ayant une acuité visuelle de 0,2 log de l'angle minimum de résolution ont été recrutés puis divisés en deux groupes d'âge similaire : 15 patients ont reçu une supplémentation en antioxydants pendant 12 mois et 12 patients n'ont pas reçu de supplémentation durant la même période (groupe contrôle).

La supplémentation a été la suivante :

Vitamine C	180 mg/j
Vitamine E	30 mg/j
Zinc	22.5 mg/j
Cuivre	1 mg/j
Lutéine	10 mg/j
Zéaxanthine	1 mg/j
Astaxanthine	4 mg/j

Les résultats de cette étude ont montré qu'une supplémentation de caroténoïdes et d'antioxydants peut améliorer à court terme une dysfonction sélective dans la rétine centrale lors d'une DMLA à ses débuts. Aucun changement fonctionnel n'a été identifié au niveau d'aires rétinienne plus périphériques.

Etude TOZAL (Taurine, Omega-3 Fatty Acids, Zinc, Antioxydant, Lutein. Cangemi FE, 2007)

L'objectif principal de cette étude était de mesurer l'évolution de la fonction visuelle grâce à plusieurs caractéristiques étudiées (mesure de l'acuité visuelle, de la sensibilité aux contrastes ...), après 6 mois de supplémentation nutritionnelle chez les patients atteints de **DMLA atrophique**.

Pour cette étude, 37 patients ont été recrutés sur cinq centres d'étude indépendants. L'âge moyen des patients était de 76,3 ans +/- 7,8 ans. Les résultats ont été comparés à un groupe placebo ayant les mêmes critères d'inclusion et d'exclusion.

La supplémentation utilisée pour cette étude était la suivante :

Component	Weight	Percent of daily value
Vitamin A (total)	28,640 IU	573%
Vitamin A	10,000 IU	
Natural Beta-Carotene	18,640 IU	
Vitamin C	452 mg	753%
Vitamin E	200 IU	667%
Zinc Oxide	69.6 mg	464%
Copper	1.6 mg	80%
Taurine	400 mg	
EPA Omega-3 Fatty Acids	180 mg	
DHA Omega-3 Fatty Acids	120 mg	
Lutein (free, not esterified)	8 mg	
Zeaxanthin	400 mcg	

Tableau X : Formulation de la supplémentation nutritionnelle dans l'étude TOZAL (Cangemi et al, 2007)

Résultats :

76,7% des sujets recevant la supplémentation ont montré une stabilisation ou une amélioration de l'acuité visuelle au bout de 6 mois alors que dans le groupe placebo, on constate une perte d'acuité. Concernant les effets indésirables, il n'y a pas eu d'effets indésirables systémiques ou oculaires importants. On constate l'apparition de quelques troubles digestifs souvent résolus par la prise de la supplémentation pendant le repas.

Cette étude confirme les résultats des études antérieures vers la direction d'une amélioration de l'acuité visuelle chez les patients atteints de DMLA atrophique. Cependant, les autres

paramètres étudiés, comme la sensibilité aux contrastes, n'ont pas été améliorés. Cela pourrait être expliqué par la courte durée de l'étude.

Nos Conclusions sur les caroténoïdes :

La première étude d'intervention ayant montré des effets positifs est l'étude AREDS et son rapport n° 8, cependant le β -carotène semble ne pas être le caroténoïde de choix dans la DMLA. D'après l'étude LAST et l'utilisation des pigments maculaires, la lutéine jouerait un rôle important ainsi que la zéaxanthine.

L'intérêt des dernières découvertes est de remplacer le β -carotène de l'étude AREDS par la lutéine et la zéaxanthine, deux caroténoïdes présents naturellement dans la rétine et fortement concentrés dans la macula. De plus, cela évite la controverse sur le β -carotène à haute dose et le risque augmenté de survenue du cancer du poumon.

Les limites des carotènes :

Le fait que plusieurs études aient montré que le β -carotène avait des effets pro carcinogènes à hautes doses (>15mg/j) chez le fumeur, nous pousse à la prudence concernant son utilisation dans les compléments alimentaires à visée oculaire. Le mieux étant de ne pas l'inclure seul dans les compléments alimentaires, en effet une association de plusieurs caroténoïdes naturels présenteraient un intérêt antioxydant supérieur au β -carotène de synthèse tout en évitant l'effet néfaste vis-à-vis du cancer du poumon chez le fumeur.

Nous proposons donc dans les compléments alimentaires ciblant le vieillissement oculaire et la DMLA :

- **8 à 10 mg/j de lutéine**
- **Environ 1mg/j de zéaxanthine**

Cependant, la dose de zéaxanthine à utiliser n'est pas très bien déterminée. Est-ce que la zéaxanthine est vraiment utile dans les compléments alimentaires car il n'existe aucune étude sur l'intérêt d'une supplémentation en zéaxanthine seule contrairement à la lutéine. De plus, l'organisme peut fabriquer de la zéaxanthine à partir de la lutéine. La supplémentation en zéaxanthine est là pour optimiser l'apport en pigments maculaires sachant que sa concentration rétinienne décroît avec l'âge.

2.1.2 Vitamine C

Définition :

La vitamine C est un antioxydant hydrosoluble considéré comme le plus efficace des antioxydants présents dans le sang (Frei et coll, 1989). Dans la rétine sa concentration n'est pas très élevée. La vitamine C se présente sous deux formes dans l'alimentation : l'acide ascorbique et l'acide déhydroascorbique.

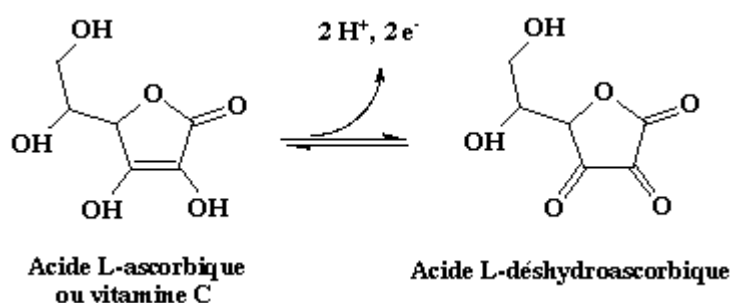


Figure 26 : Formules développées de la vitamine C
(Jaspard E, 2005 disponible sur ead.univ-angers.fr)

Sources de vitamine C :

L'Homme ne synthétise pas la vitamine C, il doit donc la puiser dans l'alimentation. Les aliments riches en vitamine C sont les fruits et les légumes. Les plus connus sont les agrumes mais le kiwi est également une source importante de vitamine C.

Vitamine C (mg)	Pour 100g
Poivron	100
Kiwi	80
Fraises	60
Agrumes	40 – 50
Jus d'orange	30 – 50

Tableau XI : Exemple d'aliments riches en vitamine C et teneur pour 100g d'aliment (Desmettre T et al. 2004)

Rôles biologiques :

En s'associant à d'autres molécules antioxydantes comme le glutathion, la vitamine C piège les radicaux libres de l'oxygène : O_2^- , OH^\cdot , $^1\text{O}_2$ et les radicaux libres ROO^\cdot (Sies et Stahl, 1995) :

- Avec l'anion superoxyde :



- Avec le radical hydroxyle :



La vitamine C peut aussi protéger les membranes contre la peroxydation lipidique en régénérant la vitamine E (alpha tocophérol) principal antioxydant liposoluble intra-membranaire.

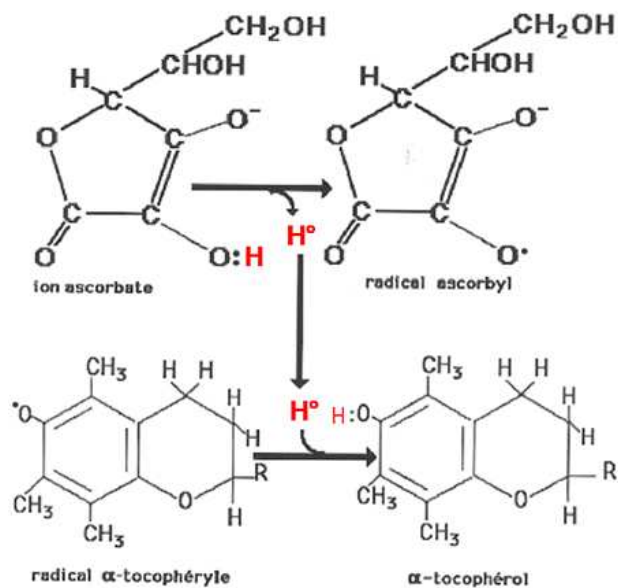


Figure 27 : Régénération du tocophérol (vit. E) par l'acide ascorbique (vit. C).

Apports conseillés :

	AJR	ANC Homme	ANC Femme	ANC personne âgée > 75 ans
Vitamine C	60 mg	110 mg	110 mg	120 mg

Intérêt d'une supplémentation et à quelle dose :

Aucune étude d'intervention de supplémentation en vitamine C seule n'a été réalisée. Dans l'étude AREDS, la vitamine C a été utilisée à une dose supra nutritionnelle de 500 mg/j pour son rôle antioxydant important. Elle fait partie du cocktail d'antioxydants utilisé dans cette étude ayant montré un bénéfice sur les stades avancés de DMLA. De plus la vitamine C est bien tolérée et aucun effet indésirable n'a été observé à des doses inférieures à 2 000 mg par

prise. L'administration de cette dose de vitamine C administrée au long court ne semble pas présenter de risque pour les patients.

Auteur, étude	Année (Pays)	(N) Population (n) cas de DMLA	Type	Association
Eye Disease Case Control Study	1993 (USA)	N = 1 036 n = 421	Cas-témoin	Vit C (taux plasmatique) OR = 0,7 [0,5-1,2] pour une DMLA néovasculaire
Mares-Perlman et al. Beaver Dam Study	1996 (USA)	N = 1968 n = 30	Transversale	Vit C (alimentation) Pas d'association retrouvée quels que soit les stades de DMLA
Smith et al. Blue Montain Eye Study	1999 (Australie)	N = 2 900 n = 46	Transversale	Vit C (alimentation) Pas d'association retrouvée
Delcourt et al. Etude POLA	1999 (France)	N = 2 157 n = 38	Transversale	Vit C (plasma) Pas d'association retrouvée

OR = Odd ratio, c'est une valeur approchée du risque relatif : un OR à 2 peut être interprété comme un risque de DMLA 2 fois plus élevé chez les personnes ayant des valeurs élevées par rapport aux personnes ayant des valeurs basses. A l'inverse un OR à 0,5 peut-être interprété comme une diminution du risque de 50%.

Tableau XII : Association entre DMLA et déficits en vitamine C

Seule une étude montre une association entre taux plasmatique important en vitamine C et prévention de la DMLA. Les autres ne révèlent pas d'association. On ne peut pas vraiment conclure sur les effets bénéfiques de la vitamine C dans la prévention de la DMLA. On peut éventuellement expliquer le résultat négatif des 3 dernières études du tableau par le fait que le nombre de cas étudiés de DMLA est souvent faible et ne peut alors être représentatif de la pathologie. De plus la mesure des taux plasmatiques ne révèle que le résultat d'apports alimentaires récents c'est pourquoi les observations réalisées à partir de ces études restent controversées.

Dans l'étude CARMIS, la dose de vitamine C utilisée est de 180 mg/j et dans l'étude TOZAL la dose est de 452 mg/j, ces doses ont été bien tolérées.

Nos Conclusion sur la vitamine C :

La dose de vitamine C n'est pas encore bien définie, cependant une dose supra nutritionnelle a été utilisée à chaque fois dans les études ayant montré des résultats positifs. On peut supposer qu'une dose comprise **entre 120 mg/j et 500 mg/j** semble intéressante sans risque d'effets secondaires.

Dose limite :

Selon le CSHPF (Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, 1995), la limite de sécurité en plus de l'apport alimentaire serait de **1 000 mg/j**. La dose proposée ne poserait donc pas de problème de toxicité. Cependant, en cas de prise de plusieurs compléments alimentaires, plus des comprimés de vitamine C dosés à 500mg ou 1g, la dose limite est vite atteinte. Le Pharmacien se doit de mettre en garde le patient à ce sujet et lui conseiller de ne pas cumuler plusieurs compléments alimentaires.

2.1.3 Vitamine E

Définition :

Sous le terme de vitamine E, on regroupe 4 formes de tocophérols (α , β , γ , et δ) et 4 formes de tocotriénols (α , β , γ , et δ). Parmi les 4 tocophérols, l'alpha-tocophérol est la forme de vitamine E la plus présente dans l'organisme. Il est aussi l'unité de mesure pour les apports nutritionnels recommandés et la teneur en vitamine E des aliments. C'est pourquoi il est convenu d'exprimer la teneur en vitamine E en alpha-tocophérol équivalent (α -TE).

On distingue deux formes de vitamine E : La forme naturelle, qui renferme plusieurs isomères et la forme synthétique qui contient la plupart du temps un seul isomère de synthèse : l'alpha-tocophérol. La vitamine E naturelle est préférable à la vitamine E synthétique, car elle est mieux absorbée et demeure plus longtemps dans les tissus. Elle est donc plus efficace et, à dose égale, elle est plus puissante que la vitamine E synthétique. De plus, il semble que les différents isomères que contiennent certains suppléments de vitamine E naturelle, en particulier le gamma-tocophérol et les tocotriénols, soient plus efficaces que l'alpha-tocophérol seul (Hoppe PP, Krennrich G. 2000).

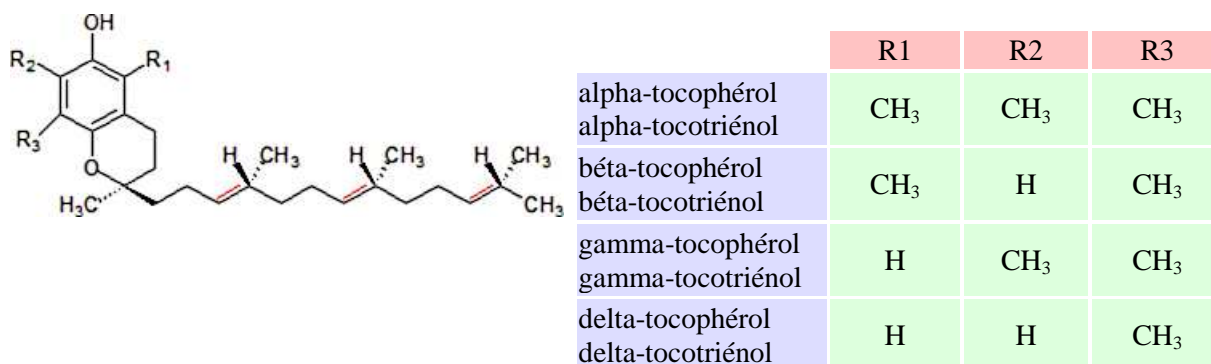


Figure 28 : Structure chimique de la Vitamine E. Les doubles liaisons indiquées en rouge ne sont pas présentes dans les tocophérols

La vitamine E est un antioxydant liposoluble. Elle est présente en grande quantité dans la rétine particulièrement dans les segments externes des bâtonnets et dans l'EPR (Friedrichson et coll, 1995).

Sources de vitamine E :

La vitamine E est présente principalement dans les huiles végétales comme l'huile de tournesol ou l'huile d'olive. On la retrouve aussi dans les céréales (germes de blé), les fruits secs (noisettes et amandes sèches), les légumes verts, le beurre et la margarine ainsi que les poissons gras parmi lesquels on peut citer le thon, le saumon etc.

<i>Vitamine E (mg)</i>	<i>pour 100g</i>
Huiles végétales	30 – 100
Margarines végétales	10 – 80
Germe de blé	22

**Tableau XIII : Exemple d'aliments riches en vitamine E et teneur pour 100g d'aliment
(Desmettre T et al. 2004)**

Rôles biologiques :

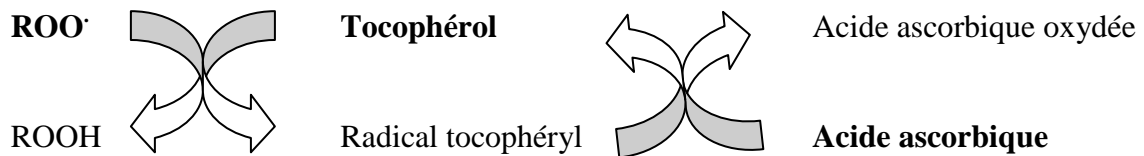
Elle protège les membranes cellulaires des effets de la peroxydation lipidique, en effet elle s'insère grâce à sa lipophilie dans les doubles couches lipidiques des membranes cellulaires où elle constitue un excellent piègeur de radicaux lipoperoxydes ROO[•] formés sur les acides gras polyinsaturés (Van Acker et coll, 1993).

Elle réagit donc avec ces radicaux ROO[•] au moment de la phase de terminaison de la peroxydation lipidique pour donner un radical tocophéryl stable qui stoppe la chaîne des réactions radicalaires :



Ce rôle essentiel lui confère le pouvoir de stabilisateur de membrane et donc de protection des membranes cellulaires (myocarde, système nerveux), des globules rouges, de l'endothélium vasculaire, de la peau et des acides gras essentiels. Elle est présente également dans les lipoprotéines et protège ainsi l'oxydation et la dénaturation des acides gras qui sont présents à l'intérieur de la lipoprotéine c'est pourquoi elle joue un rôle majeur dans la prévention des maladies cardiovasculaires.

La vitamine E est régénérée aux dépens de la vitamine C (acide ascorbique) ou du glutathion réduit. C'est un exemple d'interrelation vitaminique.



Par ailleurs, la vitamine E agit en synergie avec les enzymes antioxydantes : la Glutathion peroxydase (GPO), la Superoxyde dismutase (SOD), la catalase.

Les autres effets de la vitamine E sont :

- Une diminution de l'activité plaquettaire donc attention en cas de doses élevées
- Une protection du sélénium, un statut suffisant en vitamine E permet d'épargner la sélénoprotéine P.

Apports conseillés :

	AJR	ANC Homme	ANC Femme	ANC personne âgée > 75 ans
Vitamine E (α -TE)	10 mg	12 mg	12 mg	20 à 50 mg

Intérêt d'une supplémentation et à quelle dose :

Des études expérimentales ont montré l'apparition de dégénérescence rétinienne en cas de carence en vitamine E.

Auteur, étude	Année (Pays)	(N) Population (n) cas de DMLA	Type	Association
Eye Disease Case Control Study	1993 (USA)	N = 1 036 n = 421	Cas-témoin	Vit E (alimentation) OR = 0,6 [0,4-1,04] pour une DMLA néovasculaire
Mares-Perlman et al. Beaver Dam Study	1996 (USA)	N = 1968 n = 30	Transversale	Vit E (alimentation) Pas d'association retrouvée quels que soit les stades de DMLA

Baltimore Longitudinal Study of aging	1994 (USA)	N = 800 n = 12	Transversale	Vit E (plasma) OR = 0,3 [0,05-1,9] pour des signes de MLA et DMLA
Delcourt et al. Etude POLA	1999 (France)	N = 2 157 n = 38	Transversale	Vit E (plasma) OR = 0,71 pour les signes de MLA OR = 0,20 pour les signes de DMLA*

* la prévalence de la MLA et de la DMLA respectivement diminuée de 80% et de 29% pour le quintile le plus élevé d' α tocophérol standardisé sur les lipides

Tableau XIV : association entre DMLA et déficits en vitamine E

Parmi toutes ces études, seule POLA a mesuré les taux plasmatiques de vitamine E ajustés sur les lipides (Cholestérol + TG), ce qui n'a pas été fait dans les autres études et qui peut être source de biais. Cependant, toutes les études épidémiologiques ont ajusté la vitamine E par rapport à d'autres variables comme l'âge, le sexe, l'IMC, le diabète, l'HTA, l'angor, le tabac. L'interprétation, du fait du manque d'homogénéité et de l'absence d'ajustement sur les lipides, reste difficile bien que plusieurs études aient montré un lien entre la consommation de vitamine E et une diminution du risque DMLA.

Concernant les études d'intervention, le cocktail de micronutriments de l'étude AREDS présentée ci-dessus, contenait également de la vitamine E à une dose élevée de 400 UI par jour équivalente à 268mg par jour. Cette étude a montré des résultats très encourageants concernant la supplémentation en antioxydant à des doses supra nutritionnelles chez les patients présentant des lésions de DMLA de stade 3 et 4. Cependant, un des points critiques de cette étude est l'absence de justification des doses utilisées. Pourquoi s'être orienté sur des hautes doses sachant que certains antioxydants sont controversés à des doses importantes. C'est le cas du β carotène mais également de la vitamine E, qui à des doses importantes pourrait augmenter la mortalité des patients supplémentés. Une méta analyse (Miller et al. 2005) réalisée sur 135 967 participants issus de 19 essais cliniques au cours desquels de la vitamine E était administrée seule ou en association a montré une relation statistiquement significative entre le dosage de vitamine E et la mortalité toutes causes confondues, avec un risque accru pour les dosages supérieur à 150 UI par jour. On remarquera que les hautes doses (400 UI/j = 268 mg/j) concernaient souvent de petits échantillons comportant des patients avec des maladies chroniques c'est pourquoi la généralisation des résultats aux adultes en bonne santé reste incertaine. Cela dit, les sujets atteints de DMLA sont souvent âgés et donc plus fréquemment atteint d'autres pathologies chroniques comme des maladies

cardiovasculaires ou le diabète. Cette étude n'invalide pas les faibles doses, elle est d'ailleurs en accord avec les études prospectives qui ont montré un bénéfice à partir de 20 UI jusqu'à 100 UI par jour.

Enfin, il faut noter qu'à la dose de 100 mg par jour, la vitamine E réduit l'oxydation des LDL qui risque d'être induite par la consommation d'acides gras oméga 3 à forte dose. Donc lorsqu'on supplémente par des oméga-3, il faut également supplémenter en vitamine E.

Dans l'étude CARMIS, la vitamine E a été utilisée à une dose de 30 mg/j et dans l'étude TOZAL à une dose de 200 UI/j soit 134 mg/j.

Nos Conclusion sur la vitamine E :

En tenant compte des résultats de la méta analyse, et donc des risques liés à une consommation trop importante de vitamine E. Il est préférable de ne pas dépasser la dose de 150 UI/j soit 100 mg/j. Les faibles doses semblent également convenir (étude CARMIS). Il est préférable pour la vitamine E de privilégier des doses nutritionnelles même si une dose de 100 mg/j semble bien tolérée. La vitamine E permet aussi de limiter l'oxydation des LDL induite par la consommation d'oméga-3 qui sont de plus en plus présents dans les compléments alimentaires pour la DMLA, cependant cet effet est présent même à faible dose. Donc, cet effet supplémentaire ne justifie pas des doses élevées de vitamine E.

Ensuite il est important de regarder la forme de vitamine E utilisée. La vitamine E naturelle semble plus intéressante d'un point de vue nutritionnel car elle apporte plusieurs isomères et donc une activité renforcée.

Proposition : 30 à 100 mg/j soit 45 à 150 UI/j de vitamine E naturelle

Dose limite :

Selon le CSHPF, la limite de sécurité en plus de l'apport alimentaire serait de **40 mg/j soit 60 UI**.

Tolerable Upper Limit of intake (UL) = dose maximale sans effets indésirables dans le cadre d'une consommation chronique et quelle que soit la source.

UL = 260 mg/j

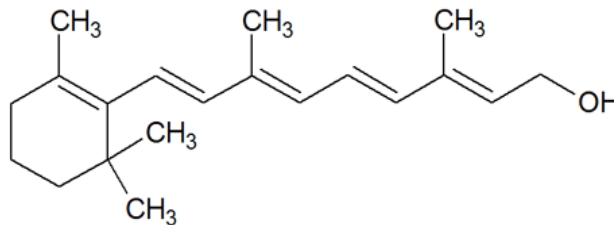
A partir de 200UI/j soit environ 130 mg/j de vitamine E on observe (in vitro) une diminution majeure de l'agrégation plaquettaire (Steiner M, 1991). Des doses élevées de vitamine E >

200 mg/j risque d'entraîner une augmentation du risque hémorragique chez les patients traités par aspirine et anti-vitamine K.

2.1.4 Vitamine A

Définition :

Est appelé vitamine A tout composé naturel présentant des caractéristiques biologiques similaires à celles du rétinol. En effet, le rétinol est le principal précurseur de la molécule de vitamine A active.



Vitamine A ou rétinol

Il s'agit d'une vitamine liposoluble d'où son absorption en même temps que les lipides des repas. Elle passe dans la circulation sanguine liée à une protéine plasmatique pour être stockée en grande majorité dans le foie puis dans la rétine et la peau. Dans l'organisme, on la retrouve sous formes de rétinol, de rétinol, d'acide rétinoïque, ou de palmitate de rétinyle.

L'existence de la vitamine A a été découverte pour la première fois en raison d'une pathologie oculaire responsable de cécité montrant sa présence au niveau de la rétine d'où l'appellation « rétinol ». Elle y est fortement présente car elle joue un rôle important dans la physiologie de la vision.

Certains caroténoïdes possèdent une activité vitaminique A (= provitamine A), le plus connu étant le β -carotène. Ces caroténoïdes sont métabolisés par l'organisme en vitamine A. L'activité vitaminique A de ces composés s'exprime par rapport à celle du rétinol selon un système équivalent rétinol (ER) ; chez l'homme, 6 mg de β -carotène ont la même activité que 1 mg de rétinol.

Sources de Vitamine A :

La vitamine A n'est pas synthétisée par l'organisme humain. Dans l'alimentation, elle est présente sous forme de rétinol et de ses dérivés de manière exclusive dans les produits

d'origine animale, et sous forme de caroténoïdes provitaminiques essentiellement dans les produits d'origine végétale. Les foies de poissons et d'animaux d'élevage ont les teneurs les plus élevées en rétinol. Toutefois, en France, ce sont les produits laitiers, le beurre et les œufs qui contribuent à la plus grande partie de l'apport. La couverture de nos besoins en vitamine A par les produits animaux est indispensable afin de ne pas complètement détourner les caroténoïdes de leur action antioxydante. La vitamine A (rétinol et β -carotène) est sensible à l'oxydation et à la lumière mais relativement stable sous l'effet de la chaleur.

Vitamine A (μgER)	pour 100g
Huile de foie	18 000 – 30 000
Foie d'animaux	1 500 – 18 000
Carottes crues	1 000 – 3 500
Epinards cuits	500 – 1 700
Beurre	450 – 1200
Oeufs cuits	150 – 480
Abricots frais	75 – 580
Fromages	90 – 420
Lait entier	24 – 45

**Tableau XV : Exemple d'aliments riches en vitamine A et teneur pour 100g d'aliment
(Desmettre T et al. 2004)**

Rôles biologiques :

La vitamine A est indispensable à tous les âges de la vie. En effet, son rôle primordial sous forme de rétinol dans le mécanisme de la vision est maintenant clairement établi.

La vitamine A améliore la vision crépusculaire. Sa carence se traduit par une héméralopie, c'est-à-dire un défaut d'adaptation de la vision à l'obscurité.

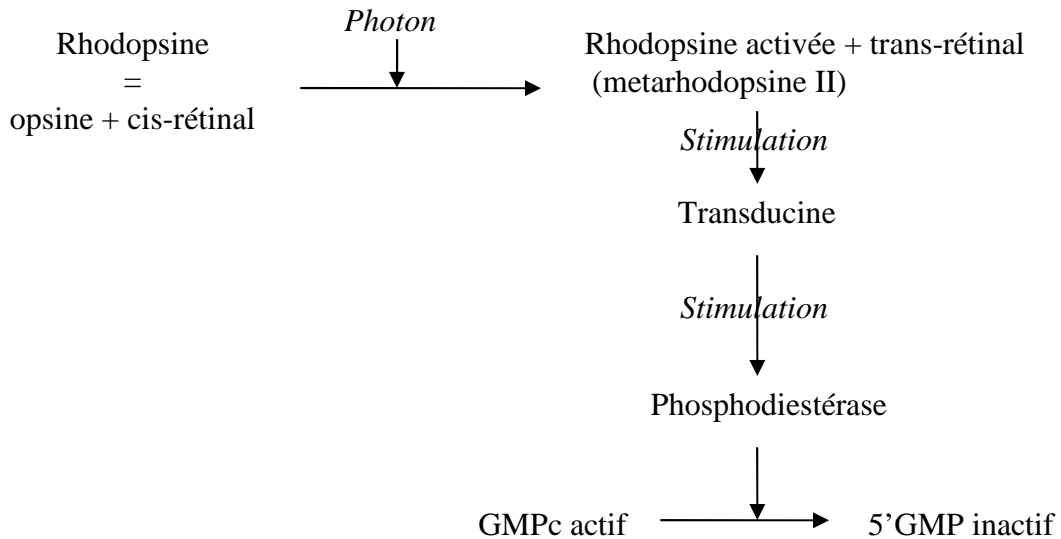


Figure 29 : Rôle de la vitamine A au niveau de la rétine

Le GMPc maintient ouverts les canaux sodiques du segment externes des bâtonnets, ce qui permet l'entrée de sodium et le maintien d'une dépolarisation cellulaire. C'est la chute du taux de GMPc qui entraîne la fermeture des canaux sodiques et l'hyperpolarisation de la membrane cellulaire des bâtonnets.

Elle intervient également dans la régulation (activation, répression) de l'expression des gènes, et est ainsi impliquée dans de nombreuses fonctions de l'organisme : développement de l'embryon, croissance des cellules, renouvellement des tissus (peau, muqueuse intestinale), système immunitaire...En plus des propriétés de la vitamine A, le β -carotène peut agir comme un antioxydant (destruction des radicaux libres).

Apports conseillés :

	AJR	ANC Homme	ANC Femme	ANC personne âgée > 75 ans
Vitamine A ($\mu\text{g ER}^*$)	800	800	600	700
Vitamine A (UI)	2664	2664	1998	2331

*ER : équivalent rétinol ; $6\mu\text{g}$ de β -carotène ont la même activité vitaminique que $1\mu\text{g}$ de rétinol soit $1\mu\text{g ER}$. 1 équivalent rétinol en microgramme équivaut à 3,33 UI

Intérêt d'une supplémentation et à quelle dose :

Le rôle de la vitamine A est essentiel dans la vision. En effet, on observe en cas de carence alimentaire une baisse de la vision crépusculaire (héméralopie) voire une cécité (xérophtalmie). Or, dans les pays industrialisés la carence en vitamine A est plutôt rare car l'organisme possède des réserves assez importantes notamment au niveau du foie. La supplémentation en vitamine A chez les sujets atteints de DMLA est-elle vraiment utile sachant que le β -carotène est transformé en vitamine A et qu'il a un pouvoir antioxydant supérieur à celle-ci ?

De plus, une seule étude (TOZAL) a évalué l'effet d'une supplémentation en vitamine A chez les patients atteints de DMLA et une prise au long court d'une forte dose de vitamine A peut engendrer des effets indésirables non négligeables comme :

- des troubles de la vision : Dédoublément de la vision des objets.
- une hépatomégalie du fait d'une accumulation importante dans le foie
- des douleurs osseuses
- un dessèchement cutané
- des céphalées
- des vomissements
- une chute des cheveux

Cependant, il n'existe pas d'hypervitaminose à partir de la provitamine A issue des légumes et des fruits, car le corps effectue une autorégulation en ne transformant cette provitamine en vitamine A, qu'en fonction de ses besoins. Une supplémentation en caroténoïdes à activité provitaminique A serait plus judicieuse chez les personnes atteintes de DMLA. Or précédemment nous avons vu que le β carotène pouvait avoir des effets néfastes et qu'il était préférable d'utiliser d'autres caroténoïdes.

Dans les pays industrialisés, le β carotène et la vitamine A présent dans l'alimentation sont suffisant pour éviter la carence en vitamine A et son effet néfaste sur la vision.

L'étude TOZAL a intégré dans son cocktail vitaminique, de la vitamine A à une dose de 10 000 UI/j. Les auteurs justifient l'adjonction de vitamine A, étant donné que le β -carotène voit son absorption diminuée par la prise simultanée de lutéine (Van den Berg et al. 1998), la part de β -carotène serait alors réduite pour sa conversion en rétinol.

Nos conclusions sur la vitamine A :

La supplémentation en vitamine A ne semble pas jouer un rôle majeur dans la DMLA. En effet la carence en vitamine A est rare dans les pays industrialisés et peu d'études d'intervention ont intégré de la vitamine A dans leur supplémentation. La supplémentation en vitamine A n'a d'intérêt pour la vision que dans le cas d'une carence importante.

Proposition : Pas de vitamine A

Dose limite :

Selon le CSHPF, la limite de sécurité en plus de l'apport alimentaire serait de **1 000 µg/j soit 3 300 UI/j**.

Plusieurs études épidémiologiques indiquent qu'un dépassement à long terme de l'apport nutritionnel recommandé en vitamine A, soit plus de 5 000 UI par jour, peut causer une perte osseuse et augmenter le risque de fracture, notamment chez les femmes (Crandall C, 2004 ; Jackson HA et Sheehan AH, 2005). Par ailleurs, des travaux expérimentaux indiquent que la vitamine A peut nuire au rôle de la vitamine D dans le maintien de la calcémie (Johansson S, Melhus H, 2001). Ces données incitent à la prudence. Il serait préférable de ne pas dépasser les apports nutritionnels recommandés en vitamine A.

Il faut également faire attention chez la femme enceinte. Une dose > 3 000 µgER/j est tératogène le 1^{er} trimestre de la grossesse. Il ne faut pas donner de supplémentation en vitamine A chez la femme enceinte.

2.1.5 Zinc

Définition :

Il s'agit d'un oligoélément reconnu depuis 60 ans comme essentiel pour les plantes et les animaux. C'est le second oligoélément le plus abondant dans le corps humain qui en contient environ 2g. Le zinc est majoritairement présent au niveau intracellulaire, le pool le plus important se situe dans les muscles, les os, la peau, les cheveux et le foie. Le zinc intracellulaire est stable et n'est pas mobilisé en cas d'apports insuffisants. La concentration en zinc des liquides extracellulaire est basse. Le plasma en contient 1 µg/ml ; des redistributions relativement minimales du zinc corporel permettent d'induire d'importantes

variations du zinc plasmatique. Il existe un mécanisme régulateur important de la concentration tissulaire et plasmatique du zinc : l'équilibre est maintenu grâce à la modulation de l'absorption et de l'excrétion gastro-intestinale. Le rein joue un rôle réduit dans la régulation du métabolisme du zinc.

La concentration en zinc au niveau de la rétine est élevée comparée aux autres tissus.

Sources de Zinc :

Le zinc est omniprésent dans l'alimentation de ce fait les carences dans les pays occidentaux sont rares. Le zinc se trouve en majeure partie lié aux protéines et donc les aliments les plus riches (à part les huîtres), sont les abats, la viande rouge, le pain complet et les œufs.

Zinc	mg pour 100g
Huitres-coquillages	20 – 30
Pain complet	5
Foie	4
Légumes secs	2 – 5
Viande	4
Jaune d'œufs	4
Crustacés	2

Tableau XVI : Exemple d'aliments riches en zinc et teneur pour 100g d'aliment (Desmettre T et al. 2004)

On trouve du zinc dans les crustacés, les mollusques, les coquillages (huîtres), la viande rouge essentiellement mais également la volaille, les œufs, les produits laitiers, les céréales complètes, les légumes secs (lentilles, fèves, haricots en grains, pois cassés...) et aussi certains légumes (haricots verts...).

Les huîtres restent l'aliment le plus riche en zinc en proportion et surtout il y est particulièrement assimilable. Mais dans l'alimentation occidentale, le zinc est en majorité apporté par la viande rouge et la volaille.

De manière générale, le zinc contenu dans les protéines animales est mieux absorbé que celui contenu dans les protéines végétales. Cette diminution de l'absorption du zinc est due à la présence de fibres végétales, notamment présentes dans les céréales complètes (Hambidge et al. 2010).

Rôles biologiques :

Le Zinc est un oligoélément particulièrement important possédant de nombreux rôles physiologiques.

- Rôle de cofacteur enzymatique (Lasfargues G, 2004)

Le zinc est le cofacteur de plus de 200 enzymes. Ces enzymes sont actifs dans de très nombreux métabolismes (lipides, glucides, protéines, acides nucléiques...) et régulent de très nombreuses fonctions (reproduction de cellules, croissance, activité cérébrale...). Une baisse de la teneur des cellules en zinc se traduira par une baisse d'activité des enzymes où le zinc est cofacteur, un excès de zinc pouvant aussi diminuer l'activité de ces mêmes enzymes.

- Rôle de cofacteur hormonal

Le zinc participe comme cofacteur d'enzymes à la synthèse de molécules hormonales ; c'est le cas par exemple de la D5-réductase du métabolisme de la testostérone ou de la D9-désaturase du métabolisme des prostaglandines. Le zinc peut se lier à de nombreuses hormones peptidiques pour leur donner une forme active (insuline, thymuline, somatomédine C). Il facilite la fixation d'hormones comme la b-HCG sur leur récepteur hormonal (Favier A. 1992).

Enfin, une découverte importante a permis de comprendre l'action du zinc sur l'expression des gènes : une structure originale impliquant le zinc, appelée "doigt de zinc" a été identifiée. Elle interviendrait de façon active dans la régulation des gènes (Helbecque N, Henichart J.P. 1988).

- Rôle dans les mécanismes de défense immunitaire (Bach JF et al. 1988)

La thymuline ne devient active que si elle est complexée par du zinc, ce qui induit un changement de structure spatiale agissant sur la transformation des lymphocytes T. Le zinc permet aussi la sécrétion d'interleukine 2; cette réaction s'accompagne d'une profonde diminution du zinc des os et du plasma alors que sa teneur augmente dans le foie et les cellules immuno-compétentes. Enfin, le zinc comme tous les anti-oxydants, renforce l'immunité cellulaire profondément abaissée par le stress oxydant de par la grande sensibilité des lymphocytes T à ces radicaux.

- Rôle antioxydant (Bray TM et al. 1990)

La concentration en zinc dans la rétine est élevée. Il joue un rôle très important dans les mécanismes de défense antioxydants dans la mesure où il agit comme cofacteur de la SOD (Cu, Zn) et est impliqué dans la régulation de l'activité de la catalase.

Les superoxydes dismutases agissent en dismutant deux molécules d'anion superoxyde en un oxydant moins actif, le peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée) :



Comme le peroxyde H_2O_2 , produit par la SOD est encore une molécule réactive et est le précurseur de radical hydroxyle ($\text{OH}\cdot$) via la réaction de Fenton, il doit être rapidement détoxiqué, ce que réalise la catalase :



Le zinc peut aussi agir directement sur les réactions non enzymatiques catalysées par le fer comme la réaction de Fenton produisant le radical hydroxyl. Le zinc en diminuant l'absorption du fer limite cette réaction. Le zinc diminue aussi la production de radicaux oxygénés par les polynucléaires et les macrophages et initie la synthèse des métallothionéines (molécules soufrées antioxydantes), connues pour leur capacité à fixer les radicaux hydroxyles (Sato et Bremner, 1993) et stabilise les lipides membranaires contre l'oxydation (Thomas et coll, 1986).

- Rôle dans les mécanismes de la vision (Bruce H et al. 2001)

Le zinc est présent de façon importante dans la rétine et la recherche révèle qu'il possède plusieurs fonctions importantes au niveau de la rétine et de l'épithélium pigmentaire rétinien. Tout d'abord, il intervient dans la mobilisation hépatique de la vitamine A en agissant sur le métabolisme de la retinol binding protein qui transporte la vitamine A du foie vers les tissus. Il est également un cofacteur de la rétinol-deshydrogénase qui intervient dans le métabolisme des pigments visuels. Les autres fonctions du zinc sont illustrées par la figure 30.

Le rôle du zinc dans la fonction visuelle est important même si les différents modes d'action sont loin d'être entièrement élucidés. Le but des études à venir sera de déterminer le rôle du zinc dans les maladies dégénératives oculaires dont fait partie la DMLA.

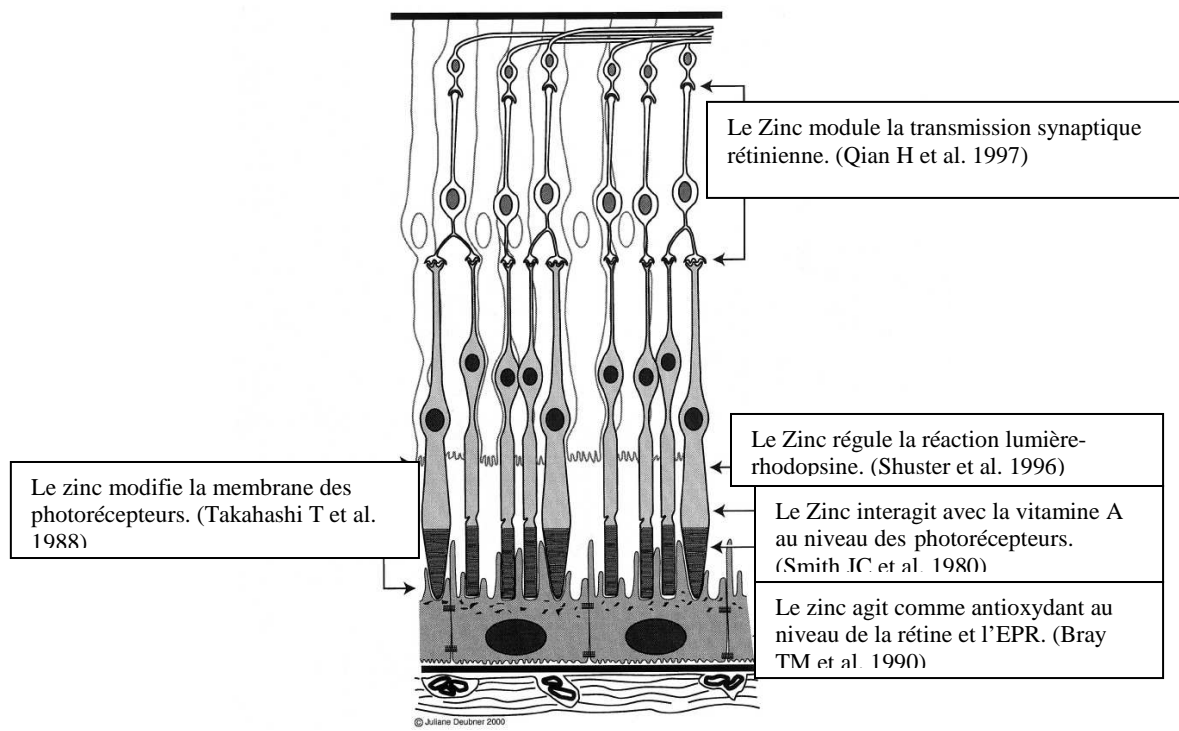


Figure 30 : Les différentes fonctions exercées par zinc au niveau de la rétine et de l'EPR (Bruce H et al. 2001)

Apports conseillés :

	AJR	ANC Homme	ANC Femme	ANC personne âgée > 75 ans
Zinc (mg)	15	12	10	12

Intérêt d'une supplémentation et à quelle dose :

Une seule étude épidémiologique (Beaver Dam Eye Study, 1996) a évalué la relation entre les taux plasmatiques de zinc et la survenue d'une MLA et/ou DMLA. Cependant elle n'a pas révélé de corrélation entre un taux plasmatique bas et le risque de développer une MLA/DMLA.

Auteur, étude	Année (Pays)	(N) Population (n) cas de DMLA	Type	Association
Mares-Perlman et coll, Beaver Dam Eye Study	1996 (USA)	N = 1 968 n = 30	Transversale	Pas d'association retrouvée quels que soient les stades de MLA/DMLA.

Tableau XVII: Association entre DMLA et taux plasmatique de zinc

Ces résultats sont difficiles à interpréter, car le taux plasmatique ne reflète pas le taux tissulaire au niveau de la rétine. Il aurait fallu analyser la concentration en zinc dans la rétine et la survenue d'une DMLA.

Cette même étude a analysé les apports alimentaires en zinc chez les patients atteints de MLA et/ou DMLA. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Auteur, étude	Résultats en OR
Beaver Dam Eye Study (Mares-Perlman et coll, 1996) et (Vanden et coll, 1998)	OR = 0,6 Léger effet protecteur du zinc vis-à-vis de la MLA seulement. Le risque de MLA est diminué de 40% pour les personnes consommant des doses de zinc de 5,3 à 16,4mg/j par rapport à ceux consommant de 1,4 à 4mg/j. Cet effet protecteur a été confirmé par la partie prospective de l'étude mais que pour les modifications du pigment maculaire.
Blue Mountains Eye Study (Smith et coll, 1999)	OR = 0,54 [0,30 – 0,97] Il a été montré que les patients consommant le plus de zinc (>15,8 mg/j) avaient significativement moins de risque de développer une MLA précoce ou une MLA par rapport à la population globale.

Tableau XVIII : Association entre MLA/DMLA et apports alimentaires en zinc

Ces deux études montrent qu'une consommation importante en zinc pourrait diminuer le risque de développer une MLA.

Etude de supplémentation en zinc (Newsome et coll, 1988)

Il s'agit d'une étude prospective qui s'est déroulée sur deux ans et qui a inclus 151 personnes atteintes de MLA et DMLA. Il a été évalué l'effet de la supplémentation en zinc de l'ordre de **81 mg/j** sur l'acuité visuelle des patients.

Les résultats de cette étude ont été positifs : les patients supplémentés ont perdu moins d'acuité visuelle que le groupe placebo.

Cependant, une autre étude clinique de même type (randomisé et contre placebo) (Stur et coll, 1996) n'a pas montré d'effets positifs quant à une supplémentation en zinc sur l'évolution de la DMLA dans l'œil adelphe des patients atteints de DMLA exsudative dans le premier œil.

Etude AREDS (AREDS report n°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, 2001)

Le zinc a été utilisé dans l'étude AREDS à une dose de **80 mg/j**. Comme toutes les autres molécules antioxydantes, il est administré à une dose supra nutritionnelle pouvant entraîner des effets non souhaités. Les doses de zinc utilisées dans cette étude ont été associées à une

augmentation significative des hospitalisations pour causes génito-urinaire, ce qui soulève la possibilité que les apports chroniquement élevés en zinc peuvent nuire à certains aspects de la physiologie urinaire (Johnson AR, 2007).

Un déficit en zinc peut être corrigé en apportant par voie orale des doses de 10 à 30 mg de zinc par jour. A la dose de 15mg/j on apporte la dose optimale en zinc pour l'activité de la SOD Cu/Zn. Jusqu'à 30 mg/j, il y a peu de risques décrits hormis l'intolérance gastrique mais au-delà de 50 mg/j, on peut observer une baisse de cholestérol HDL. De plus à forte dose (150 mg/j), on peut observer une baisse de la phagocytose et une altération des défenses immunitaires à médiation cellulaire (Fosmire GJ, 1990). Les doses pharmacologiques en zinc sont à éviter car cela peut entraîner une diminution de l'activité des enzymes où le zinc est cofacteur.

On peut ainsi, grâce à ses informations, considérer qu'une dose de 80mg/j chez le sujet âgé peut présenter des risques au niveau génito-urinaire, au niveau cardiovasculaire (baisse du cholestérol HDL) et au niveau immunitaire.

Etude CARMIS (Parisi V et al. 2007)

Dans cette étude la supplémentation en zinc a été de **22,5 mg/j**. Dans cette étude, le zinc a également été administré à une dose supra nutritionnelle, cependant aucun effet indésirable n'a été décrit et la dose reste quand même bien inférieure à celle de l'étude AREDS.

Etude TOZAL (Cangemi FE, 2007)

Dans cette étude la supplémentation en zinc a été de **69,6 mg/j** sans effets indésirables majeurs. Seuls des troubles gastro-intestinaux ont été observés. La dose de zinc pourrait être impliquée dans la survenue de ces effets indésirables.

Nos conclusions sur le zinc :

Une dose **de 15 à 50 mg/j** serait une bonne alternative afin d'éviter les effets indésirables.

Dose limite :

La toxicité du zinc peut survenir de façon aigue suite à l'ingestion d'une haute dose de zinc ou de façon chronique suite à l'ingestion de doses modérément élevées de façon prolongée.

Les effets indésirables consécutifs à l'ingestion d'une haute dose de zinc comprennent : des nausées, des vomissements, une perte d'appétit, des crampes abdominales, une diarrhée, des maux de tête. Un rapport de cas cite des nausées intenses et des vomissements dans les 30 minutes qui suivent l'ingestion de 4g de gluconate de zinc (570mg d'élément zinc) (Lewis MR, Kokan L, 1998).

La prise de 150 à 450 mg de zinc par jour a été associée à des effets indésirables plus chroniques tels que la baisse du statut en cuivre, l'altération du métabolisme du fer, une diminution de la fonction immunitaire et une diminution du taux de HDL-cholestérol (Fosmire GJ, 1990). La diminution d'une enzyme contenant du cuivre, marqueur de l'état de cuivre, a été rapportée avec un apport de zinc modérément élevé d'environ 60 mg / jour pendant 10 semaines (Institute of Medicine, 2001).

Selon le CSHPF, la limite de sécurité de l'apport total (alimentaire + supplémentation) serait de **15 mg/j**.

Une dose > 50 mg/j doit être évitée à cause des effets indésirables rapportés : altération du bilan lipidique, troubles urinaires, abaissement du statut en cuivre, altération de l'immunité.

2.1.6 Sélénium

Définition :

Le sélénium est un oligoélément essentiel tout comme le zinc.

Le sélénium a une importance fondamentale en santé humaine. C'est un oligoélément essentiel, centre actif de nombreuses sélénoprotéines, il est impliqué principalement dans les systèmes de défenses antioxydants, le métabolisme thyroïdien et la fonction immunitaire. Le sélénium est absorbé par le tube digestif. Compte tenu des diverses formes sous lesquelles il peut se présenter, il est probable que plusieurs mécanismes interviennent dans son absorption. Les formes organiques comme la sélénométhionine et la sélénocystéine seraient peut-être mieux absorbées que les formes minérales. Le sélénium incorporé dans les levures serait également bien absorbé.

Sources de Sélénium :

Il est présent à l'état de traces dans les aliments. La teneur en sélénium des céréales et des légumes dépend directement de la teneur en cet oligoélément dans les sols où ils sont cultivés. Mais les fruits et les légumes sont des sources pauvres en sélénium dans nos régions. De même, la teneur des aliments de source animale varie selon celle de l'alimentation des animaux. Les produits animaux et les céréales complètes sont de bonnes sources de sélénium. Les poissons et les fruits de mer contiennent également de bonnes quantités de sélénium.

Sélénium	µg pour 100g
Champignons	1 400
Moules	300
Crevettes	200
Muesli	180
Poisson	100 – 200
Viande	80 – 160
Pain complet	100
Huîtres	80

Tableau XVII : exemple d'aliments riches en sélénium et teneur pour 100g d'aliment (Desmettre T et al. 2004)

Rôles biologiques :

Les fonctions biologiques du sélénium sont exercées par des sélénoprotéines qui contiennent de la sélénocystéine (associant sélénium et acides aminés soufrés) dans leur structure primaire. La sélénocystéine est synthétisée et insérée dans des protéines par un processus complexe. Les familles de sélénoprotéines incluent les glutathion peroxydases, les iodothyronine désiodinases et les thiorédoxine réductases. Ce sont des enzymes redox qui profitent des propriétés chimiques du sélénium pour catalyser leurs réactions. (Burk RF et al. 2003)

- Rôle antioxydant :

Le Sélénium possède un rôle antioxydant majeur car c'est un cofacteur de la glutathion peroxydase (**Se-GPx**) qui permet de réduire les peroxydes lipidiques (Rayman, 2000).

La glutathion peroxydase est présente dans les liquides extracellulaires et dans les cellules au niveau du cytosol et des mitochondries. Elle assure la transformation des peroxydes lipidiques de type ROOH en ROH selon la réaction suivante :

◆ Glutathion peroxydase :



Le glutathion réduit est transformé en glutathion oxydé et celui-ci est régénéré grâce à l'intervention de la glutathion réductase qui est responsable de la réaction :

◆ Glutathion réductase :



La sélénoprotéine P, est une protéine extracellulaire qui contient la plupart du sélénium présent dans le plasma. Elle s'associe avec les cellules endothéliales probablement grâce à ses capacités de liaison à l'héparine. La sélénoprotéine P contribue à protéger les cellules des lésions oxydatives et à transporter le sélénium du foie aux tissus périphériques (Burk RF et al. 2003).

• Modulateur de l'immunité :

Le rôle du sélénium dans la réponse immunitaire fait intervenir ses propriétés antioxydantes (cycle du glutathion).

Le sélénium permet la stimulation des cellules immunocompétentes. De nombreuses infections ont été associées à un déficit en sélénium à la fois chez l'homme et l'animal, au cours de maladie tel que le SIDA ou l'hépatite B. (intérêt chez les patients VIH +)

• Détoxification des métaux lourds :

L'administration de sélénium pourrait diminuer la toxicité de certains autres éléments comme l'arsenic, le cadmium, le mercure, le plomb et le platine.

• Régulateur des hormones thyroïdiennes

Le sélénium intervient dans le métabolisme des hormones thyroïdiennes par l'intermédiaire d'une désiodinase qui est une sélénoprotéine. Il intervient dans le métabolisme de l'iode.

Apports conseillés :

	AJR	ANC Homme	ANC Femme	ANC personne âgée > 75 ans
Sélénium (µg/j)	50	60	50	80

Les apports en France, révélés suite à une enquête alimentaire, sont compris entre 45 et 50 µg/j. Hors les ANC sont de 60µg/j en moyenne et l'apport pour une activité optimale de la Se-GPx est de 100µg. Une supplémentation en Se paraît donc envisageable dans la population française et notamment les personnes âgées.

Intérêt d'une supplémentation et à quelle dose :

Etudes d'observation :

Seulement deux études ont analysé la relation entre le taux plasmatique en sélénium et la DMLA :

Auteur, étude	Année (Pays)	(N) Population (n) cas de DMLA	Type d'étude	Taux plasmatique et association
Eye Disease Case Control Study	1993 (USA)	N = 1036 n = 421	Cas témoins	Pas d'association retrouvée entre concentration plasmatique du sélénium et DMLA
Mayer et coll	1998 (USA)	N = 19 n = 10	Cas témoins	La concentration en sélénium est significativement plus basse chez les 10 patients atteints de DMLA néovasculaire (186,6µg) que chez les 9 patients sains (207,0 µg)

Tableau XIX : Association entre DMLA et taux plasmatique de sélénium

L'Etude EDCC, 1993 n'a pas montré de relation entre taux plasmatique et risque de développer une DMLA pourtant cet étude a porté sur un échantillon assez important. La deuxième a montré une relation statistiquement significative ce qui pourrait faire supposer qu'un taux plasmatique élevé en sélénium diminuerait le risque de développer une DMLA, mais, étant donné l'échantillonnage réduit de cette étude, on ne peut affirmer cette relation. Il faut alors se tourner vers les études de supplémentation pour rechercher un effet positif d'une supplémentation en sélénium.

Etudes prospectives :

Etude de supplémentation en sélénium (Benchaboune et coll, 2004)

Il s'agit d'une étude pilote, monocentrique d'une durée de 24 mois réalisée dans le service d'ophtalmologie du CHU de Saint-Etienne.

Elle s'est intéressée à 48 patients atteints de MLA et d'âge supérieur à 50 ans.

Son objectif était double : d'une part, évaluer l'impact de doses pharmacologiques de Granions® de sélénium (960 µg/j) sur l'évolution fonctionnelle biologique de la MLA ; d'autre part, évaluer la tolérance de ces doses sur 24 mois.

Au niveau de l'acuité visuelle, critère évolutif principal, le groupe traité par sélénium montre à 3 mois une augmentation significative du score d'acuité visuelle mesuré sur l'échelle ETDRS (80,6 versus 73,8).

De même, la vision des contrastes mesurée sur l'échelle Pelli Robson est améliorée chez les patients sous sélénium au troisième mois (21,8 versus 15,6) et au 24^{ème} mois (19,1 versus 12,2).

Le pic maculaire (mesuré en Peristat de Rodenstock) est également nettement amélioré (-17,6% versus +51,0%) au 24^{ème} mois chez les patients sous sélénium.

En ce qui concerne les paramètres biologiques : la séléniémie, basse lors de l'inclusion (0,92 µmol/l), a significativement augmenté chez les patients. Cette augmentation traduit la bonne observance du traitement ainsi qu'une biodisponibilité.

Concernant la tolérance, il en ressort qu'un traitement journalier de 960 µg de Granions® de sélénium au long cours est bien toléré : en effet, aucun évènement indésirable lié au traitement n'a été constaté.

Nos conclusions sur le sélénium :

L'étude AREDS n'avait pas inclus dans son cocktail antioxydant le sélénium qui est pourtant reconnu pour ces actions d'antioxydant notamment au niveau des lipides membranaires. Il pourrait être associé aux autres antioxydants pour agir de façon synergique et donc potentialiser ce cocktail en ajoutant de **50 à 100 µg de sélénium** pour obtenir une activité optimale de la Se-GPx (en tenant compte de l'apport alimentaire journalier d'environ 50µg/j). Cependant peu d'études épidémiologiques et interventionnelles sont disponibles à ce jour, d'autres analyses doivent encore être réalisées pour évaluer l'intérêt d'une supplémentation en sélénium chez les patients atteints de DMLA.

Dose limite :

Le sélénium, reconnu pour ses propriétés immunostimulantes et anticarcinogènes, est un oligoélément essentiel dont la toxicité est souvent mise au premier plan.

L'intoxication au sélénium ne se manifesterait qu'après un apport prolongé de 1 000 µg/jour. Les manifestations en sont les suivantes : les cheveux et les ongles deviennent cassants et peuvent tomber, la peau devient sensible aux inflammations, l'haleine se charge d'une odeur d'ail et la personne intoxiquée se sent fatiguée, irritable et nauséuse.

Cependant, au cours d'une étude de très grande envergure (SELECT), la prise de 200 µg de sélénium durant cinq ans a augmenté légèrement l'incidence du diabète de type 2 chez les participants dont le taux sanguin de sélénium était élevé au début de l'essai (Lippman SM, Klein EA, *et al.* 2009). Une corrélation entre un taux élevé de sélénium dans le sang et une incidence plus élevée du diabète de type 2 a aussi été constatée dans une étude d'observation (Bleys J *et al.* 2007).

Il faut également être prudent pour une supplémentation en sélénium chez les patients atteints de glaucome. Des études récentes montrent que le sélénium pourrait être impliqué dans l'augmentation de la pression intraoculaire. Dans le cadre d'une étude effectuée au sein de la clinique ophtalmologique universitaire de Tucson (Bruhn RL *et al.* 2009), il a été montré que des taux élevés de sélénium dans le plasma et dans l'humeur aqueuse ont été significativement corrélés au glaucome (odds Ratio [OR] = 11,3 ; $p = 0,03$ et OR = 0,06 ; $p = 0,02$, respectivement).

Dans un autre article, l'auteur confirme qu'il faut prendre en compte le sélénium dans le glaucome (King AJ. 2009). Bien que rien dans le cadre de ce travail ne permette d'appréhender le mécanisme physiopathologique en cause, ces résultats récents soulignent indiscutablement le rôle du sélénium dans la pathogénèse de l'affection et ils confirment ceux d'études antérieures, avec notamment des publications signées d'auteurs communs (Conley SM *et al.* 2004 ; 2006), suggérant un effet sur le trabéculum.

Grâce à ses propriétés antioxydantes le sélénium pourrait procurer une certaine protection cardiovasculaire. Cependant, des études épidémiologiques et des essais cliniques ont été menés au sein de populations ne souffrant pas de carence en sélénium : les résultats indiquent qu'un apport excédentaire continu en sélénium pourrait, au contraire, augmenter le risque de souffrir du diabète de type 2 (Stranges S *et al.* 2007) ou d'hypercholestérolémie (Navas-Acien A *et al.* 2008), deux importants facteurs de risque cardiovasculaire.

Le sélénium doit donc être utilisé avec précaution et à une dose < 200µg/j chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire et ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant de glaucome.

Le CSHPF donne une limite de sécurité à **150 µg/j**.

Cela signifie qu'une ingestion quotidienne pendant toute une vie de la quantité ainsi définie n'entraîne pas de conséquence néfaste pour la santé dans l'état actuel des connaissances.

Pour le sélénium : UL (Upper Limit) = **300 µg/j**

NOAEL (No Observable Adverse Effect Level) à 5µg/kg/j. La NOAEL désigne la dose la plus élevée d'une substance pour laquelle aucun effet indésirable n'est observé.

2.1.7 Co enzyme Q10 ou Ubiquinone

Définition :

Le coenzyme Q10, ou ubiquinone, est un composé qui joue un rôle fondamental dans la génération de l'énergie cellulaire par la chaîne respiratoire mitochondriale et qui est également un antioxydant majeur dans l'organisme.

Cette coenzyme, qui agit comme une vitamine dans l'organisme, active la production d'énergie sur le plan cellulaire. Tous les processus physiologiques qui exigent une dépense énergétique ont besoin de Coenzyme Q10. Elle est d'ailleurs présente dans tout l'organisme, notamment dans le cœur, les reins, le foie, dans les muqueuses des gencives et de l'estomac, dans les tissus de tous les organes qui jouent un rôle dans le système immunitaire.

Tissus	CoQ10 concentration (µg/g)
Coeur	114,0
Rein	66,5
Foie	54,9
Pancréas	32,7
Cerveau	13,4
Colon	10,7

Tableau XX : concentration du coenzyme Q10 dans les tissus

Parce que ce composé est ubiquitaire et qu'il a une structure quinonique, il a été baptisé Ubiquinone. Il présente dans sa structure 10 unités isoprènes (n=10), c'est pourquoi on le nomme également Coenzyme Q10.

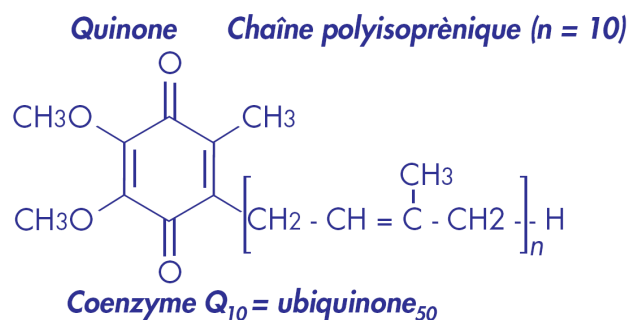


Figure 31 : structure chimique du coenzyme Q10

Sources d'Ubiquinone :

En théorie, l'organisme est en mesure de synthétiser le Coenzyme Q10 dont il a besoin et, par conséquent, les apports alimentaires en cette substance, estimés à 10 mg ou moins, représentent une infime proportion des quantités de Coenzyme Q10 qui se trouvent dans le corps. Les viandes, le poisson et les huiles de canola et de soya sont les meilleures sources de Coenzyme Q10. Les noix et les graines en contiennent aussi.

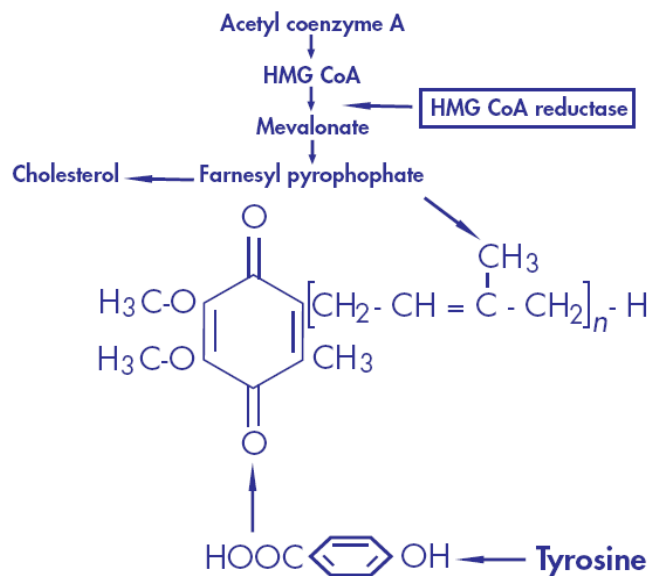


Figure 32 : Synthèse du coenzyme Q10 régulée par l'HMGCoA réductase

La synthèse du coenzyme Q10, comme celle du cholestérol, est régulée par l'activité de l'HMGCoA réductase. La tyrosine est un des éléments importants de cette synthèse ainsi qu'un apport adéquat en vitamine B6.

Apports conseillés :

Comme l'organisme est capable de synthétiser le Coenzyme Q10 en fonction de ses besoins, on ne le considère pas comme un nutriment essentiel. Il n'y a donc pas d'apport journalier recommandé pour le Coenzyme Q10 et il n'est pas dans la pratique courante d'en vérifier les taux dans l'organisme. Cependant, on a observé qu'avec l'âge, l'organisme en produit de moins en moins. On a aussi constaté que les patients atteints de maladies cardiovasculaires, de certains cancers ou le diabète (Crane et coll., 2001) présentaient de faibles taux de CoQ10. Ainsi, chez le sujet vieillissant, les concentrations en Coenzyme Q10 sont significativement plus basses dans le cœur et dans le cerveau que chez l'adulte jeune.

De plus, comme la synthèse du coenzyme Q10 est régulée par l'activité de l'HMGCoA réductase, il a été observé des déplétions en Coenzyme Q10 chez certains patients traités par les statines.

Rôles Biologiques :

- **Fonction mitochondriale :**

Le Coenzyme Q10 est un constituant liposoluble dont la première fonction est d'être un des intermédiaires du transport des électrons dans la chaîne respiratoire mitochondriale. Un apport adéquat en CoQ10 est donc nécessaire à la respiration cellulaire et à la production d'ATP.

Aspects moléculaires :

- transporteur d'électron dans la chaîne des transporteurs mitochondriaux.
- production d'ATP et oxydation phosphorylante.

- **Fonction antioxydante**

Le Coenzyme Q10 est également un puissant antioxydant, protecteur de la peroxydation lipidique et participant, au sein des membranes, à la régénération de la vitamine E de la forme tocophéryl à la forme tocophérol.

Le Coenzyme Q10 est le seul antioxydant liposoluble endogène que nous avons la capacité de synthétiser. Sous sa forme réduite CoQH₂, ubiquinol, il inhibe les dommages oxydatifs aux acides nucléiques et aux protéines, la peroxydation lipidique des membranes cellulaires et celle des lipoprotéines circulantes. La supplémentation orale entraîne une augmentation de la concentration en ubiquinol 10 dans les structures des lipoprotéines et augmente la résistance des LDL à l'oxydation (Littarru et Tiano, 2007).

De plus, les propriétés antioxydantes du coenzyme Q10 permettent d'épargner les autres défenses antioxydantes dont nous disposons. Ainsi, en présence d'huiles de poisson, la peroxydation lipidique est significativement réduite, permettant une meilleure efficacité des acides gras de l'huile de poisson, mais également la vitamine C et les tocophérols sont moins consommés (Weber et Coll., 1994).

L'effet antioxydant de la supplémentation se traduit, chez l'homme, par une baisse des dommages oxydatifs à l'ADN dès 28 jours de supplémentation (3mg/kg/j) et se poursuit 12 semaines après l'arrêt de la supplémentation (Niklowitz et Coll., 2007).

Intérêt d'une supplémentation et à quelle dose :

Plusieurs études de supplémentation par voie orale à des doses allant de 30 mg/j à 300 mg/j ont montré que, dans toutes les supplémentations, le taux sérique de Coenzyme Q10 augmentait (Singh et Coll., 2005 ; Kaikkonen et Coll., 2002) et que l'absorption du Coenzyme Q10 était, bien que lente, effective. A la dose quotidienne de 30 mg, une augmentation moyenne de la concentration sérique de 0.55 mg/l a été observée chez l'homme sain, cette réponse satisfaisante à la supplémentation ne dépendant ni de la concentration en Coenzyme Q10 à l'origine, ni de l'âge du patient, ni de son poids (Zita et Coll., 2003).

Concernant la rétine, une étude a déterminé le taux de Coenzyme au niveau de la rétine en fonction de l'âge (Qu et al. 2009). Il a été observé une diminution d'environ 40% de la concentration en Coenzyme Q10 avec l'âge.

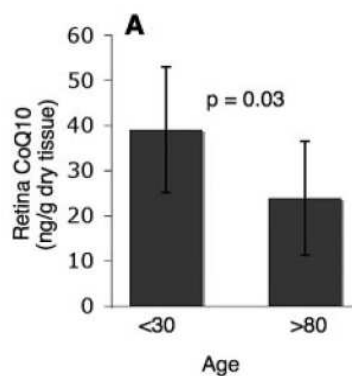


Figure 33 : Concentration en Coenzyme Q10 dans la rétine. (Qu et al. 2009)

Ce déclin pourrait avoir deux conséquences directes :

- une diminution des défenses antioxydantes au niveau rétinien, et nous avons vu précédemment que la rétine était particulièrement soumise au stress oxydatif.
- une diminution du taux d'ATP produit et donc une diminution des capacités énergétiques des cellules rétinienne.

De tels déclin pourraient être liés à la progression de la dégénérescence maculaire.

Etude d'intervention :

Récemment une combinaison d'acides gras oméga-3 et de Coenzyme Q10 a montré une amélioration significative de la fonction visuelle chez les patients atteints de DMLA par un mécanisme passant par l'amélioration du fonctionnement mitochondrial, et la production d'ATP dans le pigment rétinien.

Après 3 à 6 mois de traitement, le champ visuel central ainsi que l'acuité visuelle se sont améliorés. Ces changements fonctionnels se sont accompagnés d'une diminution de la surface des drusen, non seulement dans les cas de DMLA débutante mais également dans les stades intermédiaires ou avancés (Feher et Coll., 2007; Feher et Coll., 2005).

Cette étude a l'avantage d'avoir montré une réelle efficacité en ayant utilisé des doses nutritionnelles.

Nos conclusions sur le coenzyme Q10 :

Le Coenzyme Q10 pourrait être un antioxydant à prendre en compte et à utiliser dans les compléments alimentaires pour les patients atteints de DMLA. Il a des propriétés antioxydantes et métaboliques intéressantes qui peuvent compléter et renforcer l'action des autres antioxydants présentés précédemment.

Le Coenzyme Q10 a une meilleure biodisponibilité sous sa forme liposoluble, il est donc favorable de l'associer aux oméga-3 dans les compléments alimentaires. (Schultz et al. 2006 ; Bhagavan et al. 2007).

Cependant peu d'études d'interventions sont disponibles actuellement, il serait préférable que d'autres études soient réalisées sur le Coenzyme Q10 et la DMLA.

Proposition : Coenzyme Q10 à dose nutritionnelle (30mg/j) en association avec les oméga-3.

Dose limite :

Le Coenzyme Q10 est considérée comme très sécuritaire, même à long terme.

La NOAEL est de 1 200 mg/kg/j qui a permis de déterminer une dose acceptable par jour de 12mg/kg/j (Hidaka T et al. 2008).

Dans l'étude présentée ci-dessus, on est loin de cette dose. De plus, que ce soit à une dose de 30mg/j ou de 300mg/j toutes les études d'interventions ont montré une élévation du taux sérique de Coenzyme Q10. On peut alors penser que même l'utilisation de doses faibles serait efficace dans une supplémentation pour ralentir la progression de la DMLA.

2.1.8 Polyphénols

Définition :

Les polyphénols regroupent une grande famille de composés élaborés à partir d'une unité de phénylpropanoïde, et qui comprennent différentes classes aux noms d'acides cinnamiques, d'acides benzoïques, de flavonoïdes, de proanthocyanidines, de stilbènes, de coumarines, de lignanes et de lignines. Les flavonoïdes représentent le principal groupe de polyphénols, avec pas moins de 4000 composés différents dénombrés dans le règne végétal. Ainsi, les flavanones se trouvent presque uniquement dans les agrumes, alors que les anthocyanines caractérisent les fruits de couleur rouge/bleue et le vin rouge.

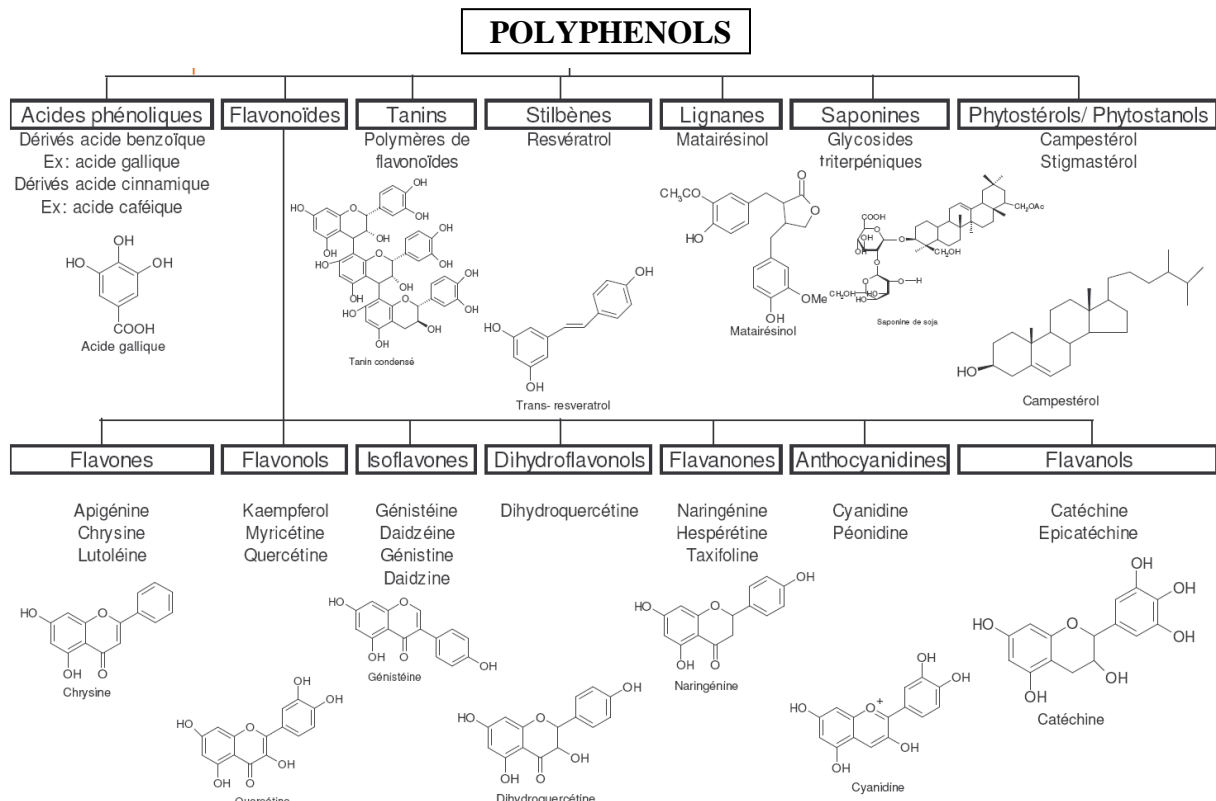


Figure 34 : les polyphénols, une grande famille de molécules antioxydantes

Sources de polyphénols :

On ignorait jusqu'à présent quelle est la teneur précise des aliments en polyphénols totaux et, pour ce qui est des Français, quelle en est leur consommation. Désormais, une table de composition, réalisée par le Cirad (Centre de coopération internationale en recherche

agronomique pour le développement) et ses partenaires, permet de répondre en partie à ces questions. Les chercheurs ont étudié 162 échantillons de légumes et 71 échantillons de fruits prélevés sur 28 fruits et 24 légumes. Quarante-vingt-cinq échantillons de thé ont également été analysés pour leur contenu en polyphénols totaux. (Brat P et al. 2006)

Les résultats de ces analyses ont montré que la fraise, le litchi et le raisin sont les fruits les plus riches en polyphénols mais les légumes ne sont pas en reste, particulièrement l'artichaut, le persil ou le chou de Bruxelles qui arrivent en tête de liste.

a)

Fruit	Polyphénols totaux (mg GAE / 100g)
Fraise	263,8
Litchi	222,3
Raisin	195,5

b)

Légume	Polyphénols totaux (mg GAE / 100g)
Artichaut (cœur)	321,3
Persil	280,2
Choux de Bruxelles	257,1

Tableau XXI a et b : exemple d'aliments riches en polyphénols et teneur pour 100g d'aliment (Résultats exprimés en équivalent acide gallique)

Les principales sources alimentaires de polyphénols sont le café (36,9%), le thé (33,6%), le chocolat (10,4%), les fruits et légumes (7,4%) et également le vin (7,2%).

Apports conseillés :

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'ANC concernant les polyphénols. Etant donné la diversité de cette famille d'antioxydant, il est complexe de déterminer des ANC.

Les apports totaux en polyphénols alimentaires dans la population vivant en France sont de 855 mg/j chez les hommes et de 816 mg/j chez les femmes. Les apports sont plus élevés chez les sujets les plus âgés (environ 500 mg/j chez les 18-25 vs plus de 900 mg/j chez les plus de 55 ans).

Rôles Biologiques :

- De puissants antioxydants :

En tant qu'antioxydants, tous les polyphénols sont capables de piéger les radicaux libres générés en permanence par notre organisme ou formés en réponse à des agressions de notre environnement (cigarette, polluants, infections, etc.) qui favorisent le vieillissement cellulaire. Les effets protecteurs des polyphénols contre le stress oxydant se traduisent par une diminution des teneurs en peroxydes lipidiques dans le plasma et

en 8-oxo-deoxyguanosine lymphocytaires, qui sont respectivement des produits d'oxydation des lipides et de l'ADN. L'effet protecteur des polyphénols contre l'oxydation du LDL cholestérol est bien établi in vitro et pourrait s'expliquer par un effet d'épargne d'autres antioxydants lipophiles, tels que la vitamine E.

Grâce à leurs propriétés antioxydantes majeures, les polyphénols pourraient prévenir la survenue de maladies chroniques, telles que cancers, maladies cardio-vasculaires ou certaines maladie neuro-dégénératives.

- Polyphénols et maladies cardio-vasculaires. (Vita JA, 2005)

La consommation de polyphénols se traduit par une augmentation transitoire de la capacité antioxydante du plasma dans les heures qui suivent le repas. Parvenus au niveau des artères, ils préviennent l'oxydation des lipoprotéines de faible densité (Low Density Lipoproteins ou LDL), qui est l'un des facteurs clé du processus physiopathologique de l'athérosclérose. En inhibant l'oxydation des LDLs, ils limitent leur incrustation dans les parois des artères qui contribue à l'épaississement des parois et à réduire le flux de sang qui parvient au niveau des tissus.

Plusieurs études épidémiologiques ont analysé la relation entre la consommation de polyphénols, et notamment de flavonoïdes, et le risque de survenue de maladies cardiovasculaires. Certaines de ces études suggèrent que les individus consommant le plus de polyphénols provenant des fruits et légumes ont un risque plus faible de développer des maladies cardiovasculaires. Les effets des polyphénols sur la fonction endothéliale ainsi que sur l'agrégation plaquettaire pourraient expliquer cet effet protecteur contre les maladies cardiovasculaires. Les polyphénols agiraient en inhibant l'agrégation plaquettaire impliquée dans le phénomène de thrombose qui peut conduire à l'occlusion des artères. (Demrow HS et al. 1995 ; Freedman JE et al. 2001). Deux études cliniques ont montré que les polyphénols améliorent le fonctionnement de l'endothélium, la couche cellulaire qui tapisse les surfaces des vaisseaux sanguins et qui joue un rôle essentiel dans le contrôle du bon fonctionnement du système vasculaire en réduisant les risques d'athérosclérose (Duffy SJ et al. 2001 ; Hodgson JM et al. 2002). Enfin, de plus en plus de preuves sont apportés sur l'effet anti-inflammatoire des polyphénols sachant le grand intérêt actuellement porté sur l'importance de l'inflammation chronique comme mécanisme pathogénique de l'athérosclérose. Les polyphénols en prévenant l'athérosclérose et les risques de thrombose limiteraient les risques d'infarctus du myocarde.

- Polyphénols et cancers (Fresco P et al. 2010)

Ajoutés au régime de divers animaux de laboratoire, ils limitent le développement de tumeurs induites expérimentalement par exposition à des agents carcinogènes. Ils sont actifs contre de nombreux cancers (colon, estomac, foie, sein, prostate, poumon, peau, vessie, etc.) à tous les stades de la cancérogenèse. Au stade d'initiation, ils agissent comme agents bloquants en empêchant l'activation de pro carcinogènes, en piégeant les mutagènes électrophiles ou en stimulant la réparation des ADNs mutés. Au stade de promotion et de progression, ils agissent comme agents supprimeurs de tumeurs. Les mécanismes impliqués peuvent là encore être très variés: prévention du stress oxydant, inhibition du métabolisme de l'acide arachidonique et des réactions inflammatoires associées, inhibition de la protéine kinase C et de la prolifération cellulaire, induction de l'apoptose, inhibition de l'angiogenèse. Les preuves de leurs effets chez l'homme restent cependant encore insuffisantes.

Intérêt d'une supplémentation et à quelle dose :

Dans les nouveaux compléments alimentaires, on commence à voir apparaître la présence de polyphénols tels que le resvératrol (raisin, vin), les anthocyanidines (grenade, goji, myrtille, canneberge) ou des extraits de thé vert riche en catéchines. Les propriétés prometteuses de ces antioxydants pourraient suggérer un effet bénéfique étant donné l'implication du stress oxydant et d'une composante vasculaire dans la pathogénie de la DMLA.

Resvératrol et DMLA :

Le resvératrol présent dans le vin rouge et dans le raisin aurait un effet protecteur contre la DMLA. En effet, la consommation modérée de vin rouge réduirait le risque de développer une DMLA (Obisesan TO et al. 1998). Pour tester cette hypothèse, l'effet antioxydant et anti-prolifératif du resvératrol a été examiné sur une lignée de cellule humaine de l'EPR (King RE et al. 2005). Cette étude réalisée in vitro a montré que le resvératrol (100 µmol/l) réduit le stress oxydatif en inhibant l'oxydation intracellulaire basale et H₂O₂-induite. Il protège également les cellules de l'EPR contre la mort cellulaire H₂O₂ induite. Le traitement par 50 à 100 µmol/L de resvératrol a réduit de manière significative la prolifération des cellules de l'EPR respectivement de 10% et de 25% (p=0,05). Cette diminution de prolifération n'a pas été associée à une cytotoxicité induite par le resvératrol. Cette étude suggère que le resvératrol

peut réduire le stress oxydatif et la prolifération cellulaire au niveau de l'EPR, deux phénomènes impliqués dans la pathogénie de la DMLA.

Anthocyanidines et DMLA :

Une étude clinique effectuée chez le rat a montré qu'une supplémentation en extrait de myrtille contenant 4,5mg d'anthocyanidines, prévenait la survenue d'une dégénérescence maculaire et d'une cataracte chez les rats ONXYS dont le vieillissement est accéléré (Fursova AZh et al. 2005).

L'extrait de grenade possède en effet de fortes capacités antioxydantes et anti-inflammatoires liées à la présence d'anthocyanes, de tanins ellagiques et de tannins hydrolysables (Afaq F. et al. 2005). Après étude spectrophotométrique du jus de grenade, du vin rouge, du jus de myrtille, du jus de cranberry, du jus d'orange et du thé vert, on constate que le jus de grenade possède la plus forte capacité de destruction des radicaux libres. Le jus de grenade est le plus efficace pour diminuer l'oxydation des LDL et inhiber le stress oxydatif cellulaire dans les macrophages (Azadzoï KM et al. 2005).

Ces données sont encore à approfondir, et bien que les capacités antioxydantes des anthocyanidines soient intéressantes, l'intérêt dans la DMLA reste à démontrer.

Thé vert et DMLA :

Le Thé vert a montré ses effets antioxydants et anti-inflammatoires sur différents types de cellules de l'organisme. Les extraits de thé vert contiennent différentes catéchines : l'épigallocatechine gallate (EGCG), l'épigallocatechine (EGC), l'epicathéchine gallate (ECG), l'épicatéchine (EC) et la catéchine. L'épigallocatechine gallate est la plus abondante et la plus active des catéchines du thé vert. Il a été montré que l'EGCG protège les cellules de l'EPR contre les dommages induits par les UV (Chang CM et al. 2008) et qu'il réduit les dommages de l'ischémie/reperfusion au niveau de la rétine. (Peng PH et al. 2008).

Nos conclusions sur les polyphénols :

Très peu d'études sont actuellement disponibles sur l'intérêt des polyphénols dans la DMLA. Des études interventionnelles sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de ces nouveaux antioxydants et leur éventuelle introduction dans les compléments alimentaires à visée oculaire. En attendant ces études, le mieux est de conseiller aux patients atteints de DMLA, une alimentation riche en fruits et légumes principaux fournisseurs d'antioxydants dont les polyphénols.

2.1.9 Vitamines du groupe B

Définition :

Les **vitamines B** forment un groupe de vitamines hydrosolubles comprenant :

- Vitamine B1 ou thiamine
- Vitamine B2 ou riboflavine
- Vitamine B3 (PP) ou nicotinamide
- Vitamine B5 ou acide pantothénique
- Vitamine B6 ou pyridoxine
- Vitamine B8 (H) ou biotine
- Vitamine B9 ou acide folique
- Vitamine B12 ou cyanocobalamine

Les vitamines B12, B6 et B9 agissent en synergie et sont souvent associées dans les compléments alimentaires.

Sources de vitamines du groupe B :

Les aliments les plus riches en vitamine du groupe B sont : le foie de veau, les abats, les choux, les asperges. Ces aliments sont faiblement consommés par la population française d'où un apport non optimal en vitamine du groupe B.

Apports conseillés :

Population /vitamine	B1 (mg)	B2 (mg)	B3 (mg)	B5 (mg)	B6 (mg)	B8 (ug)	B9 (ug)	B12 (ug)
Hommes adultes	1.3	1.6	14	5	1.8	50	330	2.4
Femmes adultes	1.1	1.5	11	5	1.5	50	300	2.4
Personnes âgées > 75 ans	1.2	1.6	14 H 11 F	5	2.2	60	330-400	3

Rôles Biologiques :

Elles ont un rôle dans :

- Le cycle du glutathion, elles permettent la régénération du glutathion, qui une fois régénéré peut à nouveau lutter contre le stress oxydant avec la glutathion peroxydase.
- La prévention des maladies cardiovasculaires en diminuant le taux sérique d'homocystéine. En effet, l'homocystéine est un acide aminé qui est méthylé en methionine grâce à une enzyme utilisant les vitamines B comme co-facteur. En cas de carence en vitamine B, le taux sérique d'homocystéine est augmenté. Cet acide aminé est très agressif pour la paroi des vaisseaux et il favorise l'athérosclérose. Donc en diminuant le taux sérique d'homocystéine, les vitamines B ont une action préventive vis-à-vis des maladies cardiovasculaires.
- La prévention du déclin des fonctions cognitives, toujours en diminuant le taux sérique d'homocystéine qui est également agressive au niveau des vaisseaux cérébraux.
- La fermeture du tube neural du fœtus au cours de la grossesse. La supplémentation des femmes enceintes en acide folique est une bonne chose car elle diminue le risque de survenue de spina bifida.

Intérêt d'une supplémentation et à quelle dose :

Etudes épidémiologiques :

L'homocystéinémie élevée semble, dans les études épidémiologiques, être un facteur de risque de survenue d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

Auteur, étude	Année (Pays)	(N) Population (n) cas de DMLA	Taux plasmatique et association
The Blue Mountain Eye Study , deuxième enquête (Rochchina et al. 2007)	2007 (Australie)	N = 2 335	Un taux d'homocystéine > 15 µmol/l a été associé à une augmentation du risque de DMLA chez les sujets de moins de 75 ans. (OR= 3,21) Un taux bas en vit B12 (<125µmol/l) a été également associé à une augmentation du risque de DMLA (OR = 2,30)
Kamburoglu et al.	2006 (Turquie)	n = 60 atrophique = 30 exsudative =30	Les patients atteints de DMLA exsudative ou atrophique ont un taux plasmatique d'homocystéine significativement plus élevé comparé au groupe contrôle.

Seddon JM et al	2006 (USA)	N=934 n = 547	La valeur médiane de l'homocystéine est plus élevée chez les patients atteints de DMLA à un stade avancé (9,51 mmol/l) comparé aux personnes non atteintes (8,81 mmol/l ; p=0,01).
Nowak et al.	2006 (Pologne)	n= 30 (forme exsudative)	La concentration plasmatique en homocystéine était significativement augmentée chez les patients atteints de DMLA exsudative (14,88 +/- 6,23 µmol/l) comparé au groupe control (8,72 +/- 3,34 µmol/l).
Axer-Siegel et al.	2004 (Israël)	n = 117 atrophique = 58 exsudative = 59	Le taux d'homocystéine est plus élevé de 27,9% dans la DMLA exsudative par rapport à la DMLA atrophique et de 21,9% par rapport au groupe contrôle (p<0,02).

Tableau XXII : Association entre DMLA et taux d'homocystéine

Les résultats sont concordants et on peut conclure que les patients atteints de DMLA ont un taux d'homocystéine supérieur aux personnes non atteintes. Un taux élevé d'homocystéine serait alors un facteur favorisant la survenue de la DMLA. Sachant que les vitamines du groupe B et notamment les vitamines B12, B6 et B9 agissent de façon synergique pour faire diminuer l'homocystéinémie, une supplémentation en vitamines B pourrait éventuellement diminuer le risque de survenue de la DMLA. Des études de supplémentation sont nécessaires pour valider cette hypothèse.

Etude interventionnelle :

Il existe à l'heure actuelle une seule étude interventionnelle ayant évalué l'effet d'une supplémentation en vitamines du groupe B sur le risque de développer une DMLA (Christen WG et al. 2009).

La population étudiée était composée de 5 205 femmes professionnelles de la santé, âgées d'au moins 40 ans (âge moyen de 63 ans), avec pathologie cardiovasculaire persistante ou ayant au moins 3 facteurs de risque cardiovasculaires, 11 et 12% de fumeuses et 44 et 45% d'ex-fumeuses. Ces femmes devaient également ne pas être atteintes de DMLA au commencement de l'étude. Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle avec un groupe d'intervention recevant 2,5 mg/j d'acide folique + 50 mg/j d'hydrochloride de pyridoxine + 1 mg/j de cyanocobalamine (n= 2 607) versus placebo dans le groupe contrôle (n= 2 598).

Pendant sept ans environ, elles ont répondu à un questionnaire annuel, de manière à vérifier l'observance de la prise des comprimés, mais également, afin de détecter le développement éventuel d'une DMLA.

Résultats

- DMLA : 55 cas dans le groupe intervention versus 82 dans le groupe placebo ; RR ajusté 0,66 ; IC à 95% de 0,47 à 0,93 ; p=0,02
- DMLA significative du point de vue visuel : 26 cas versus 44 ; RR 0,59 ; IC à 95% de 0,36 à 0,95 ; p=0,03.

Au bout de 7 ans de suivi, les chercheurs ont diagnostiqué 55 nouveaux cas de DMLA au sein du groupe ayant consommé régulièrement des vitamines B, contre 82 dans le groupe placebo. Cette constatation les a amenés à conclure que ce cocktail de vitamines permettait de réduire de 34% le risque de développer une DMLA. Non contente de diminuer ce risque, la vitamine B influence également la sévérité de la maladie. En effet, les médecins attribuent une réduction de 41% du risque d'être atteinte de la forme la plus sévère de la maladie à la prise de vitamine B. L'effet bénéfique de la prise régulière de vitamines B se ferait ressentir à partir de deux ans après le début du traitement.

Les auteurs concluent que leur étude incluant une importante cohorte de femmes à haut risque cardiovasculaire indique l'efficacité d'une supplémentation quotidienne en acide folique, pyridoxine et cyanocobalamine pour la prévention de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Nos conclusions sur les vitamines du groupe B :

Le principal intérêt de ces vitamines est leur capacité à faire baisser le taux d'homocystéine qui est un facteur de risque cardiovasculaire. Sachant que la pathogénie de la DMLA fait intervenir une composante vasculaire, l'abaissement du taux d'homocystéine pourrait apporter un bénéfice chez les sujets atteints de DMLA.

Une étude d'intervention a montré qu'une supplémentation en vitamine B12, B6 et B9 diminuerait le risque de survenue de la DMLA. Bien qu'elle ait montré des résultats très prometteurs, d'autres études sont nécessaires pour confirmer l'intérêt d'un ajout de vitamines du groupe B dans les compléments alimentaires pour la DMLA. Il serait également intéressant d'analyser l'effet d'une supplémentation en vitamine B chez les patients souffrant déjà de

DMLA, afin de déterminer si cette supplémentation peut retarder l'évolution de la DMLA voir améliorer l'acuité visuelle.

Les doses utilisées dans cette étude sont bien supérieures aux ANC, et apparemment l'utilisation de doses pharmacologiques semble être efficace. Cependant, les doses nutritionnelles utilisées dans les compléments alimentaires auront-elles la même efficacité ? Cela est impossible à dire en l'absence de données cliniques supplémentaires.

2.2 Les Acides gras polyinsaturés

Les acides gras polyinsaturés (AGPI) sont des enchaînements de carbones avec à la tête un groupement carboxyle, à la queue un groupement méthyle et un certain nombre de double liaison entre les deux extrémités. Il existe deux familles d'AGPI, les oméga-6 et les oméga-3. La différence se fait au niveau de la place de la première double liaison. Pour les oméga-6, la première double liaison se situe au niveau du carbone 6 en partant de l'extrémité méthyle (CH₃) et pour les oméga-3, elle se situe au niveau du carbone 3. Ce sont des acides gras essentiels car seules les désaturases végétales peuvent créer des doubles liaisons en 3-4 et en 5-6. Dans la DMLA, ce sont les oméga-3 qui ont montré un intérêt.

2.2.1 Oméga-3

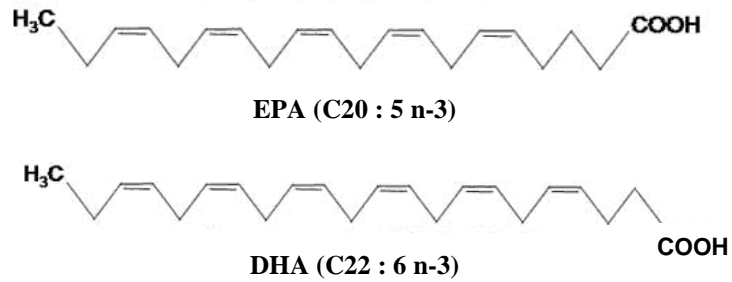
Définition :

Il s'agit d'une famille d'acide gras polyinsaturé dont le chef de file est l'acide alpha-linolénique (ALA) :



ALA (C18:3 n-3)

Contrairement aux chimistes, les biologistes commencent la numérotation des atomes de carbone de l'extrémité CH₃ des acides gras. Après métabolisation, il est transformé dans l'organisme en acide éicosapentaénoïque (EPA) puis en acide docosahexaénoïque (DHA) que l'on retrouve dans les huiles de poisson.



Les AGPI des photorécepteurs :

Les membranes des photorécepteurs sont constituées d'une double couche lipidique qui forme une matrice stable, présentant une perméabilité passive aux ions et permettant de ce fait une compartimentation sub-cellulaire et la stabilisation des protéines membranaires comme la rhodopsine.

La double couche lipidique de la membrane du segment externe des bâtonnets est formée par 50% d'AGPI et 50% de protéines.

L'acide docosahexaénoïque (DHA), l'acide gras naturel le plus fortement désaturé constitue environ 50% des phospholipides présents dans les bâtonnets des vertébrés (Stone W et al. 1979).

Cette très importante proportion des AGPI présents dans l'ensemble des phospholipides est une caractéristique des lipides rétiniens.

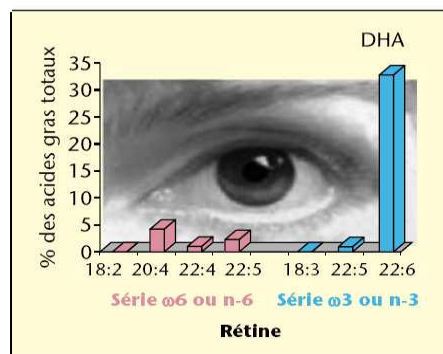


Figure 35 : pourcentage des AGPI au niveau de la rétine. (Guesnet P et al. 2005)

Sources d'oméga-3 :

Les acides gras de la famille des oméga-3 sont présents dans les produits marins et, en particulier, dans la chair des poissons gras des mers froides et les huiles marines (morue, saumon). Il s'agit principalement du DHA et de l'EPA.

EPA – DHA (mg)	pour 100g
Poisson gras	3 000 – 5 000
Poisson maigre	300
Fruits de mer	200 - 400

Tableau XXIII : Exemple d'aliments riches en oméga-3 et teneur pour 100g d'aliment (Desmettre T et al. 2004)

L'acide alpha-linolénique, précurseur de ces deux acides gras, est présent dans l'huile de lin, l'huile de colza, l'huile de noix, le soja et le germe de blé.

À partir de ALA, il est possible de synthétiser le EPA et le DHA, mais cette conversion reste limitée. On estime qu'environ 8 à 30 % de l'apport quotidien en ALA est converti en EPA-DHA et qu'il existe une fluctuation importante parmi les individus dans leur capacité à convertir les acides gras oméga-3 en plus longue chaîne.

Rôles biologiques :

Les oméga-3, comme l'EPA et le DHA, entrent en compétition avec l'acide arachidonique et modulent la production des eicosanoïdes.

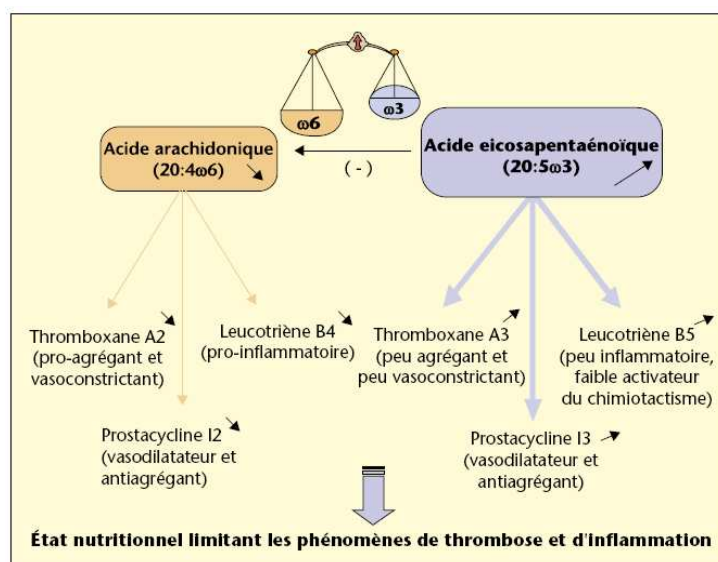


Figure 36 : Apport alimentaire en oméga-6 et oméga-3 et synthèse des principaux médiateurs oxygénés. (Guesnet P et al. 2005)

Ces acides gras diminuent ainsi la synthèse des prostaglandines pro-inflammatoires. De cette façon, l'EPA et le DHA sont susceptibles de diminuer les lésions inflammatoires survenant au

cours de certaines pathologies chroniques inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn.

Les acides gras oméga-3 sont capables de modifier la composition et la perméabilité membranaire, ainsi que la distribution des récepteurs protéiques membranaires. Ces acides gras modifient également la biodisponibilité des lipides membranaires impliqués dans les voies de transmission intracellulaire.

Enfin, l'EPA, le DHA et leurs dérivés modulent la production de NO (monoxyde d'azote) par les macrophages.

Ces mécanismes pourraient contribuer à expliquer les effets bénéfiques de ces acides gras sur l'abaissement de la pression artérielle, les taux de triglycérides et du cholestérol HDL, la réduction importante du risque de mort subite après infarctus du myocarde ou leur rôle bénéfique au cours de la maladie d'Alzheimer, de certaines démences et de certaines dépressions endogènes. Plusieurs auteurs ont ainsi montré le rôle important du DHA au niveau du système nerveux central.

Rétine et oméga-3 :

Les acides gras polyinsaturés (AGPI) oméga-3 sont des précurseurs des eicosanoïdes des séries 3 et 5 (prostaglandine E3, thromboxane A3, prostacycline I3 et leucotriène B5), qui jouent un moindre rôle dans l'inflammation que les eicosanoïdes des séries 2 et 4, dérivés de l'acide arachidonique (oméga-6). Les propriétés anti-inflammatoires tissulaires des oméga-3 pourraient avoir un rôle bénéfique contre le développement des néovaisseaux choroïdiens dans la DMLA, plus précisément le DHA exerçant un rôle dans la rétine.

- Rôle structurel du DHA :

Le DHA joue un rôle important dans le renouvellement des photorécepteurs en tant que constituant des disques des segments externes. Un déficit en DHA diminue la fluidité membranaire et induit de sévères modifications morphologiques et fonctionnelles des photorécepteurs (Stone et al. 1979).

- Rôle fonctionnel du DHA :

Les interactions entre DHA et rhodopsine sont importantes à plusieurs niveaux, le DHA permettant entre autre à la métarhodopsine II de se lier à la transducine. Le DHA, en

agissant sur la fluidité membranaire des photorécepteurs, joue un rôle important dans la physiologie de la vision.

Une carence en DHA peut induire d'importantes altérations de la fonction visuelle, allant jusqu'à des tracés électrorétinographiques plats dans plusieurs modèles animaux, tels que le rat, le chat, le cochon d'inde et le singe.

- Rôle protecteur du DHA dans la rétine :

Le rôle protecteur du DHA dans la rétine passe essentiellement par une activité anti-apoptotique, démontrée par plusieurs études *in vitro* et *in vivo*. Sur des cellules rétiniennes mises en culture dans un milieu hyposodé, l'addition de DHA prévient la mort des photorécepteurs par apoptose (Rotstein et al. 1997). Le DHA est le seul acide gras à promouvoir la survie des photorécepteurs et à diminuer le nombre de marqueur de l'apoptose.

Dans un autre modèle d'induction expérimentale de l'oxydation (avec le paraquat, oxydant utilisé *in vivo*), le DHA a la propriété de réduire de moitié l'apoptose des photorécepteurs mais aussi de préserver l'intégrité de leurs membranes mitochondriales (Rotstein et al. 2003).

En plus des propriétés **anti-apoptotiques**, le DHA a la capacité de réduire les lésions rétiniennes induites par l'ischémie. (Muramaya et al. 2002).

L'action **anti-inflammatoire** du DHA au niveau de la rétine s'explique par l'inhibition de l'expression de cytokines, des molécules d'adhésion cellulaire (CAM) et de l'isoforme 165 du VEGF (vascular endothelium growth factor). Depuis peu, un dérivé métabolique du DHA, la neuroprotectine D1 (NPD1) a montré une action anti-inflammatoire importante par blocage de la migration des lymphocytes T (Ariel et al. 2005).

Enfin, le DHA **augmente l'élimination des débris lipidiques** dans l'épithélium pigmentaire. Un des mécanismes principaux d'éliminations des débris lipidiques implique l'enzyme lipase acide lysosomiale de l'EPR, qui a pour fonction l'hydrolyse des lipides intralysosomaux. Il a été démontré que le DHA augmente l'activité de cette enzyme dans les cellules de singe *in vitro* (Elner, 2002). Les auteurs de ces travaux concluent qu'un régime riche en oméga-3 pourrait diminuer l'accumulation de lipofuscine, les lésions oxydatives de l'EPR et, ainsi, contribuer à lutter contre le développement du terrain favorisant la survenue de la DMLA.

- DHA et peroxydation lipidique dans la rétine :

La peroxydation lipidique est un mécanisme impliqué dans la phototoxicité rétinienne. L'augmentation des lipides peroxydés avec l'âge, combinée avec leur potentiel vasoprolifératif, suggère que ces lipides peroxydés peuvent jouer un rôle important, particulièrement dans la forme néovasculaire de DMLA.

Théoriquement, le degré élevé d'insaturation du DHA pourrait le rendre plus sensible à l'oxydation liée à l'exposition à la lumière. Cependant des études ont démontré un rôle protecteur du DHA malgré une peroxydation accrue au niveau des segments externes des photorécepteurs. Les rats nourris par oméga-3 ont une capacité de peroxydation augmentée dans la rétine (Reme et al. 1994) ; mais après exposition lumineuse, ils présentent moins de lésions des disques des photorécepteurs que les rats soumis à un régime normal. Une explication du rôle bénéfique observé après apport supplémentaire en DHA pourrait être la diminution de l'acide arachidonique et de ses dérivés oxydés.

Apports conseillés :

Selon les recommandations, l'apport en lipide dans l'alimentation doit correspondre à 30% des apports énergétiques totaux. La part des AGPI apporté par l'alimentation doit être de 25% des apports totaux en lipides. Il faut également équilibrer l'apport entre oméga-6 et oméga-3 car il y a compétition entre ces deux familles et en cas de déséquilibre important en faveur des oméga-6, on s'expose à des risques cardiovasculaires plus élevés par augmentation de la synthèse de prostaglandines pro-agrégantes et pro-inflammatoires. Le rapport oméga-6/oméga-3 doit être égal à 5 pour équilibrer la balance.

	Acide linoléique 18 :2 n-6	Acide α-linolénique 18 :3 n-3	$\frac{18 :2 n-6}{18 :3 n-3}$	AGPI -LC	Dont DHA
Homme	10g	2g	5	500 mg	120 mg
Femme	8g	1,6g	5	400 mg	100 mg

Tableau XXIV : Apports quotidiens conseillés en AGPI chez l'adulte (Martin A, 2001)

Besoin en oméga 3 : environ 2 g/j

Besoin en oméga-6 de 10 g/j (5 fois plus)

ANC DHA = 650 mg/j aux USA

Intérêt d'une supplémentation et à quelle dose :

Etudes épidémiologiques :

Cas de la population japonaise (Maruo et al. 1991 ; Yuzawa et al. 1997)

Jusqu'à ces dernières années, la population japonaise présentait une faible incidence de DMLA. En trente ans, le taux de DMLA a considérablement augmenté au Japon. Cette population est restée génétiquement homogène, peu mélangée : l'hypothèse de modifications des facteurs environnementaux prime dans l'explication de l'augmentation de l'incidence. Le ratio oméga-6/oméga-3 est passé de 2,9 à 3,9 de 1960 à 1985 à cause d'une diminution significative de la consommation de poisson. Cependant ce ratio reste bien inférieur à celui des européens et des américains.

En Islande où la consommation de poisson est importante, les formes exsudative avec drusen séreux sont rares et les formes atrophiques prédominent. Elles représentent plus de 80% des DMLA évoluées. (Jonasson et al. 2003)

De 2000 à 2008, huit publications reposant sur des questionnaires alimentaires ont démontré que les individus consommant plus de poissons, d'oméga-3 ou, plus spécifiquement, de DHA, ont un moindre risque de DMLA. (Cf tableau XXV)

Il est remarquable que différentes équipes retrouvent des résultats tous convergents. Une méta-analyse a été tenté sans succès en raison d'une trop grande hétérogénéité des paramètres des diverses études : consommation de poisson, en oméga-3, en DHA, en nombre de boîtes de thon etc. (Chua et al, 2006). Les auteurs concluent toutefois qu'il existe une évidence clinique de la protection contre la DMLA par les oméga-3. Des études interventionnelles doivent être nécessaires pour confirmer cette observation.

Auteur, étude	Année (Pays)	Type	Observations
Blue Mountain Eye Study (Smith et al.) (Chua et al.)	2000 (Australie) 2006 (Australie)	Etude prospective N = 3654 n = 72	Risque de DMLA réduit de 50% pour les consommateurs de poisson > 1 fois/semaine en comparaison avec ceux en consommant < 1 fois/mois. A 5 ans : L'incidence de MLA est significativement réduite pour le quintile à plus haute consommation d'oméga-3 : OR = 0,41 (IC = 0,22-0,75) Une consommation de poisson > 3 fois/semaine est associée à une diminution très significative de DMLA : OR = 0,25 (IC = 0,06-1,00) et ce malgré le faible nombre d'individus atteints
Nurses Health Study (Seddon et al.)	2001b	Etude prospective N = 31 843 femmes	Relation inverse entre consommation en DHA et DMLA Les individus consommant du poisson > 4 fois/jour avaient un risque relatif évalué à 0,65 par rapport à ceux en consommant < 4 fois/mois
Ancillary Dietary Study of Eye Disease Case-Control Study	1993 (USA)	Cas témoins T = 504 n = 349 (DMLA exsudative)	Forte association entre DMLA et tous types d'acide gras à l'exception des oméga-3. La consommation d'oméga-3 avait à l'inverse un effet protecteur sur le risque de DMLA exsudative (OR = 0,75) Etude prospective non interventionnelle : suivi moyen 4,6 ans Une consommation plus importante d'oméga-3 et de peu d'oméga-6 résulte en un risque relatif de DMLA exsudative estimé à 0,36 . La consommation de noix, riche en ALA, a également été corrélée à une diminution de risque de DMLA.
Study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration (Cho E et al.)	2001	Cas témoins	La consommation d'oméga-6 a été retrouvée corrélée à une augmentation du risque de DMLA (OR = 1,5) La consommation en oméga-3 a été retrouvée corrélée à une diminution du risque de DMLA (OR = 0,70)
National Health and Nutrition Examination Survey (Heuberger RA et al.)	2001 (USA)	N = 7883 n = 53 (DMLA avancée)	Association non statistiquement significative Une tendance à une diminution du risque de forme évoluée chez les personnes consommant plus de poisson est néanmoins observée.
Etude AREDS Rapport n° 20 (Sangiovanni et coll.)	2007	N = 4519	Les personnes consommant le plus d'oméga-3 présentent une nette réduction du risque de DMLA exsudative, avec OR = 0,61 (IC = 0,41 – 0,90). Les personnes consommant au moins 135 mg/j de DHA auraient moitié moins de risque de développer une DMLA exsudative.
US Twins Study (Seddon et al.)	2006	Cas témoins T = 459 n = 222	Une consommation plus élevée en oméga-3 est associée à une diminution du risque relatif : OR = 0,55 (IC : 0,32-0,92) Cette réduction du risque est accentuée dans la population consommant à la fois plus d'oméga-3 et moins d'oméga-6.
Oily fish consumption, dietary DHA and EPA intakes, and association with NV ARMD (Augood et coll.)	2008 (Europe)	Population EUREYE	Manger de l'huile de poisson au moins 1 fois/semaine comparé à moins d'une fois/semaine est associée à une réduction de moitié du risque relatif de DMLA néovasculaire : OR = 0,47 (IC = 0,33 – 0,68) Comparé au quartile le plus bas, l'odd ratio dans le plus haut quartile est de 0,32 (IC = 0,12 – 0,87) pour le DHA et de 0,29 (IC = 0,11 – 0,73) pour l'EPA.

Tableau XXV : Acide gras oméga-3 et risque de DMLA

Etudes d'intervention :

Nutritional AMD Treatment (NAT)

Dès 1999, le service d'ophtalmologie de Créteil-Paris XII s'est intéressé au rôle potentiel protecteur du DHA dans la DMLA exsudative. A partir des travaux génétiques ayant mis en évidence l'implication d'un gène de transport des lipides (ApoE), une réflexion a été menée sur les possibilités de modification de la balance lipidique dans la rétine.

Une première étude NAT-1 (Nutritional AMD Treatment, phase 1), a été menée entre 1999 et 2000 afin d'évaluer l'apport supplémentaire en DHA dans une population âgée (Souied et al. 2003).

Au total 38 patients atteints d'une même forme homogène de DMLA (drusen séreux confluents avec décollement de l'épithélium pigmentaire drusénoïde) ont été suivis durant six mois, avec un groupe traité (n=22) par oméga-3 (EPA 720 mg/j et DHA 480 mg/j) et un groupe témoin non traité (T=16).

Cette première étude a permis de déterminer les possibilités de surveillance, de la compliance au traitement chez les personnes âgées et les conditions optimales de suivi ophtalmologique. Aucun effet secondaire n'a été observé durant l'étude.

Suite à cette étude de faisabilité, une seconde étude NAT-2 a été réalisée. Il s'agit d'une étude prospective interventionnelle, randomisée en double aveugle, dont le but est d'évaluer le rôle préventif de l'apparition de néovaisseaux choroïdiens au second œil de patients déjà atteints du premier œil.

Au total 300 patients ont été inclus, avec un suivi de trois ans pour chaque patient. Chaque patient a bénéficié d'une mesure de l'acuité visuelle, d'un ERG multifocal, de clichés du fond d'œil, d'une angiographie à la fluorescéine, d'un examen en OCT et, sur le plan biologique, d'une analyse des lipides sanguins, des AGPI et du génotypage de l'ApoE. Les résultats préliminaires de ces analyses ont montré :

- Des taux plasmatique en HDL-cholestérol élevés (1,74 mmol/l) en comparaison avec une population française appariée pour l'âge et le sexe
- Des taux sériques et membranaires bas en oméga-3

Il s'agit de la seule étude prospective interventionnelle existant à ce jour sur une supplémentation en DHA dans la DMLA. Les résultats de cette étude devraient être disponibles très bientôt.

Etude italienne (Feher et coll, 2005)

Une étude prospective randomisée en double aveugle a eu pour but de déterminer l'efficacité d'une combinaison d'acétyl-L-carnitine, d'AGPI oméga-3 et de coenzyme Q10 pour restaurer le métabolisme lipidique mitochondrial. 106 patients atteints de forme précoces de DMLA (drusen) ont bénéficié d'un examen d'acuité visuelle, d'une périmétrie centrale et d'un examen du fond d'œil sur une durée de 12 mois. Une amélioration significative de la fonction visuelle a été observée dans le groupe traité (n = 48) versus placebo (n = 53). Seul un cas sur 48 (2%) a présenté une aggravation du champ visuel central dans le groupe traité contre 9 dans le groupe placebo (17%) (p = 0,006, OR = 10,93). Ces résultats sont encourageants, même s'il reste difficile de faire la part entre les différents composants utilisés.

Etude TOZAL (Cangemi F, 2007)

L'objectif principal de cette étude était de mesurer l'évolution de la fonction visuelle grâce à plusieurs caractéristiques étudiées (mesure de l'acuité visuelle, de la sensibilité aux contrastes ...), après 6 mois de supplémentation nutritionnelle chez les patients atteints de DMLA atrophique.

Pour cette étude, 37 patients ont été recrutés sur cinq centres d'étude indépendants. L'âge moyen des patients était de 76,3 ans +/- 7,8 ans. Les Résultats ont été comparés à un groupe placebo ayant les mêmes critères d'inclusions et d'exclusions.

Component	Weight	Percent of daily value
Vitamin A (total)	28,640 IU	573%
Vitamin A	10,000 IU	
Natural Beta-Carotene	18,640 IU	
Vitamin C	452 mg	753%
Vitamin E	200 IU	667%
Zinc Oxide	69.6 mg	464%
Copper	1.6 mg	80%
Taurine	400 mg	
EPA Omega-3 Fatty Acids	180 mg	
DHA Omega-3 Fatty Acids	120 mg	
Lutein (free, not esterified)	8 mg	
Zeaxanthin	400 mcg	

Tableau XXVI : Supplémentation utilisée pour l'étude TOZAL (Cangemi F, 2007)

Résultats :

76,7% des sujets recevant la supplémentation ont montré une stabilisation ou une amélioration de l'acuité visuelle au bout de 6 mois alors que dans le groupe placebo, on constate une perte d'acuité. Concernant les effets indésirables, il n'y a pas eu d'effets

indésirables systémiques ou oculaires importants. On constate l'apparition de quelques troubles digestifs souvent résolus par la prise de la supplémentation pendant le repas.

Cette étude confirme les résultats des études antérieures vers la direction d'une amélioration de l'acuité visuelle chez les patients atteints de DMLA atrophique. Cependant, les autres paramètres étudiés, comme la sensibilité aux contrastes, n'ont pas été améliorés. Cela pourrait être expliqué par la courte durée de l'étude.

La dose optimale pour un apport journalier en DHA n'est actuellement pas déterminée. Dans une étude chez des patients atteints de rétinopathie pigmentaire liée à l'X, le groupe traité recevait une dose de 400 mg/j en moyenne. Les résultats de cette étude ont suggéré qu'un effet bénéfique peut-être obtenu à un dosage supérieur à 400 mg/j (Wheaton DH et al. 2003). Dans l'étude NAT-1, le dosage journalier en DHA était comparable (480 mg/j), cependant les taux plasmatiques obtenus à 6 mois de traitement étaient inférieurs à ceux obtenus aux mêmes délais dans la population de RP liée à l'X. Il est possible que l'âge avancé des patients atteints de DMLA ait été un facteur limitant l'absorption du DHA et, donc, l'augmentation des taux sériques et membranaires.

Les essais cliniques chez des adultes sains supplémentés avec de hautes doses de DHA n'ont mis en évidence aucun effet secondaire, ni sur la fonction hépatique, ni sur les taux sanguins en lipoprotéines ou encore sur l'hémostase à la dose de 2,4 g/j pendant 14 jours (Innis et Hansen, 1996) ou de 6 g/j pendant 90 jours. Plus récemment, une étude clinique portant sur des patients atteints de rétinopathie pigmentaire, une dose de 1 200 mg par jour a été donnée pendant plus de 4 ans sans qu'aucun effet secondaire n'ait été observé. (Berson et al. 2004)

Nos conclusions sur le DHA :

Il semble qu'une dose comprise entre **500 et 1 000 mg** par jour de DHA puisse être prescrite afin d'obtenir une augmentation significative des taux sériques et membranaires en DHA, sans craindre d'effets secondaires. La dose de 840 mg a été retenue pour l'étude NAT-2, ce qui correspond approximativement à 200 g de saumon frais par jour.

L'adjonction d'une quantité minime de vitamine E dans les capsules de DHA est souhaitable, car elle pourrait permettre d'éviter l'oxydation du DHA.

Dose limite

AGPI oméga-3 : EPA + DHA \Rightarrow **2 g/j**

Précaution demandée par l'AFSSA car les oméga-3 augmentent la durée de saignement.

3. Etude Critique

Les compléments alimentaires ayant comme indication : le vieillissement oculaire, la protection de la rétine contre le stress oxydant, la lutte contre le stress oxydant au niveau de l'œil, ciblent en réalité les patients atteints de DMLA. Majoritairement, ce ne sont pas les sujets âgés sains qui prennent des compléments alimentaires mais principalement les patients dont le diagnostic de DMLA a été posé par l'ophtalmologiste. Ils sont donnés souvent en première intention au stade précoce de DMLA pour essayer de limiter l'évolution de la maladie et sont également donné aux patients atteints de DMLA atrophique qui ne bénéficie à l'heure actuelle d'aucun traitement efficace.

La composition des principaux compléments alimentaires sont présentées dans le tableau XXV ci-dessous. Nous allons ensuite commenter les différentes compositions par rapport aux études décrites précédemment.

3.1 Les constituants (tableau XXVII)

3.1.1 Les absents

- Les oméga-3 (DHA)

Plusieurs compléments alimentaires n'ont pas encore intégré dans leur formule des oméga-3 et notamment du DHA. (**Preservision®**, **Preservision® Lutéine**, **Naturophtha® lutéine**, **Richelet Anti-Age® Vision**, **Ocuvite® Lutéine**). Bien que nous attendions les résultats de l'étude NAT-2, la concordance de toutes les études épidémiologiques sur le fait qu'un régime riche en acide gras oméga-3 diminue significativement le risque de DMLA suggère fortement leur intérêt chez les patients atteints de DMLA. De plus deux études d'intervention ont incorporé des oméga-3 dans leur supplémentation en plus des antioxydants et des effets positifs sur l'acuité visuelle ont été constatés.

- Le sélénium (Se)

Le sélénium est peu présent dans les compléments alimentaires ciblant le vieillissement oculaire alors qu'il est présent dans la plupart des compléments anti-âge. Il pourrait être intéressant d'ajouter du sélénium à dose nutritionnelle afin de potentialiser l'effet antioxydant mais les preuves cliniques sur l'intérêt du sélénium pour réduire le risque de DMLA ou

PRODUIT	INDICATION	COMPOSITION											
		Prix/mois	VIT A	VIT B	VIT C	VIT E	Zn	Cu	Se	Cr	CAROTENOIDES	OMEGA 3	Autres
PRESERVISION 1/j	Anti Ox	7 €			113mg	60mg	17,4 mg oxyde	0,4 mg gluconate			β carotène : 4,10mg	×	
PRESERVISION 3 2/j	Anti Ox (fumeur) + protec œil et rétine, DMLA	25 €			180mg	30 mg naturelle	15 mg sulfate				Lutéine : 10mg Zéaxanthine : 2mg	huile de poisson (EPAX) Ω3 : 500 mg dont DHA : 360mg	
PRERSERVISION LUTEINE 1/j	Anti Ox + Protec Macula	8 €			120mg	10mg	15mg gluconate	0,5mg gluconate			lutéine 2,5mg	×	
NUTROF TOTAL 2/j	Nutrition + Protec œil (fumeur)	21,50 €			180mg	30 mg α - tocophérol	15mg glycinate	1 mg glycinate			lutéine : 10 mg zéaxanthine : 2 mg <i>Tagetes erecta</i>	huile de poisson (Epax Quality Silver) Dont DHA 330 mg	extrait de Vitis vinifera resvératrol : 1 mg
NATUROPHTA LUTEINE 1cp ts les 2/j	AO à libération progressive	9 €				4mg + 12mg	×				lib immé : Lutéine 3,3mg lib prolongée : Lutéine 10mg	×	
NATUROPHTA MACULA 1 cap+1gél/j	Lutte stress ox + agression ext	25 €	800 μ g	B1 1,4mg B2 1,6mg B3 18mg B6 2mg B9 200mg B12 1mg	180mg	10mg naturelle	15mg gluconate	1 mg	sélénite de Na 50 μ g		Lutéine 10 mg, zéaxanthine 2 mg astaxanthine 1mg	Huile de poisson dont DHA : 280 mg huile d'onagre 10mg	
Richelet Anti- Age® Vision 1/j	Anti OX + Vieillessement physiologique	16,40€	300 μ g	B1 1,4mg B2 1,6mg B6 2mg	60 mg	10mg	15mg		75 μ g levure		Lutéine 6mg esters	×	Extrait de myrtille 10,5 mg
TRIOPTTEC 2/j	DMLA + cataracte (>60 ans)	30 €		B6 2mg B12 1 μ g	120 mg	10 mg	15 mg gluconate	2mg gluconate	50 μ g levure		Lutéine libre 10 mg	Huile de poisson (Epax) DHA : 250 mg EPA : 50 mg	Squalène : 20 mg CoQ10 : 20 mg Hespéridine : 10 mg Anthocyanosides : 5 mg H d'onagre : 240 mg
SUVEAL DUO 1/j	Anti Ox + DMLA	15 €			120 mg	30 mg naturelle	15mg sulfate			25 μ g	Lutéine 10 mg Zéaxanthine 2 mg <i>Targetes erecta</i>	huile de poisson 430mg dont 215mg DHA	

**Tableau XXVII: Composition qualitative et quantitative en dose journalière des principaux compléments alimentaires à visée oculaire
(Vidal, Eurekasante.fr consulté en mai 2010, dernière mise à jour 02/2010)**

PRODUIT	INDICATION	COMPOSITION												
		Prix/mois	VIT A	VIT B	VIT C	VIT E	Zn	Cu	Se	Cr	CAROTENOIDES	OMEGA 3	Autres	
VISIOPREV 2/j	Prévention du vieillissement oculaire de la rétine	20 €		B3 18mg B6 2 mg B2 1,6mg B1 1,4mg B9 200µg B12 1µg		10 mg	×					Lutéine libre 10mg Zéaxanthine 2 mg	Minimum 550 mg de DHA (sous forme de TG)	
VISIOPREV DUO 1 caps + 1 gel	Prévention du vieillissement oculaire de la rétine	20 €		B3 18mg B6 2 mg B2 1,6mg B1 1,4mg B9 200µg B12 1µg	120 mg	30 mg	20 mg sulfate	0,5 mg sulfate				Lutéine libre 10 mg Zéaxanthine 2 mg	Minimum 300 mg de DHA (sous forme de TG)	
I CAPS R 1/j	Protection anti ox de la rétine	13,90€	800µg	B3 18mg B6 2 mg B2 1,6mg B1 1,4mg B9 200µg B12 1µg	60 mg	10 mg α-tocophérol	10 mg	1 mg				Lutéine + Zéaxanthine : 6 mg	Oméga 3 : 260 mg DHA 96 mg	Mn : 2 mg
Optibiol 1/j	Fatigue visuelle Prévention vieillissement oculaire	17,60€			20 mg	10 mg naturelle	15 mg sulfate			25µg		Lutéine 10 mg, Zéaxanthine 520 µg <i>Tagetes erecta</i>	Huile de poisson riche DHA 27 mg EPA 41 mg	rétinophospholipides 59 mg
MACULA Z 1/j	combattre le stress oxydatif et la macula	17,70€			60 mg	10 mg α-tocophérol	15 mg oxyde	1 mg sulfate				Lutéine 10 mg Zéaxanthine 2 mg <i>Tagetes erecta</i>	Huile de poisson 400mg DHA 200 mg EPA max 40 mg	
DUALRETINAL 1/j	Vieillessement oculaire + DMLA	13€			150 mg	30 mg α-tocophérol	15 mg sulfate	0,5 mg gluconate	25µg sélénate de Na			Lutéine : 5mg Zéaxanthine : 1 mg <i>Tagetes erecta</i>	Huile de poisson (EPAX) 300 mg DHA : 130 mg	
OFTAN MACULA 1/j	Vieillessement oculaire	20,60€			60 mg	10 mg α-tocophérol	15 mg sulfate					Lutéine : 10 mg Zéaxanthine : 2 mg <i>Tagetes erecta</i>	Huile de poisson (EPAX) 280 mg DHA : 140 mg	
OCUVITE LUTEINE 2/j	Anti Ox rétine et cristallin	16,60€			60 mg	6,7 mg α-tocophérol	5 mg oxyde		20 µg levure			Lutéine libre 6 mg	×	

Tableau XXVII (suite)

retarder l'évolution de la maladie reste insuffisantes à ce jour. Certains compléments alimentaires en contiennent : **Naturophtha® macula**, **Richelet anti-âge® Vision**, **Trioptec®**, **Dualretinal®** et **Ocuvite® lutéine**. D'autre laboratoire on fait le choix de ne pas en mettre notamment par prudence envers le risque d'augmentation de la pression intraoculaire. Il serait dommage pour un complément alimentaire à visée oculaire de favoriser la survenue d'un glaucome, donc par précaution, certain laboratoire n'en ont pas ajouté dans leur formule. Par exemple, il y avait du sélénium dans l'ancienne formulation du Visioprev® Duo et il a ensuite été retiré par précaution.

- Le Zinc (Zn)

Le zinc, qui a pourtant fait preuve de son efficacité notamment dans l'étude AREDS n'est pas toujours présent. Il est absent des compléments alimentaires : **Naturophtha® lutéine** et **Visioprev®**. Etant donné que le zinc a montré son intérêt dans la DMLA, il serait dommage de ne pas l'incorporer dans les formules des compléments alimentaires. Le zinc devrait être présent dans tous les compléments alimentaires ciblant le vieillissement oculaire et la DMLA.

3.1.2 Les nutriments à supprimer

- Le β -carotène

Le **Preservision®** contient du β -carotène, or celui-ci peut être dangereux chez les fumeurs à cause de l'augmentation du risque de cancer du poumon. Désormais, la lutéine et la zéaxanthine sont les deux caroténoïdes à privilégier chez les patients atteints de DMLA compte tenu des résultats de l'étude LAST. Le **Preservision®** ne doit plus être utilisé chez les patients atteints de DMLA, le laboratoire devrait supprimer cette formule.

- Vitamine A

Il est certain que la vitamine A joue un rôle important dans les mécanismes de la vision. Cependant, étant donné qu'il n'existe pas de réelle carence dans la population française et également chez le sujet âgé la supplémentation en vitamine A n'est pas nécessaire. Il est inutile d'ajouter de la vitamine A dans les compléments alimentaires à indication oculaire.

La supplémentation en vitamine A n'a d'intérêt pour la vision que dans le cas d'une carence importante.

Trois compléments alimentaires contiennent de la vitamine A : **Naturophtha® Macula**, **Richelet anti-âge® Vision**, **ICAPS R®**.

- Manganèse (Mn)

Aucune étude n'existe sur l'intérêt du manganèse chez les patients atteints de DMLA. D'ailleurs seul un complément alimentaire en contient : **ICAPS R®**. Le manganèse est inutile dans le cadre du vieillissement oculaire. De plus, les besoins quotidiens en Mn sont couverts par l'alimentation, une supplémentation est donc sans intérêt. Elle peut même s'avérer dangereuse et l'Afssa a défini une limite de sécurité de 4,2 à 10 mg par jour, afin d'éviter les risques pour le système nerveux.

- Chrome (Cr)

Aucune étude n'est disponible à ce jour sur l'intérêt du chrome chez les sujets atteints de DMLA. Il n'est donc pas utile d'en ajouter à la formulation des compléments alimentaires à visée oculaire. Seul deux compléments alimentaires ont incorporé du chrome dans leur formule : **Suvéal Duo®** et **Optibiol®**.

Il a été montré que le statut en chrome diminue avec l'âge (Davies et al. 1997), et que le chrome aurait une action antioxydante. Cependant, rien n'a été effectué sur le rôle antioxydant au niveau de l'œil.

3.1.3 Les nutriments n'ayant pas fait suffisamment leurs preuves

- Coenzyme Q10

Bien que ses propriétés antioxydantes et métaboliques soient intéressantes chez les patients atteints de DMLA, peu de laboratoire l'on incorporé dans leur complément alimentaire. C'est un antioxydant très prometteur et étant donné l'innocuité et l'efficacité de son utilisation à dose nutritionnelle, il n'est pas exclu qu'il fasse plus largement partie des compléments alimentaires à visée oculaire dans les années à venir. En attendant, seul le **Trioptec®** à ajouter du coenzyme Q10 à sa formulation. Il doit bien évidemment être associé aux oméga-3 pour une meilleure biodisponibilité. Cependant peu d'études d'interventions sont disponibles actuellement, il serait préférable que d'autres études soient réalisées sur le Coenzyme Q10 et la DMLA.

- Polyphénols et flavonoïdes

Les laboratoires commencent à ajouter des polyphénols dans leur formule. Des propriétés antioxydantes et vasculo-protectrices ont été mises en évidence in vitro ou encore chez le rat mais aucune étude de supplémentation chez l'homme n'a permis d'évaluer l'intérêt des polyphénols chez les sujets atteints de DMLA. Les anthocyanidines sont les plus utilisés, ils sont présents dans : **Trioptec®**, **Richelet Anti-âge® Vision**. Le resvératrol est présent dans **Nutrof Total®**. Des études supplémentaires sont nécessaires avant de les ajouter aux compléments alimentaires ciblant le vieillissement oculaire.

- Vitamine B

Les vitamines du groupe B, notamment les vitamines B6, B12 et B9 pourrait avoir un intérêt pour prévenir le risque de DMLA en diminuant le taux d'homocystéine sérique et intraoculaire. De plus, une étude d'intervention a montré l'efficacité d'une supplémentation à hautes doses en vitamine B6, B12 et B9, pour prévenir le risque de survenue d'une DMLA chez des sujets à haut risque cardiovasculaire. Cependant, les effets à doses nutritionnelles doivent également être évalués afin de déterminer si l'ajout de vitamine B a réellement un bénéfice chez les sujets atteints de DMLA. Mise à part les vitamines B6, B12 et B9, les autres vitamines B n'ont pas été évaluées dans le cadre d'une supplémentation chez les sujets atteints de DMLA. Il n'y a donc aucune preuve de l'intérêt d'une supplémentation en vitamine B chez ces personnes.

Les compléments alimentaires ayant incorporé les vitamines B sont : **Naturophtha® Macula**, **Richelet Anti-âge® Vision**, **Trioptec® (uniquement B6 et B12)**, **Visioprev®** et **Visioprev® Duo** et **I-CAPS R®**.

Les laboratoires incorporent généralement plusieurs vitamines B à des doses correspondant à 100% des AJR.

- Cuivre

Le cuivre est un antioxydant souvent associé au zinc car il est le cofacteur de la même superoxyde dismutase (SOD Cu/Zn). Dans le cas d'un traitement à long terme et à haute dose de zinc, il est conseillé de prendre simultanément un supplément de cuivre à raison de 1 à 3 mg par jour. En effet, on a démontré qu'une supplémentation prolongée en **zinc** peut provoquer une carence en cuivre. Au cours de l'étude AREDS, qui a duré six ans, le supplément contenant 80 mg de zinc fournissait également 2 mg de cuivre par jour.

Cependant, le cuivre n'est pas indispensable lorsque la supplémentation en zinc reste modérée. L'ajout du cuivre devient donc facultatif dans les compléments alimentaires où des doses nutritionnelles sont utilisées.

3.2 Les doses

Les doses présentes dans les compléments alimentaires sont souvent inférieures aux doses utilisées dans les études cliniques. En effet, les compléments alimentaires doivent respecter les doses maximales journalières fixées par l'arrêté du 9 mai 2006 (legifrance.gouv.fr) :

DOSES JOURNALIÈRES MAXIMALES			
<u>Vitamines :</u>		<u>Minéraux :</u>	
Vitamine A :	800 µg	Cuivre :	2 000 µg
Vitamine E :	30 mg (mg ET)	Zinc :	15 mg
Vitamine B1 :	4,2 mg	Manganèse :	3,5 mg
Vitamine B2 :	4,8 mg	Sélénium :	50 µg
Vitamine B6 :	2 mg	Chrome :	25 µg
Acide folique (B9) :	200 µg		
Vitamine B12 :	3 µg		
Vitamine C :	180 mg		

Figure 37 : Arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires paru au JORF n°123 du 28 mai 2006 page 7977 texte n° 7 (legifrance.gouv.fr)

Or dans les études cliniques, ce sont souvent des doses supra nutritionnelles qui sont étudiées (Ex : étude AREDS). Il devient alors difficile de transposer l'efficacité de ces mêmes nutriments à des doses nutritionnelles.

- Lutéine et zéaxanthine :

L'étude LAST a montré l'efficacité des doses nutritionnelles en lutéine. Plusieurs études de supplémentation ont utilisés des doses de lutéine comprises entre **8 et 10 mg/j** et de zéaxanthine entre **0,4 et 1 mg/j**. L'AFSSA a considéré qu'il n'y avait pas d'élément scientifique s'opposant à l'apport supplémentaire (compléments alimentaires et enrichissements confondus) de 6 mg/j de lutéine seule ou associée à la zéaxanthine.

De plus, l'AFSSA a souligné l'absence d'étude spécifique faisant intervenir la zéaxanthine seule en supplémentation, car elle est toujours associée à la lutéine.

Ces doses peuvent être utilisées dans les compléments alimentaires et la plupart des spécialités sont bien dosés en pigments maculaires. Les Compléments alimentaires sous dosés en lutéine (< 8mg/j) sont : **Preservision® lutéine, Richelet Anti-âge® Vision, I-CAPS R®, Dualretinal® et Ocuville® Lutéine**. Il est dommage que les compléments alimentaires qui ont l'intitulé « lutéine » dans leur dénomination commerciale n'apportent pas 10mg/j de lutéine.

- Vitamine C

La dose de vitamine C n'est pas encore bien définie, cependant une dose supra nutritionnelle a été utilisée à chaque fois dans les études ayant montré des résultats positifs. D'après ces études, le minimum utilisé est **120 mg/j** de vitamine C. On peut alors suggérer qu'une dose de 120mg/j serait convenable dans les compléments alimentaires à visée oculaire. On peut facilement aller à la dose maximale autorisée de **180 mg/j** sans craindre d'effet secondaire.

Compléments alimentaires sous dosés en vitamine C (<120 mg/j) : **Preservision®, Richelet Anti-âge® Vision, Visioprev®, I-CAPS R®, Optibiol®, Macula Z®, Oftan® Macula et Ocuville® Lutéine**.

- Vitamine E

La vitamine E est souvent utilisée à dose supra nutritionnelle dans les études d'intervention. Les études ayant montrés des résultats positifs ont utilisé des doses de 30 à 270 mg/j de vitamine E. Or la dose maximale autorisée dans les compléments alimentaires est de 30 mg/j. Il est donc favorable pour une meilleure efficacité antioxydante d'utiliser la dose maximale autorisée de **30 mg/j** dans les compléments alimentaires ciblant le vieillissement oculaire.

Seuls six compléments alimentaires ont une dose de vitamine E acceptable : **Preservision® (60mg avec 2 caps/j), Preservision® 3 (30mg), Nutrof Total® (30mg), Suvéal® Duo (30mg), Visioprev® Duo (30mg) et Dualretinal (30mg)**. Sinon, la plupart contiennent 10 mg de vitamine E. A cette dose, l'intérêt de la vitamine E n'est pas démontré dans la DMLA.

- Zinc (+ cuivre)

Comme la vitamine E, le zinc a souvent été utilisé à doses supra nutritionnelle dans les études d'intervention or la dose maximale autorisée est de 15mg/j. Les compléments alimentaires doivent donc utiliser cette dose de **15mg/j**, bien que les effets ne soient pas évalués à doses nutritionnelles. Seule le Visioprev® Duo peut avoir une dose journalière de 20mg/j mais c'est

dû à une astuce du labo. Le Visioprev® Duo possède 30 capsules + 30 gélules et la posologie inscrite sur la boîte est de 1 capsule (5mg de zinc) ou 1 gélule (15mg de zinc) par jour en alternance. Cependant, les ophtalmologistes conseillent souvent à leur patient atteint de DMLA de prendre les 2 en même temps chaque jour, ce qui revient à une dose journalière de 20mg de zinc.

Les produits insuffisamment dosés en zinc sont : **I-CAPS R® (10mg) et Ocuvite® Lutéine (5mg).**

- Sélénium

Le sélénium, lorsqu'il est présent, est souvent incorporer à des doses assez faibles. Il faudrait, si le choix est fait par le laboratoire d'en incorporer dans sa formule, supplémenter par au moins **50µg/j**. Ainsi, en tenant compte des apports alimentaires, on arrive à environ 100µg/j de sélénium où l'activité de la SOD est optimale. La dose maximale autorisée étant de 50µg/j, c'est à cette dose que le sélénium peut être ajouté dans les compléments alimentaires à visée oculaire en respectant la précaution suivante : **Pas de sélénium chez les personnes atteintes de glaucome.**

Les produits insuffisamment dosés en sélénium sont : **Dualretinal® (25µg) et Ocuvite® Lutéine (20µg).**

Le produit **Richelet Anti-âge® Vision** contient quant à lui 75µg/j de sélénium. Cette dose ne pose pas de problème de toxicité.

- DHA

Il semble qu'une dose comprise entre **500 et 1 000 mg** par jour de DHA puisse être prescrite afin d'obtenir une augmentation significative des taux sériques et membranaires en DHA, sans craindre d'effets secondaires. Des doses de l'ordre de **400 à 500mg/j** de DHA seraient acceptables dans les compléments alimentaires à visée oculaire. Sachant que la population française a un apport en oméga-3 bien faible par rapport aux acide gras saturés et aux acide-gras oméga-6, ces doses ne posent pas de problème nutritionnel majeur. De plus, les oméga-3 sont également bénéfiques pour lutter contre les MCV et contre le déclin des fonctions cognitives. Par contre, ils ne doivent pas être associé à d'autres compléments alimentaires ou médicaments contenant des oméga-3 : Omacor® (840mg de DAH/capsule), Ysomega® (600mg d'oméga-3 au minimum par capsule) car des doses trop élevée peuvent augmentée le temps de saignement.

Les compléments alimentaires ayant des doses trop faibles en DHA (<200mg/j) sont : **I-CAPS R®, Optibiol®, Dualretinal® et Oftan® Macula.**

Les compléments alimentaires les plus intéressants en terme de DHA et les plus dosés (>300mg/j de DHA) sont : **Preservision® 3 (360mg/j), Nutrof Total® (330mg/j), Visioprev® (min 550mg/j) et Visioprev®Duo (min 300mg/j).**

3.3 Les formes

3.3.1 Les formes à supprimer

Les formes à bannir de tous les compléments alimentaires qui ont pour indication « lutter contre le stress oxydant », sont **les formes oxydées** tel que l'oxyde de zinc. Tous les compléments alimentaires qui contiennent cette forme de zinc ne doivent pas être utilisés car c'est totalement illogique pour un complément alimentaire sensé lutter contre le stress oxydant, d'apporter des oxydes. L'organisme va devoir utiliser ses capacités réductrice pour réduire l'oxyde de zinc et va donc consommer des substances antioxydantes.

3.3.2 Les formes à préférer

- Vitamine E

Il faut préférer la vitamine E naturelle, car elle est mieux absorbée et demeure plus longtemps dans les tissus. Elle est donc plus efficace et, à dose égale, elle est plus puissante que la vitamine E synthétique. Les différentes formes, tocophérols et tocotriénols se potentialisent.

Les produits qui contiennent de la vitamine E naturelle sont : **Preservision® 3, Naturophta® Macula, Suveal® Duo, Optibiol®.**

Les produits où la vitamine E est de l' α -tocophérol sont : **Nutrof Total®, I-CAPS R®, Macula Z®, Ocuville® Lutéine.**

Pour les autres, la forme de vitamine E utilisée n'est pas précisée dans les notices des produits.

- Zinc et Cuivre

Préférer les formes organiques tels que le gluconate ou le glycinate de Zinc (ou de Cuivre) car elles sont mieux assimilées par l'organisme. Les compléments alimentaires qui contiennent

ces formes sont : **Preservision® Lutéine, Naturophta® Macula, Nutrof Total®, Trioptec®.**

Le sulfate de zinc est également bien absorbé et donc peut être tout à fait être employé dans les compléments alimentaires.

- Sélénium

La biodisponibilité du sélénium provenant de sources organiques telles que la levure enrichie en sélénium est plus importante que celle des sélénites ou sélénate inorganiques. Cependant plusieurs études menées chez des animaux d'expérience ont montré que la toxicité de ces formes organiques est plus faible que celle des sélénites ou sélénates inorganiques. Cela suggère que la plus grande biodisponibilité peut être contrebalancée par une toxicité moindre. L'espèce prédominante de sélénium organique présente dans la levure est la sélénométhionine, qui constitue entre 60 et 85 % de la totalité du sélénium dans le produit. La teneur en autres composés contenant du sélénium organique, notamment la sélélocystéine, ne dépasse pas 10 %.

Deux compléments alimentaires utilisent le sélénite ou sélénate de Na : **Naturophta Macula® et Dualretinal®.**

- Lutéine et zéaxanthine

Dans les compléments alimentaires oculaires, la lutéine est souvent obtenue à partir d'un extrait de *Tagetes erecta* (Rose d'Inde ou œillet d'Inde ou fleur de souci). La forme de la lutéine et de la zéaxanthine contenues dans cet extrait n'est pas précisée. Les compléments alimentaires dont la lutéine et la zéaxanthine sont extraites de *Tagetes erecta* sont : **Nutrof® Total, Suveal® Duo, Optibiol®, Macula Z®, Dualretinal®, Oftan® Macula et Ocuville® Lutéine.**

Les esters de lutéine, présent dans **Richelet Anti-âge Vision®**, sont différents chimiquement de la lutéine libre et doivent être transformés par des enzymes au niveau de l'intestin grêle pour que la lutéine puisse être absorbée par l'organisme. Il est préférable d'utiliser de la lutéine identique à celle présente dans les aliments, c'est-à-dire de la lutéine sous forme libre. Les compléments alimentaires comprenant de la lutéine libre sont : **Trioptec®, Visioprev® et Visioprev® Duo.**

Pour les autres compléments alimentaires, la forme de lutéine et de zéaxanthine n'est pas précisée.

- DHA

Les oméga-3 des huiles de poisson sont actuellement disponibles sous deux formes : une naturelle que l'on trouve dans les huiles de poisson, les triglycérides, et une synthétique obtenue par voie chimique, les concentrés d'esters éthyliques. Le terme huile de poisson naturelle est synonyme du fait qu'aucun produit chimique synthétique n'a été utilisé ou ajouté au cours du processus de fabrication et que les acides gras oméga-3 sont restés dans leur état naturel sous la forme de triglycérides.

La biodisponibilité de ces deux formes est très différente : les esters éthyliques auraient une biodisponibilité moitié moins importante que la forme naturelle.

Une étude a comparé l'absorption, après une dose unique, de différentes formes d'huiles de poisson. La forme naturelle, les triglycérides, était trois fois mieux absorbée que la forme synthétique (Lawson LD et al. 1988).

Une autre étude a regardé la biodisponibilité d'EPA et de DHA et a constaté que les formes esters éthyliques étaient respectivement 40 % et 48 % moins bien absorbées que les formes naturelles triglycérides (Beckermann B et al. 1990).

Une des raisons pouvant expliquer la faible biodisponibilité de la forme ester éthylique serait sa plus grande résistance aux enzymes digestives. Au cours de la digestion, les lipases pancréatiques hydrolysent l'huile pour libérer les acides gras. Cette étape prépare l'absorption ultérieure des acides gras. Des travaux ont montré que la forme ester éthylique est 10 à 50 fois plus résistante au processus enzymatique que la forme naturelle triglycérides (Yang LY et al. 1990).

Le principal problème des huiles de poissons, est la présence de polluants liposolubles, c'est pourquoi la qualité des huiles de poissons peut être différente. Par exemple, une nouvelle technique de dépollution des huiles de poissons est utilisée dans la fabrication des produits EPAX™, issue de la collaboration des sociétés Pronova et Polaris. Elle passe par une distillation moléculaire. Les toxines environnementales ciblées par ces étapes de purification englobent notamment les PCB, les métaux lourds comme le mercure et le plomb, les dioxines, ... Les huiles de poisson EPAX™, hautement purifiées, ne contiennent plus aucune trace de contaminants.

Les formes d'oméga-3 utilisées dans les compléments alimentaires à visée oculaire sont celles qui ont la meilleure biodisponibilité. En effet, les laboratoires utilisent des huiles de poissons, donc une source naturelle d'oméga-3, sous forme de triglycérides.

Les compléments alimentaires contenant des huiles de poisson de qualité EPAX™ sont : **Preservision® 3, Nutrof Total®, Trioptec®, Dualretinal® et Oftan® Macula.**

3.4 Les gammes

Le problème des gammes de compléments alimentaires est que le laboratoire a mis sur le marché plusieurs compléments alimentaires mais à des périodes différentes. Prenons l'exemple de la gamme Preservision® du laboratoire Bausch et Lomb. La première formule à avoir été mise sur le marché est celle du **Preservision®**. Elle avait comme référence la plus ancienne étude de supplémentation ayant montré des résultats positifs chez les patients atteints de DMLA, l'étude AREDS. C'est pourquoi on retrouve dans la formule : du β -carotène, de la vitamine C, de la vitamine E, du zinc et du cuivre. Cependant, de nouvelles études sont désormais disponibles et cette formulation devient obsolète. Alors, en fonction des nouvelles études, comme l'étude LAST le laboratoire a sorti une nouvelle formule, **Preservision® Lutéine** en remplaçant le β -carotène par de la lutéine mais en faible quantité par rapport à l'étude LAST. Puis, c'est le **Preservision® 3** qui a été commercialisé et celui-ci prend en compte toutes les études plus récentes sur le sujet et il est donc beaucoup plus complet. La lutéine et la zéaxanthine sont mieux dosées, le laboratoire ajoute des oméga-3. Alors, pourquoi ne pas avoir supprimé les anciennes formules ? Les patients atteints de DMLA, et à qui ces anciennes formules avaient été conseillées à l'époque, continuent à les prendre alors que de nouvelles formules plus complètes sont disponibles. Il est incohérent pour un laboratoire qui commercialise une bonne formule comme le **Preservision® 3**, de continuer à proposer ces anciennes formules qui peuvent en plus être dangereuse (problème du β -carotène à dose élevée chez les fumeurs).

C'est le même problème pour **Ocuvite® Lutéine** et **Naturophtha® Lutéine**, ils ont été formulés et commercialisés suite aux bons résultats de l'étude LAST mais ils sont aujourd'hui incomplets.

3.5 La composition adéquate en fonction des données actuelles

Pour conclure cette analyse, faisons un résumé de ce que devrait contenir un complément alimentaire destiné aux patients atteints de DMLA.

Vitamines	Minéraux	Caroténoïdes	Oméga-3
Vit C: minimum 120mg/j	Gluconate de zinc : le maximum autorisé 15mg/j	Lutéine libre : 8 à 10 mg/j	DHA : environ 500mg/j issu d'huile de poisson de préférence qualité EPAX pour limiter l'ingestion de polluants liposolubles.
Vit E naturelle : 30mg/j (maximum autorisé)	Associé au gluconate de cuivre : dose non déterminée Sélénium (levure) : le maximum autorisé 50µg/j Mais prudence à cause du risque de glaucome	Zéaxanthine libre : ~2mg/j	

Tableau XXVIII : nutriments que devraient contenir un complément alimentaire destiné aux patients atteints de DMLA.

Les autres composants n'ont pas encore fait suffisamment leur preuve mais on peut supposer que dans les années à venir on puisse ajouter :

Vitamine	Polyphénols
Coenzyme Q10	anthocyanidines
Vitamine B6, B9 et B12	resvératrol
	Catéchines du thé vert

Tableau XXIX : nutriments dont les données sont actuellement insuffisantes pour recommander leur utilisation dans les compléments alimentaires destinés aux patients atteints de DMLA.

Parmi les formules les plus intéressantes, c'est-à-dire qui contiennent les nutriments qui ont fait leurs preuves à des doses correctes et dont les formes utilisées sont correctes, il y a :

- **Preservision® 3**. Le cuivre est absent bien qu'il puisse être nécessaire si la supplémentation se fait au long court.
- **Nutrof Total®**. Le laboratoire a ajouté du resvératrol, polyphénol antioxydant qui n'a pas encore fait ses preuves au niveau des patients atteints de DMLA.
- **Visioprev® Duo**. Seules les vitamines du groupe B sont en trop, car les preuves ne sont pas suffisantes. Il est également dommage que la dose de DHA ne soit pas la même que dans le **Visioprev®**.
- **Naturophtha® Macula**. Le laboratoire a ajouté de la vitamine A qui n'est pas utile chez les sujets atteints de DMLA. Il a ajouté également les vitamines du groupe B qui n'ont pas montré d'intérêt chez les patients atteints de DMLA, mis à part les vitamines B6, B9 et B12. Cependant, les études doivent se poursuivre. Il faut également être prudent chez les patients atteints de glaucome à cause de la présence du sélénium.

- Le **Suveal® Duo** est bien formulé, seul le chrome est en trop et la dose de DHA est un peu basse.

Les formules les moins adaptés aux patients atteints de DMLA sont :

- **Preservision®** à cause de la présence de β -carotène, de l'absence d'oméga-3 et de la présence d'oxyde de zinc.
- **Macula Z®** à cause de l'oxyde de zinc sinon la formule était correcte. La dose de DHA est également un peu faible.
- **Ocuvite® Lutéine** à cause de l'oxyde de zinc, de la formule incomplète et faiblement dosée.
- **I-Caps R®** à cause des doses trop faibles, de la présence de vitamine A et de manganèse qui est inutile, de la présence de vitamine du groupe B qui n'ont pas fait suffisamment leurs preuves.
- **Preservision® Lutéine et Naturophta® Lutéine** car ce sont des anciennes formules qui ce sont basées sur l'étude LAST. Cependant ils peuvent être intéressants pour la forme atrophique de DMLA.
- **Richelet Anti-âge® Vision** à cause de l'absence d'oméga-3, des doses un peu faibles, de la présence de vitamine A qui est inutile, de la présence de vitamines du groupe B et de polyphénols qui n'ont pas fait suffisamment leurs preuves.
- **Optibiol®** à cause de la faible quantité de DHA (27mg/j), la présence inutile de Chrome et les doses un peu faibles de vitamine C et E. Présence de rétinophospholipides dont on ne sait rien.

Les deux compléments alimentaires restant sont difficiles à classer :

- Le **Visioprev®** possède quelques défauts non négligeables comme l'absence de zinc qui pourtant est un antioxydant majeur au niveau de l'œil et la vitamine E, qui pourrait être dosée à 30mg/j. Cela dit, si l'on souhaite commencer une supplémentation chez un patient se trouvant à un stade précoce de DMLA, la formule à base de lutéine, zéaxanthine et oméga-3 + vitamine E peut être suffisante. En effet, les antioxydants de l'étude AREDS (vit C, vit E, Zinc et Cuivre) ont montré un bénéfice chez les patients atteints de DMLA à un stade plus avancé. Dans des cas de DMLA stade précoce, la formule pourrait avoir un intérêt. Le **Visioprev® Duo** serait alors plus adapté aux stades avancés.

- Le **Trioptec®** est un peu trop complet. Pourquoi avoir mis des oméga-6 (huile d'onagre) alors que le déséquilibre oméga-6/oméga-3 est important dans la population française. De plus, le laboratoire à ajouter des polyphénols (hépéridine et anthocyanosides), du Coenzyme Q10, du Squalène et de l'Hydroxytyrosol. Or peu d'étude voir aucune ne justifie leur utilisation pour lutter contre le stress oxydant au niveau de la rétine chez les patients atteints de DMLA. Est-il nécessaire pour le patient de payer 10€ de plus par mois, pour un complément alimentaire qui contient, certes les antioxydants qui ont fait leur preuve mais également d'autres molécules dont le bénéfice n'est pas démontré ?
- Le **Dualretinal®** est bien formulé mais ce sont les doses qui posent problème. La lutéine, la zéaxanthine et le DHA sont présents à des doses trop faibles. Il faudrait éventuellement proposer aux patients d'en prendre 2 capsules par jour et là les doses seraient correctes.
- L'**Oftan® macula** est bien formulé mais certaines doses sont un peu faibles comme celle de la vitamine C, la vitamine E et le DHA.

4. Le rôle du pharmacien

Le pharmacien, en tant qu'acteur et partenaire de santé publique a un rôle important à jouer dans les conseils à prodiguer à ses patients face à cette pathologie.

Tout d'abord, il est utile de recommander de réaliser un examen systématique du fond d'œil après 55 ans. Il est également nécessaire d'expliquer que la DMLA est une maladie plurifactorielle dont l'âge et la génétique sont les deux principaux facteurs de risque. Cependant, cette pathologie présente des facteurs environnementaux sur lesquels il est possible d'intervenir pour minimiser leur implication.

En particulier, il convient d'insister auprès des patients sur le rôle nocif du tabac dans l'apparition des formes graves de la maladie. De même, on pourra expliquer facilement aux patients, le risque potentiel constitué par la lumière du soleil ou les éclairages artificiels intenses bien que les études épidémiologiques disponibles actuellement aient des difficultés à établir la toxicité d'une exposition prolongée pour la rétine.

Le stress oxydatif contribue également au vieillissement et à l'apparition de maladies liées à l'âge comme la DMLA. L'apport nutritionnel intervient dans ce contexte en tant que facteur

environnemental. Il faut donc insister auprès des patients, sur l'utilité d'un régime alimentaire plus riche en fruits et légumes, et en poisson.

Conseils alimentaires destinés aux patients souffrant de DMLA, consommer des aliments riches en :

- Oméga-3 (DHA) : Poissons gras (thon, maquereau, saumon), poissons maigres, crustacés, mollusques
- Vitamines C: poivrons, kiwi, fraises, agrumes, persil
- Vitamine E: huiles végétales, margarines végétales
- Lutéine: chou frisé, épinards, laitue, brocolis
- Zéaxanthine : maïs, orange, pêche
- Zinc: huîtres, coquillages, pain complet, foie

En ce qui concerne la supplémentation en antioxydants, le pharmacien se doit d'expliquer qu'avec l'âge, il se produit souvent un déficit en antioxydant du fait de la diminution de l'absorption des nutriments essentiels des aliments par l'intestin. Donc, malgré une alimentation équilibrée, il peut être utile de compléter l'apport alimentaire par une supplémentation à visée oculaire. C'est le plus souvent, l'ophtalmologiste qui jugera de l'utilité de cette supplémentation. Cependant, comme celle-ci constitue un budget d'environ 20€ par mois, c'est également au pharmacien d'insister sur les bénéfices de cette supplémentation. Les doses sont effectivement moins importantes que dans certaines études ayant montré des bénéfices (AREDS) mais la législation n'autorise pas ces doses dans les compléments alimentaires. Ceux-ci visent alors l'objectif de restaurer le statut en antioxydants afin d'optimiser les défenses contre le stress oxydatif au niveau de la rétine.

De plus, dans la forme atrophique de DMLA, les traitements sont inexistantes or la lutéine à dose nutritionnelle (étude LAST) a montré un intérêt non négligeable sur cette forme de DMLA. C'est alors un choix possible pour l'ophtalmologiste de compléter ces patients en antioxydants. L'impact psychologique est également positif pour ces patients, car ils partent avec un espoir de stabilisation, voir d'amélioration de l'acuité visuelle plutôt que de repartir sans solution thérapeutique.

Les produits disponibles sur le marché sont nombreux et certaines formulations sont mieux que d'autres. Le pharmacien se doit de regarder les formules afin de pouvoir répondre aux interrogations des patients. De plus, si un patient prend depuis plusieurs années une ancienne

formule, il serait bon de lui proposer une formule plus récente et plus complète avec l'accord de son ophtalmologiste.

Enfin, le pharmacien devra s'assurer que les patients supplémentés ne prennent pas conjointement d'autres antioxydants afin d'éviter un éventuel surdosage en vitamine E, zinc, sélénium et oméga-3.

THESE SOUTENUE Par : **Mlle France LAROCHE**

TITRE : INTERETS ET LIMITES DES COMPLEMENTES ALIMENTAIRES DANS LA DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE

CONCLUSION

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une pathologie dont l'incidence dans les populations des pays industrialisés ne cesse d'augmenter. L'impact du stress oxydatif et son implication dans la pathogénie de la DMLA est fortement argumenté. On remarque que de nombreux facteurs environnementaux démontrés comme jouant un rôle dans la survenue de la DMLA (tabagisme, exposition à la lumière bleue, carences en vitamines et oligo-éléments) sont corrélés à une augmentation de la synthèse d'espèces réactives de l'oxygène ou alors à une baisse des défenses antioxydantes. Il est important de pouvoir améliorer le statut en antioxydant des patients dès l'apparition de forme débutante, c'est pourquoi les compléments alimentaires visant le vieillissement oculaire sont souvent prescrits par les ophtalmologistes.

Dans ce travail, nous avons résumé les différents composants retrouvés dans les compléments alimentaires ciblant le vieillissement oculaire ou la protection antioxydante de la rétine. Puis nous avons recensé et analysé les différentes études disponibles sur les nutriments antioxydants et le lien entre ces nutriments et la DMLA. Les nombreuses études épidémiologiques descriptives font apparaître une relation entre un statut faible en antioxydants et oméga-3 et le risque de survenue d'une DMLA. De plus, nous avons pu constater que plusieurs études d'intervention ont montré l'intérêt d'une supplémentation en antioxydants chez les sujets atteints de DMLA. Cependant, le point le plus controversé reste celui des doses employées dans ces études, doses qui sont très supérieures à celles recommandées (ANC). Certaines études ont montré le bénéfice d'une supplémentation même à dose nutritionnelle ce qui confirme l'intérêt de la nutrition chez les patients atteints de DMLA. Les compléments alimentaires doivent contenir dans leur formule des nutriments qui ont fait leur preuve comme la vitamine C, la vitamine E, le zinc, le sélénium, la lutéine et la zéaxanthine, le DHA. Pour les autres antioxydants tels que les polyphénols, des études supplémentaires sont nécessaires sur leur intérêt au niveau de la rétine.

Le pharmacien, en tant qu'acteur et partenaire de santé, a un rôle de premier plan à jouer à la fois sur le dépistage des sujets à risque, dans l'éducation des patients et dans le conseil nutritionnel. Les compléments alimentaires peuvent améliorer le statut en antioxydants des

patients atteints de DMLA, lorsque l'apport alimentaire est insuffisant ce qui peut être le cas chez les sujets âgés.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le

LE DOYEN

LE PRESIDENT DU JURY

Professeur Renée GRILLOT

Professeur Anne-Marie ROUSSEL

Références bibliographiques

Ouvrages

Halliwell B, Gutteridge J. *Free Radicals in Biology And Medicine*. Third edition. Oxford University Press, New York, 1999.

Marieb EN. *Anatomie et physiologie humaine*. 4^{ème} Edition. De Boeck Université, Canada, 1999

Martin A. *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*. 3^{ème} Edition, Tec & doc éditions, France 2001.

Flament J. *Ophthalmologie pathologie du système visuel*. ABREGES connaissances et pratique. 1ère Edition, Masson, Paris, 2002

Soubrane G. *Les DMLAs*. Société Française d'Ophthalmologie. Elsevier Masson, Paris 2007

Articles

Afaq F, Saleem M, Krueger CG, Reed JD, Mukhtar H. Anthocyanin- and hydrolysable tannin-rich pomegranate fruit extract modulates MAPK and NF-kappaB pathways and inhibits skin tumorigenesis in CD-1 mice. *Int J Cancer* 2005, 113:423-433.

Ajani UA, Christen WG, Manson JE *et al*. A prospective study of alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration. *Ann Epidemiol* 1999, 9 : 172-177.

AREDS Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study. Report n°3. *Ophthalmology* 2000, 107: 2224-2232.

AREDS 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. Report n°8. *Arch Ophthalmol*, 2001, 119: 1417-1436.

AREDS Group. The Relationship of Dietary Carotenoid and Vitamin A, E, and C Intake With Age-Related Macular Degeneration in a Case-Control Study. Report n° 22. *Arch Ophthalmol* 2007, 124: 1225-1232.

Ariel A, Li PL, Wang W *et al*. The docosatriene protectin D1 is produced by TH2 skewing and promotes human T cell apoptosis via lipid raft clustering. *J Biol Chem* 2005, 280: 43079-43086.

ATBC Cancer Prevention Study Group. The alpha-tocopherol, beta-carotene lung cancer prevention study: design, methods, participant characteristics, and compliance. *Ann Epidemiol* 1994, 4:1-10.

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.

Augood C, Fletcher A, Bentham G *et al*. Methods for a population-based study of the prevalence of and risk factors for age-related maculopathy and macular degeneration in elderly European populations : the EUREYE Study. *Ophthalmic Epidemiol* 2004, 11: 117-129.

Axer-Siegel R, Bourla D, Ehrlich R *et al*. Association of neovascular age-related macular degeneration and hyperhomocysteinemia. *Am J Ophthalmol* 2004, 137:84-89.

Azadzi KM, Schulman RN, Aviram M, Siroky MB. Oxidative stress in arteriogenic erectile dysfunction: prophylactic role of antioxidants. *J Urol* 2005, 174:386-393.

- Bach J.F, Pléau J.M *et al.* The role of zinc in the biological activity of thymulin, a thymic metallopeptide hormone. *Current Topics in Nutrition and Disease* 1988, 18: 319-328
- Beckermann B, Beneke M, Seitz I. Comparative bioavailability of eicosapentaenoic acid and docohexaenoic acid from triglycerides, free fatty acids and ethylesters in volunteers. *Arzneimittelforschung* 1990, 40: 700-704.
- Ben-Amotz A, Levy Y. Bioavailability of a natural isomer mixture compared with synthetic all-trans beta-carotene in human serum. *Am J Clin Nutr* 1996, 63:729-34.
- Benchaboune M, Faure P, Malvy D, Magnette J, Bles N, Koenig-Supiot F. Impact d'une dose thérapeutique de sélénium au cours de la DMLA : intérêt fonctionnels et biologiques. *Réflexions ophtalmologiques* 2004.
- Berson EL, Rosner B, Sandberg MA *et al.* Clinical trial of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamine A treatment. *Arch Ophthalmol* 2004, 122: 1297-1305.
- Bhagavan HN, Chopra RK. Plasma Coenzyme Q10 response to oral ingestion of coenzyme Q10 formulations. *Mitochondrion*, 2007, Suppl: S78-S88.
- Bird A. The Bowman lecture. Towards an understanding of age-related macular disease. *Eye* 2003, 17: 457-466.
- Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. Serum selenium and diabetes in U.S. adults. *Diabetes Care* 2007, 30:829-834.
- Bone RA, Landrum JT, Mayne ST, Gomez CM, Tibor SE, Twaroska EE. Macular pigment in donor eyes with or without AMD : a case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42 : 235-240.
- Bone RA, Landrum JT, Taris SL. Preliminary identification of human macular pigment. *Vision Research* 1985, 25 : 1531-1535.
- Brat P, Georges S, Bellamy A *et al.* Daily polyphenol intake in France from fruits and vegetables. *Journal of Nutrition* 2006, 136 : 2368-2373.
- Bray TM, Bettger WJ. The physiological role of zinc as an antioxidant. *Free Radic Biol Med* 1990, 8:281-291.
- Bruce H. Grahn, DVM, Phyllis G et al. Zinc and the Eye. *J Am Coll Nutr*, 2001, 20(2), 106-118.
- Bruhn RL, Stamer WD, Herrygers LA, Levine JM, Noecker RJ. Relationship between glaucoma and selenium levels in plasma and aqueous humour. *Br J Ophthalmol* 2009, 93:1155-1158.
- Burdge G and Calder P. Conversion of alpha-linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reprod Nutr Dev* 2005, 45:581-597
- Burk RF, Hill KE, Motley AK. Selenoprotein metabolism and function: evidence for more than one function for selenoprotein P. *J Nutr.* 2003, 133(5 Suppl 1):1517S-1520S.
- Cangemi Francis E. TOZAL Study : An open case control study of an oral antioxydant and omega-3 supplement for dry AMD. *BMC Ophthalmology* 2007, 26: 7-3.
- Chan CM, Huang JH, Lin HH *et al.* Protective effects of (-)-epigallocatechin gallate on UVA-induced damage in ARPE19 cells. *Mol Vis* 2008, 14:2528-2534.
- 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, 73:209-218.
- Cho E, Hankinson SE, Willett WC *et al.* Prospective study of alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2000, 118 : 681-688.

- Christen WG, Glynn RJ, Chew EY, *et al.* Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women. The Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study. *Arch Intern Med* 2009, *169*:335-341.
- Chua B, Flood V, Rochtchina E *et al.* Dietary fatty acid and the 5-year incidence of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2006, *124*: 981-986.
- Conley SM, Bruhn RL, Morgan PV, Stamer WD. Selenium's effects on MMP-2 and TIMP-1 secretion by human trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004, *45*:473-479.
- Conley SM, McKay BS, Gandolfi AJ, Stamer WD. Alterations in human trabecular meshwork cell homeostasis by selenium. *Exp Eye Res.* 2006, *82*:637-647.
- Crandall C. Vitamin A intake and osteoporosis: a clinical review. *J Womens Health (Larchmt).* 2004, *13*: 939-953.
- Crane FL. Biochemical functions of Coenzyme Q10. *J Am Coll Nutr* 2001, *20*:591-598
- Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE. Sunlight and age-related macular degeneration. The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1993, *111* : 514-518.
- Delcourt C, Diaz JL, Ponton-Sanchez A, Papoz L. Smoking and age-related macular degeneration . The POLA Study. Pathologie Oculaire Liée à l'âge. *Arch Ophthalmol* 1998, *116*: 1031-1035.
- Delcourt C, Lacroux A, Carrière I *et al.* The three-year incidence of age-related macular degeneration : the « Pathologies Oculaire Liée à l'Age » (POLA) prospective study. *Am J Ophthalmol* 2005, *140*: 924-926.
- Delcourt C, Michel F, Colvez A *et al.* Associations of cardiovascular disease and its risk factors with age-related macular degeneration: the POLA study. *Ophthalmic Epidemiol* 2001, *8*: 237-249.
- Demrow HS, Slane PR, Folts JD. Administration of wine and grape juice inhibits in vivo platelet activity and thrombosis in stenosed canine coronary arteries. *Circulation* 1995, *91*:1182-1188.
- Desmettre T, Lecerf JM, Souied EH. Nutrition et dégénérescence maculaire liée à l'âge. *J Fr. Ophtalmol* 2004, *27*: Cahier 2, 3S38-3S56.
- Duffy SJ, Keaney JF Jr, Holbrook M, *et al.* Short- and long-term black tea consumption reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001, *104*:151-156.
- Elnor VM. Retinal pigment epithelial acid lipase activity and lipoprotein receptors: effects of dietary omega-3 fatty acids. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2002, *100* : 301-338.
- Evans JR. Risk factors for age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2001, *20* : 227-253.
- Favier A. The role of zinc in reproduction : hormonal mechanisms. Hormonal effects of zinc on growth in children, *Biological Trace Element Research* 1992, *32*: 363-398.
- Feher J, Kovacs B, Kovacs I, Schveoller M, Papale A, Balacco Gabrieli C. Improvement of visual functions and fundus alterations in early age-related macular degeneration treated with a combination of acetyl L carnitine, n-3 fatty acids and Coenzyme Q10. *Ophthalmologica* 2005, *219*:154-166.
- Feher J, Kovacs B, Kovacs I, Schveoller M, Corrado Balacco G. Metabolic therapy for early treatment of age-related macular degeneration. *Orv Hetil* 2007, *148*: 2259-2268.
- Fosmire GJ. Zinc toxicity. *Am J Clin Nutr* 1990, *51*:225-227.
- Freedman JE, Parker C III, Li L *et al.* Select flavonoids and whole juice from purple grapes inhibit platelet function and enhance nitric oxide release. *Circulation* 2001, *103*:2792-2798.

- Frei B, England L, Ames BN. Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989, 86 : 6377-6381.
- Fresco P, Borges F, Marques MP, Diniz C. The anticancer properties of dietary polyphenols and its relation with apoptosis. *Curr Pharm Des* 2010, 16 :114-134.
- Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B *et al.* Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004, 122 : 564-572.
- Friedrichson T, Kalbach HL, Buck P, Van Kuijk FJ. Vitamin E in macular and peripheral tissues of the human eye. *Curr Eye Res*, 1995 ; 14 : 693-701.
- Fursova AZh, Gesarevich OG, Gonchar AM, Trofimova NA, Kolosova NG [Dietary supplementation with bilberry extract prevents macular degeneration and cataracts in senesce-accelerated OXYS rats] *Adv Gerontol.* 2005, 16:76-79.
- Gass JD. Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Arch Ophthalmol* 1973, 90 : 206-217.
- Goldberg J, Flowerdew G, Smith E, Brody JA, Tso MO. Factors associated with age-related macular degeneration. An analysis of data from the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 1988, 128 : 700-710.
- Goodman GE, Omenn GS, Thornquist MD, Lund B, Metch B, Gylys-Colwell I. The Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET) to prevent lung cancer in high-risk populations: pilot study with cigarette smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993, 2 :389-96.
- Group TEDC-CS. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992, 110: 1701-1708.
- Guesnet P, Alessandri JM, Astorg P, Pifferi, Lavalie M. Les rôles physiologiques majeurs exercés par les acides gras polyinsaturés (AGPI). *OCL* 2005, 12:333-343.
- Hambidge KM, Miller LV, Westcott JE, Sheng X, Krebs NF. Zinc bioavailability and homeostasis *Am J Clin Nutr* 2010, 91: 1478S-1483S.
- Helbecque N., Henichart J.P. Les doigts à zinc, éléments de reconnaissance de l'ADN. *Médecine Science* 1988, 4: 624-628.
- 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, 119:1833-1838.
- Hidaka T, Fujii K, Funahashi I, Fukutomi N, Hosoe K. Safety assessment of coenzyme Q10 (CoQ10). *Biofactors.* 2008, 32: 199-208.
- Hodgson JM, Puddey IB, Burke V, Watts GF, Beilin LJ. Regular ingestion of black tea improves brachial artery vasodilator function. *Clin Sci (Lond)* 2002, 102:195-201.
- Hoppe PP, Krennrich G. Bioavailability and potency of natural-source and all-racemic alpha-tocopherol in the human: a dispute. *Eur J Nutr.* 2000, 39:183-193.
- Horrocks LA, Yeo YK. Health benefits of docosahexaenoic acid (DHA). *Pharmacol Res* 1999, 40 :211-225.
- Hyman L, Schachat AP, He Q, Leske MC. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Study Group. *Arch Ophthalmol* 2000, 118 : 351-358.

- Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FL 3rd, Fine SL. Senile macular degeneration : A case-control study. *Am J Epidemiol* 1983, *118* : 213-227.
- Ikram MK, van Leeuwen R, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. Relationship between refraction and prevalent as well as incident age-related maculopathy : the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003, *44* : 3778-3782.
- Innis SM, Hansen JW. Plasma fatty acid responses, metabolic effects, and safety of microalga and fungal oils rich in arachidonic and docosahexaenoic acids in healthy adults. *Am J Clin Nutr* 1996, *64* : 159-167.
- Jackson HA, Sheehan AH. Effect of vitamin A on fracture risk. *Ann Pharmacother* 2005, *39*:2086-2090.
- Jeffrey BG, Mitchell DC, Gibson RA, Neuringer M. n-3 fatty acid deficiency alters recovery of the rod photoresponse in rhesus monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002, *43*: 2806-2814
- Johansson S, Melhus H. Vitamin A antagonizes calcium response to vitamin D in man. *J Bone Miner Res.* 2001, *16*:1899-1905.
- Johnson AR, Munoz A, Gottlieb JL, Jarrard DF. High dose zinc increases hospital admissions due to genitourinary complications. *J Urol* 2007, *177*:639-643.
- Jonasson F, Arnarsson A, Sasaki H et al. The prevalence of age-related maculopathy in iceland : Reykjavik eye study. *Arch Ophthalmol* 2003, *121*: 379-385.
- Kamburoglu G, Gumus K, Kadayifcilar S, Eldem B. Plasma homocysteine, vitamin B12 and folate levels in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006, *244*: 565-569.
- King BE, Kent KD, Bomser JA. Resveratrol reduces oxidation and proliferation of human retinal pigment epithelial cells via extracellular signal-regulated kinase inhibition. *Chem Biol Interact.* 2005, *151*: 143-149.
- Klein BE, Klein R, Jensen SC, Ritter LL. Are sex hormones associated with age-related maculopathy in women ? The Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994, *92*: 289-295.
- Klein BE, Klein R, Lee KE. Reproductive exposures, incident age-related cataracts and age-related maculopathy in women : the Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2000, *130*: 322-326.
- Klein R, Klein BE, Jensen SC, Mares-Perlman JA, Cruickshanks KJ, Palta M. Age-related maculopathy in a multiracial United States population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Ophthalmology* 1999a, *106*: 1056-1065.
- Klein R, Klein BE, Cruickshanks KJ *et al.* The prevalence of age-related maculopathy by geographic region and ethnicity. *Prog Retin Eye Res* 1999b, *18*: 371-389.
- Klein R, Klein BE, Franke T. The relationship of cardiovascular disease and its risk factors to age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1993, *100*: 406-414.
- Klein R, Klein BE, Jensen SC, Cruickshanks KJ. The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1998, *116*: 506-513.
- Klein R, Klein BE, Jensen SC. The relation of cardiovascular disease and its risk factors to the 5-year incidence of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997, *104*: 1804-1812.
- Klein R, Klein BE, Knudtson MD *et al.* Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology* 2006, *113*: 373-380.
- Klein R, Klein BE, Marino EK *et al.* Early age-related maculopathy in the cardiovascular health study. *Ophthalmology* 2003, *110*: 25-33.
- Klein R, Klein BE, Moss SE. Diabetes, hyperglycemia, and age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992, *99*: 1527-1534.

- Klein R, Klein BE, Tomany SC, Moss SE. Ten-year incidence of age-related maculopathy and smoking and drinking : the Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol* 2002, *156* : 589-598.
- Kaikkonen J, Tuomainen TP, Nyyssonen K, Salonen JT. Coenzyme Q10: absorption, antioxidative properties, determinants and plasma levels. *Free Radic Res* 2002, *36*:389-397.
- Lawson LD, Hughes BG. Absorption of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid from fish oil triacylglycerols or fish ethyl esters co-ingested with a high-fat meal. *Biochem Biophys Res Commun* 1988, *156* : 960-963.
- Leaf A. Omega-3 fatty acids and prevention of ventricular fibrillation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1995, *52*:197-198.
- Lecerf J. Poissons, oméga 3 et risque cardiovasculaire : données épidémiologiques. *Cah Nutr Diet* 2004, *39*:143-150.
- Lewis MR, Kokan L. Zinc gluconate: acute ingestion. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998, *36*:99-101
- Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ *et al.* Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009, *301*:39-51.
- Litman BJ, Niu SL, Polozova A, Mitchell DC. The role of docosahexaenoic acid containing phospholipids in modulating G protein-coupled signaling pathways: visual transduction. *J Mol Neurosci* 2001, *16*:237-42.
- Littaru GP, Tiano L. Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q10: recent developments. *Mol Biotechnol* 2007, *37*:31-37
- Mares-Perlman, Klein R, Klein BE *et al.* Association of zinc and antioxidant nutrients with age-related maculopathy. *Archives of Ophthalmology* 1996, *114* : 991-997.
- Malle E, Sattler W, Prenner E *et al.* Effects of dietary fish oil supplementation on platelet aggregability and platelet membrane fluidity in normolipemic subjects with and without high plasma Lp(a) concentrations. *Atherosclerosis* 1991, *88*:193-201.
- Maruo T, Ikebukoro N, Kawanabe K *et al.* Changes in causes of visual handicaps in Tokyo. *Jpn J Ophthalmol* 1991, *35*: 268-272.
- Mayer MJ, van Kuijk FJ, Ward B, Glucs A. Whole blood selenium in exudative age-related maculopathy. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998, *76*: 62-67.
- McCarty CA, Mukesh BN, Fu CL, Mitchell P, Wang JJ, Taylor HR. Risk factors for age-related maculopathy : the Visual Impairment Project. *Arch Ophthalmol* 2001, *119* : 1455-1462.
- McGwin G Jr, Owsley C, Curcio CA, Crain RJ. The association between statin use and age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol* 2003, *87*: 1121-1125.
- Miceli MV, Liles MR, Newsome DA. Evaluation of oxidative processes in human pigment epithelial cells associated with retinal outer segment phagocytosis. *Exp Cell Res* 1994, *214* : 242-249.
- Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Iris color, skin sun sensitivity, and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1998, *106* : 1359-1363.
- Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med.* 2005, *142*: 37-46.
- MPS Group. Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal neovascularization secondary to age-macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1997, *115*: 741-747.

- Mullins RF, Russel SR, Anderson DH, Hageman GS. Drusen associated with aging and age-related macular degeneration contain proteins to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis, and dense deposit disease. *Faseb J* 2000, *14*: 835-846.
- Murayama K, Yoneya S, Miyauchi O *et al.* Fish oil (polyunsaturated fatty acid) prevents ischemic-induced injury in the mammalian retina. *Exp Eye Res* 2002, *74*: 671-676.
- Navas-Acien A, Bleys J, Guallar E. Selenium intake and cardiovascular risk: what is new? *Curr Opin Lipidol.* 2008, *19*: 43-49.
- Nelson GJ, Schmidt PC, Corash L. The effect of a salmon diet on blood clotting, platelet aggregation and fatty acids in normal adult men. *Lipids* 1991, *26*: 87-96.
- Neuringer M. Infant vision and retinal function in studies of dietary long-chain polyunsaturated fatty acids: methods, results, and implications. *Am J Clin Nutr* 2000, *71*: 256-267.
- Newsome DA, Swartz M, Leone NC, Elston RC, Miller E. Oral zinc in macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1988, *106*: 192-198.
- Nieto J, Rosen R. Macular pigment density of human subjects age 50 and over : normals, primary relatives of AMDs, and AMDs. *ARVO Meeting Abstracts* 2001, *43*: 2569.
- Niklowitz P, Sonnenschein A, Janetzky B, Andler W, Menke T. Enrichment of Coenzyme Q10 in plasma and blood cells: defense against oxidative damage. *Int J Biol Sci* 2007, *3*: 257-262.
- Nowak M, Swietochowska E, Wielkoszyński T *et al* Homocysteine, vitamin B12, and folic acid in age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol* 2005, *15*: 764-767.
- Obisesan TO, Hirsch R, Kosoko O, Carlson L, Parrott M. Moderate wine consumption is associated with decreased odds of developing age-related macular degeneration in NHANES-1. *J Am Geriatr Soc* 1998, *46*:1-7.
- Paetkau ME, Boyd TA, Grace M, Bach-Mills J, Winship B. Senile disciform macular degeneration and smoking. *Can J Ophthalmol* 1978, *13* : 67-71.
- Parisi V, Tedeschi M, Gallinaro G *et al.* Carotenoids and Antioxydants in Age-Related Maculopathy Italian Study : Multifocal Electoretinogram Modifications after 1 Year. *Ophthalmology* 2008, *115* :324-333.
- Peng PH, Ko ML, Chen CF. Epigallocatechin-3-gallate reduces retinal ischemia/reperfusion injury by attenuating neuronal nitric oxide synthase expression and activity. *Exp Eye Res* 2008, *86*: 637-646.
- Pollack A, Marcovich A, Bukelman A, Oliver M. Age-related macular degeneration after extracapsular cataract extraction with intraocular lens implantation. *Ophthalmology* 1996, *103* : 1546-1554.
- Qu J, Kaufman Y, Washington I. Coenzyme Q10 in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009, *50*: 1814-1818.
- Qian H, Li L, Chappell RL, Ripps H: GABA receptors of bipolar cells from skate retina: actions of zinc on GABA-mediated membrane currents. *J Neurophysiology* 1997, *78*: 2402-2412.
- Rahman I, Biswas SK, Kode A. Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases. *Eur J Pharmacol* 2006, *533* : 222-239.
- Burk RF, Hill KE, Motley AK. Selenoprotein Metabolism and Function: Evidence for More than One Function for Selenoprotein P. *J Nutr* 2003, *133* (5 Suppl 1):1517S-20S.
- Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000, *356*: 233-241.

- Reme CE, Malnoe A, Jung HH *et al.* Effects of dietary fish oil on acute light-induced photoreceptor damage in the rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994, 35: 78-90.
- Richer S, Stiles W, Statkute L *et al.* Double-masked, placebo controlled, randomised trial of lutein and antioxidant supplementation : the Veterans LAST Study (Lutein antioxidant supplementation trial). *Optometry* 2004, 75: 216-230.
- Rochtchina E, Wang JJ, Flood VM, Mitchell P. Elevated serum homocysteine, low serum vitamin B12, folate, and age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2007, 143: 344-346.
- Rosenthal FS, West SK, Munoz B, Emmett EA, Strickland PT, Taylor HR. Ocular and facial skin exposure to ultraviolet radiation in sunlight : a personal exposure model with application to a worker population. *Health Phys* 1991, 61 : 77-86.
- Rotstein NP, Aveldano MI, Barrantes FJ *et al.* Apoptosis of retinal photoreceptors during development in vitro: protective effect of docosahexaenoic acid. *J Neurochem* 1997, 69: 504-513
- Rotstein NP, Politi LE, German OL *et al.* Protective effect of docosahexaenoic acid on oxidative stress-induced apoptosis of retina photoreceptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003, 44: 2252-2259
- Sandberg MA, Tolentino MJ, Miller S, Berson EL, Gaudio AR. Hyperopia and neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1993, 100: 1009-1013.
- SanGiovanni JP, Emily Y, Chew EY *et al.* The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control Study : AREDS Report n°20. *Arch Ophthalmol* 2007, 125: 671-679.
- SanGiovanni JP, Chandra SR, Chew EY *et al.* Dietary omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and risk for age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003, 44: 2112.
- Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye* 1988, 2: 552-577.
- Sato E, Fekke CT, Appelbaum EY, Menke MN, Trempe CL, McMeel JW. Association between systemic arterial stiffness and age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006, 244: 963-971.
- Sato M, Bremner J. Oxygen free radicals and metallothioneine. *Free Radic Biol Med*, 1993, 14: 325-327.
- Schulz C, Obermuller UC, Hasselwander O, Bernhardt J, Biesalski HK. Comparison of the relative bioavailability of different coenzyme Q10 formulations with a novel solubilizate. *Int J Food Sci Nutr* 2006, 57: 546-555.
- Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, *et al.* Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group. *JAMA*. 1994, 272: 1413-1420.
- Seddon JM, Gensler G, Klein ML, Milton RC. Evaluation of plasma homocysteine and risk of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006a, 141: 201-203
- Seddon JM, George S, Rosner B. Cigarette smoking, fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and association with age-related macular degeneration : the US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol* 2006b, 124: 995-1001.
- Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD *et al.* Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2001, 119: 1191-1199.
- Seddon JM, Cote J, Page WF *et al.* The US twin study of age-related macular degeneration : relative roles of genetic and environmental influences. *Arch Ophthalmol* 2005, 123: 321-327.

- Shuster TA, Martin F, Nagy AK: Zinc causes an apparent increase in rhodopsin phosphorylation. *Curr Eye Res* 1996, 15:1019–1024.
- Sies W, Stahl W. Vitamins E and C, β -carotene, and other carotenoids as antioxidant. *Am J Clin Nutr* 1995, 62: 1315S-1321S.
- Simopoulos AP. Omega-3 Fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr*, 2002, 21: 495-505.
- Simopoulos AP. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr*, 1999, 70: 560S-569S.
- Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med* (Maywood) 2008, 233: 674-688.
- Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr*, 1991, 54: 438-463.
- Singh U, Devaraj S, Jialal I. Coenzyme Q10 supplementation and heart failure. *Nutr Rev* 2007, 65: 286-293.
- Smeeth L, Cook C, Chakravarthy U, Hubbard R, Fletcher AE. A case control study of age-related macular degeneration and use of statins. *Br J Ophthalmol* 2005, 89: 1171-1175.
- Smith JC: The vitamin A-zinc connection: a review. *Ann. NY Acad. Sci* 1980, 355: 62–75.
- Smith W, Mitchell P, Leeder SR. Dietary fat and fish intake and age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol*, 2000, 118: 401-404.
- Smith W, Mitchell P, Webb L, Leeder SR. Dietary antioxidants and age-related maculopathy: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1999, 106 : 761-767.
- Smith W, Mitchell P, Leeder SR. Smoking and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1996b, 114 : 1518-1523.
- Smith W, Mitchell P. Alcohol intake and age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 1996a, 122 : 743-745.
- Souied EH, Benlian P, Chanu B, Roquet W, Coscas G, Soubrane G. NAT1: A Feasibility Study of Oral DHA Supplementation as a Nutritional AMD Treatment. *ARVO Meeting Abstracts* 2003, 44: 4994
- Steiner M. Influence of vitamin E on platelet function in humans. *J Am Coll Nutr*. 1991, 10: 466-473
- Stone NJ. The Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardio (GISSI)-Prevenzione Trial on fish oil and vitamin E supplementation in myocardial infarction survivors. *Curr Cardiol Rep* 2000, 2: 445-451.
- Stone W, Farnworth C, Dratz E. A reinvestigation of the fatty acid content of bovine, rat and frog retinal rod outer segments. *Exp Eye Res* 1979, 28: 387-397
- Stranges S, Marshall JR, Natarajan R *et al*. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007, 147: 217-223.
- Takahashi T, Paliwal VK, Ebadi M. Subcellular distribution of zinc and the presence of a metallothionein-like protein in the bovine retina. *Neurochem Int* 1988, 13: 525–530.
- Tapiero H, Ba GN, Couvreur P, Tew KD. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) and eicosanoids in human health pathologies. *Biomed Pharmacother* 2002, 56:215-222.
- Taylor HR, Munoz B, West S, Bressler NM, Bressler SB, Rosenthal FS. Visible light and risk of age-related macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol* 1990, 88 : 163-173.

- Thies F, Garry JM, Yaqoob P *et al.* Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003, *361*: 477-485.
- Thomas SP, Bachowski GJ, Girotti AW. Inhibition of cell membran lipid peroxidation by cadmium and zinc-metallothioleines. *Biochim Biophys Acta* 1986, *884* : 448-461.
- Uauy R, Hoffman DR, Peirano P, Birch DG, Birch EE. Essential fatty acids in visual and brain development. *Lipids* 2001, *36*: 885-895.
- Van Acker SA, Kaymans LM, Basr A. Molecular pharmacology of vitamin E : structural aspects of antioxydant activity. *Free Rad Biol Med* 1993, *15*: 311-328.
- Van den Berg H, Van Vliet T. Effect of simultaneous, single oral doses of beta-carotene with lutein or lycopene on the beta-carotene and retinyl ester responses in the triacylglycerol-rich lipoprotein fraction of men. *Am J Clin Nutr* 1998, *68*: 82-89.
- Vandenlangenberg GM, Mares-Perlman JA, Klein R, Klein BE, Brady WE, Palta M. Associaton between antioxidant and zinc and the 5-year incidence of early age-related maculopathy in the Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol* 1998, *148*: 204-214.
- Van der Schaft TL, Mooy CM, De Bruijn WC, Mulder PG, Pameyer JH, de Jong PT. Increased prevalence of disciform macular degeneration after cataract extraction with implantation of an intraocular lens. *Br J Ophthalmol* 1994, *78*: 441-445.
- Van Leeuwen R, Ikram MK, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A, de Jong PT. Blood pressure, atherosclerosis, and the incidence of age-related maculopathy: The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003, *44*: 3771-3777.
- Vingerling JR, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. Age-related macular degeneration and smoking. The Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* 1996, *114*: 1193-1196.
- Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1995a, *142*: 404-409.
- Vingerling JR, Dielemans I, Witteman JC, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. Macular degeneration and early menopause : a case-control study. *Bmj* 1995b, *310*: 1570-1571.
- Vita JA. Polyphenols and cardiovascular disease: effects on endothelial and platelet function. *Am J Clin Nutr.* 2005, *81*(1 Suppl): 292S-297S.
- Wang JJ, Foran S, Smith W, Mitchell P. Risk of age-related macular degeneration in eyes with macular drusen or hyperpigmentation : The Blue Mountains Eye Study cohort. *Arch Ophthalmol* 2003, *12*: 658-663.
- Wang JJ, Mitchell P, Smith W. Refractive error and age-related maculopathy : the Blue Mountains Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998, *38*: 2167-2171.
- Weber C, Sejersgard jakobsen T, Mortensen SA, Paulsen G, Holmer G. Antioxidative effect of dietary coenzyme Q10 in human blood plasma. *Int J Vit Nutr Res* 1994, *64*: 311-315.
- Weiter JJ, Delori FC, Wing GL, Fitch KA. Relationship of senile macular degeneration to ocular pigmentation. *Am J Ophthalmol* 1985, *99*: 185-187.
- West SK, Rosenthal FS, Bressler NM, Munoz B, Fine SL, Taylor HR. Exposure to sunlight and other risk factors for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1989, *107*: 875-879.

Wheaton DH, Hoffman DR, Locke KG *et al.* Biological safety assessment of docosahexaenoic acid supplementation in a randomized clinical trial for X-linked retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 2003, *121*: 1269-1278.

Willatts P. Long chain polyunsaturated fatty acids improve cognitive development. *J Fam Health Care*, 2002, *12*:5.

Yang LY, Kuksis A, Myher JJ. Lipolysis of menhaden oil triacylglycerols and the corresponding fatty acid alkyl esters by pancreatic lipase in vitro: a reexamination. *J Lipid Res* 1990, *31*: 137-147.

Yeum KJ, Azhu S, Xiao S, *et al.* Beta-carotene intervention trial in premalignant gastric lesions. *J Am Coll Nutr* 1995, *14*: 536.

Young RW. Solar radiation and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1988, *32*: 252-269.

Yuzawa M, Tamakoshi A, Kawamura T, Ohno Y, Uyama M, Honda T. Report on the nationwide epidemiological survey of exudative age-related macular degeneration in Japan. *Int Ophthalmol*, 1997, *21*:1-3.

Zemel PC, Sowers JR. Relation between lipids and atherosclerosis: epidemiologic evidence and clinical implication. *Am J Cardiol* 1990, *66*: 71-121.

Zita C, overvad K, Mortensen SA, Sindberg CD, Moesgaard S, Hunter DA. Serum coenzyme Q10 concentrations in healthy men supplemented with 30mg or 100mg coenzyme Q10 for two months in a randomised controlled study. *biofactors* 2003, *18* :185-193.

Yuzawa M, Tamakoshi A, Kawamura T *et al.* Report of the nationwide epidemiological survey of exudative age-related macular degeneration in Japan. *Int Ophthalmol* 1997, *21*: 1-3.

Textes officiels

HAS. Tomographie du segment postérieur de l'œil par scanographie à cohérence optique. Service évaluation des actes professionnels. juin 2007

Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, DC: National Academy Press, 2001. Washington, DC: National Academy Press, 2001.

Arrêté du 9 mai 2006 paru au JORF n°123 du 28 mai 2006 page 7977 texte n° 7 (legifrance.gouv.fr)

Thèse

Pessel Sandrine. *Role du statut en antioxydants dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) : vers une prévention nutritionnelle ?* Thèse de Pharmacie, 2005.

Cahier de formation

Cahier de formation l'ophtalmologie. *Bausch & Lomb laboratoire Chauvin*. juin 2002

Lambert V. Experimental Ophthalmology Laboratory of Liege. University of Liège. Mars 2009

Sites internet

Futura Sciences web site – URL :

<http://www.futura-sciences.com> – Avril 2010

König C. L'œil : la vision au-delà de la vision. 2006.

Centre Evian Pour l'Eau web-site – URL:
<http://cepe.admisite.com/index.html> - Janvier 2010.
Lasfargues G. Le zinc en nutrition. 2004.

Ophthalmology & Optovue web site- URL:
[http:// www.oct-optovue.com](http://www.oct-optovue.com) – Avril 2010
Muratet JM. Optical Coherence Tomography., 2008-2010

Université Médical Virtuelle Francophone web-site :
<http://www.sante.univ-nantes.fr> – Avril 2010
Support de cours : Dégénérescence Maculaire liée à l'âge. 2008-2009

Résumé

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une pathologie dont l'incidence dans les populations des pays industrialisés ne cesse d'augmenter. Elle représente la première cause de baisse sévère de l'acuité visuelle et de cécité dans les pays développés chez les personnes de plus de 55 ans. L'impact du stress oxydatif et son implication dans la pathogénie de la DMLA est fortement argumenté. Il est important de pouvoir améliorer le statut en antioxydant des patients, c'est pourquoi les compléments alimentaires visant le vieillissement oculaire sont souvent prescrits par les ophtalmologistes.

Les nombreuses études épidémiologiques descriptives font apparaître une relation entre un statut faible en antioxydants et en oméga-3 et le risque de survenue d'une DMLA. Face à ces constatations, des études d'intervention ont été menées. Elles ont montré l'intérêt d'une supplémentation en antioxydants chez les sujets atteints de DMLA. Cependant, les doses employées dans ces études sont très supérieures à celles recommandées (ANC). Les compléments alimentaires doivent contenir dans leur formule des nutriments qui ont fait leur preuve comme la vitamine C, la vitamine E, le zinc, le sélénium, la lutéine et la zéaxanthine, le DHA. Pour les autres antioxydants, des études supplémentaires sont nécessaires.

Le pharmacien, en tant qu'acteur et partenaire de santé, a un rôle de premier plan à jouer à la fois sur le dépistage, dans l'éducation des patients et dans le conseil nutritionnel. Les compléments alimentaires peuvent améliorer le statut en antioxydants des patients atteints de DMLA, lorsque l'apport alimentaire est insuffisant ce qui peut être le cas chez les sujets âgés.

Mots-clés

Dégénérescence maculaire liée à l'âge ; compléments alimentaires ; stress oxydant ; antioxydants ; acide gras oméga-3 ; supplémentation nutritionnelle ; lutéine ; vitamines et minéraux.