

# Les caroténoïdes alimentaires en prévention de la DMLA ?

## Référence

Wu J, Cho E, Willett WC, et al. Intakes of lutein, zeaxanthin, and other carotenoids and Age-Related Macular Degeneration during 2 decades of prospective follow-up. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:1415-24.

## Analyse de

Pierre Chevalier, médecin généraliste

## Question clinique

Les caroténoïdes ingérés via l'alimentation peuvent-ils prévenir la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ou en ralentir la progression chez des sujets âgés d'au moins 50 ans (sans DMLA initiale, ni diabète sucré, ni pathologie cardiovasculaire, ni cancer à l'inclusion) ?

## Contexte

Les caroténoïdes sont des pigments liposolubles, notamment végétaux, et présents dans les fruits et légumes à coloration rouge, jaune, orange et vert foncé. Les 6 plus fréquemment trouvés dans le régime alimentaire humain (et dans le sérum humain) sont : lutéine, zéaxanthine, alpha-carotène, bêta-carotène, lycopène et bêta-cryptoxanthine. La lutéine et la zéaxanthine sont sélectivement concentrées dans la macula ; un rôle protecteur contre la survenue d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) leur a été attribué. Une étude d'observation de deux cohortes (suivi de 18 ans pour les femmes et 12 ans pour les hommes) (1) avait conforté cette hypothèse pour les formes néovasculaires de DMLA. Une autre analyse de ces mêmes données d'observation (2) n'avait pas pu montrer une association entre les prises de lutéine et de zéaxanthine alimentaires et la survenue d'une DMLA précoce. Des données prospectives à plus long terme des deux cohortes précitées (1) précisent-elles nos connaissances ?

## Résumé

### Population étudiée

- 63443 femmes incluses dans la Nurses' Health Study (NHS) étatsunienne et 38603 hommes inclus dans la Health Professionals Follow-up Study (HPFS) étatsunienne
- sujets âgés d'au moins 50 ans (et maximum 90), sans diagnostic initial de DMLA, ni diabète sucré, ni pathologie cardiovasculaire, ni cancer
- exclusion des patients : n'ayant pas complété ou insuffisamment complété le questionnaire alimentaire initial, rapportant un apport calorique quotidien peu crédible (< 500 ou 800 kcal ou > 3500 à 4200 kcal/j), DMLA initiale, cancer (excepté cutané non mélanome), diabète sucré, pathologie cardiovasculaire, absence d'examen ophtalmologique.

### Protocole d'étude

- étude d'observation prospective (2 cohortes)
- taux sérique de caroténoïdes ingérés prédit en fonction de l'apport alimentaire (déterminé par enquêtes répétées tous les 4 ans), avec des modèles de régression tenant compte de la biodisponibilité et de la validité de la teneur de différents aliments en caroténoïdes
- analyse en fonction des quintiles (5 versus 1 pris comme base de comparaison) du taux plasmatique prédit de lutéine/zéaxanthine ou autres (ou total de) caroténoïdes
- durée de suivi : NHS 26 ans, HPFS 24 ans.

## Mesure des résultats

- critère de jugement : DMLA documentée
- soit intermédiaire : au moins 1 des signes suivants : drusen\* intermédiaires  $\geq 63$  et  $< 125$   $\mu\text{m}$ , anomalie pigmentaire, drusen large  $\geq 125$   $\mu\text{m}$ , atrophie géographique (AG) non centrale), avec un sous-groupe à risque plus élevé de progression vers une DMLA sévère (1 drusen large ou une AG non centrale)
- soit néovasculaire : décollement de l'épithélium rétinien pigmenté, anamnèse d'un traitement par laser, photodynamique ou par un anti-VEGF pour DMLA
- soit AG centrale (centre de la macula)
- soit DMLA sévère : DMLA néovasculaire et AG centrale
- en fonction de l'ingestion de caroténoïdes alimentaires
- avec acuité visuelle  $\leq 20/30$  liée à une DMLA primaire
- avec le patient (œil le pire) comme unité d'analyse
- exclusion de : drusen  $< 63$   $\mu\text{m}$  de diamètre.

## Résultats

- DMLA incidentes : 1361 DMLA intermédiaires, 1118 DMLA sévères ( $> 96\%$  DMLA néovasculaire) avec un score d'acuité visuelle  $\leq 20/30$
- analyse en fonction des quintiles (5 versus 1) pour la DMLA sévère
- risque relatif (RR) sommé entre les quintiles extrêmes de lutéine/zéaxanthine : 0,59 (avec IC à 95% de 0,48 à 0,73)
- RR sommé entre les quintiles extrêmes de carotène alimentaire : 0,64 (avec IC à 95% de 0,51 à 0,79)
- RR sommé entre les quintiles extrêmes de tous les caroténoïdes : 0,65 (avec IC à 95% de 0,53 à 0,80)
- pas de différence significative pour la DMLA intermédiaire
- âge moyen de survenue de la DMLA : 73 ans pour les femmes, 76 ans pour les hommes.

## Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'une ingestion plus élevée de lutéine/zéaxanthine alimentaires biodisponibles est liée à une réduction à long terme d'une DMLA sévère. Etant donné que certains autres caroténoïdes sont également associés à un risque moindre, une stratégie de santé publique visant à augmenter la consommation alimentaire d'une large variété de fruits et de légumes riches en caroténoïdes peut réduire l'incidence d'une DMLA sévère.

## Financement de l'étude

Subvention des National Institutes of Health (U.S.A.)

## Conflits d'intérêts des auteurs

Aucun n'est signalé.

## Discussion

### Considérations sur la méthodologie

Nous analysons ici une étude d'observation prospective, sur une large population et une longue perspective, avec les limites inhérentes aux études d'observation. Le traitement évalué est un contenu alimentaire, estimé à partir des déclarations (via un questionnaire) du patient. Même si ce questionnaire a été validé dans plusieurs cohortes et possède une bonne reproductibilité et validité pour la mesure d'une large gamme d'aliments et de nutriments (3), l'évaluation de l'apport réel est totalement dépendant des déclarations des sujets. D'autre part, la teneur en caroténoïdes d'un même aliment peut être variable. Les auteurs en ont tenu compte en utilisant un modèle empirique

validé dans une précédente étude, modèle faisant un lien entre le contenu alimentaire en caroténoïdes et les taux plasmatiques mesurés de ces substances. Ils ont ensuite utilisé un coefficient de régression dans le calcul de la somme des différents caroténoïdes ingérés. Ils ont aussi créé un index et des quintiles pour les différents caroténoïdes et pour la somme de ceux-ci. Même si ce mode de calcul peut être plus performant qu'une méthode classique (4), sa fiabilité n'est pas celle de l'administration d'une dose précise dans une RCT. Soulignons aussi l'absence d'ajustement de la significativité de la valeur p pour des analyses multivariées.

### **Interprétation des résultats**

Cette étude d'observation sur une période prolongée ne montre un bénéfice des caroténoïdes, et particulièrement de la lutéine et de la zéaxanthine, que pour les DMLA sévères (en forte majorité néovasculaires, exsudatives), sans effet préventif pour une DMLA intermédiaire. Selon cette observation, les caroténoïdes alimentaires pourraient donc retarder l'aggravation d'une DMLA quand elle se présente.

### **Mise en perspective des résultats**

#### *En ce qui concerne le traitement d'une DMLA*

Nous n'aborderons pas ici l'intérêt de certains médicaments utilisés dans le traitement de la DMLA néovasculaire, sujet abordé dans d'autres analyses de la revue Minerva (5-10).

Une synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration publiée en 2012 (11), essentiellement basée sur une vaste RCT effectuée aux Etats-Unis, concluait à une efficacité limitée de l'administration d'antioxydants (bêta-carotène, vitamine C, vitamine E) et de zinc pour ralentir la progression de la DMLA dans un sous-groupe de patients avec une dégénérescence maculaire avancée de grade 4. Une RCT, l'étude AREDS2, publiée en 2013 (12), n'a pu montrer un effet de l'administration de suppléments de lutéine et de zéaxanthine pour prévenir la progression de lésions initiales de DMLA vers une DMLA avancée.

#### *En ce qui concerne la prévention de la DMLA*

Dans le domaine de la prévention de la DMLA, une synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration également publiée en 2012 (13) concluait à l'absence de preuves de l'efficacité des vitamines, minéraux ou antioxydants en termes de prévention de la DMLA. Une RCT publiée en 2009 (14) montrait, dans un groupe de femmes à haut risque cardiovasculaire, que la prise régulière d'un supplément en acide folique, pyridoxine et cyanocobalamine diminuait l'incidence de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (15). Une méta-analyse incluant 9 études de cohorte prospectives et 3 RCTs (16) concluait en 2007 à l'insuffisance de preuve d'efficacité des antioxydants alimentaires (vitamines A, C et E, zinc, lutéine, zéaxanthine, alpha-carotène, bêta-carotène, bêta-cryptoxanthine, lycopène), y compris en suppléments diététiques (vitamine C et E, zinc, bêta-carotène), en prévention primaire d'une DMLA précoce. L'étude d'observation ici analysée n'a également pas pu montrer une efficacité préventive de la prise de lutéine/zéaxanthine, des autres caroténoïdes et de l'ensemble des caroténoïdes alimentaires en prévention d'une DMLA intermédiaire.

## **Conclusion de Minerva**

Cette étude d'observation sur un long terme montre que les caroténoïdes alimentaires pourraient retarder l'aggravation d'une DMLA quand elle se présente, sans efficacité montrée en termes de prévention de toute DMLA. Une telle preuve n'a pas été apportée dans une précédente RCT.

## **Pour la pratique**

Le GPC de la HAS concernant la DMLA publié en 2012 (17) fait l'impasse sur la prévention de la DMLA, sauf en prévention de l'atteinte du deuxième œil pour laquelle une supplémentation vitaminique pourrait être proposée, un effet protecteur avec réduction de 25% du risque de bilatéralisation à cinq ans ayant été rapporté dans l'étude AREDS (18). Une méta-analyse (16) des études de cohorte et des RCT n'a pas apporté de preuves de l'intérêt des antioxydants alimentaires

en prévention primaire d'une DMLA précoce. La présente étude d'observation montrerait l'intérêt des caroténoïdes alimentaires en prévention d'une DMLA sévère (ou plus exactement de la progression vers une DMLA sévère), sur le long terme, mais une RCT (12) n'a pas montré l'efficacité de l'administration de suppléments de lutéine et de zéaxanthine pour prévenir la progression de lésions initiales de DMLA vers une DMLA avancée.

**\* Drusen : forme précoce de DMLA (30%)**

Le premier signe clinique de la DMLA est l'apparition de précurseurs que sont les drusen ; les drusen sont dus à l'accumulation de résidus de la phagocytose des photorécepteurs par les cellules de l'épithélium pigmentaire. Au fond d'œil, ils apparaissent comme de petites lésions profondes, blanchâtres, de forme et de taille variables.

➤ Source : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/ophtalmo/POLY.Chp.5.5.html>

**Références**

1. Cho E, Seddon JM, Rosner B, et al. Prospective study of intake of fruits, vegetables, vitamins, and carotenoids and risk of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2004;122:883-92.
2. Cho E, Hankinson SE, Rosner B, et al. Prospective study of lutein/zeaxanthin intake and risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1837-43.
3. Michaud DS, Giovannucci EL, Ascherio A, et al. Associations of plasma carotenoid concentrations and dietary intake of specific carotenoids in samples of two prospective cohort studies using a new carotenoid database. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:283-90.
4. Rimm EB, Giovannucci EL, Stampfer MJ, et al. Reproducibility and validity of an expanded self-administered semiquantitative food frequency questionnaire among male health professionals. *Am J Epidemiol* 1992;135:1114-26.
5. Chevalier P. DMLA : efficacité prouvée du bévacizumab mais plus d'effets indésirables que le ranibizumab ? *Minerva* bref 28/10/2011.
6. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, et al; CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364:1897-908.
7. Chevalier P, Kleinerman D. Ranibizumab pour traiter l'œdème maculaire diabétique ? *MinervaF* 2012;11(6):67-8.
8. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema; results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119:789-801.
9. Chevalier P. Bévacizumab pour la dégénérescence maculaire. *MinervaF* 2011;10(2):23-4.
10. Tufail A, Patel P, Egan C, et al; ABC Trial Investigators. Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study. *BMJ* 2010;340:c2459.
11. Evans JR. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 2.
12. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:2005-15.
13. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 6.
14. 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;169:335-41.
15. Chevalier P, Laekeman G. Dégénérescence maculaire chez la femme : traitement antioxydant efficace ? *MinervaF* 2009;8(9):120-1.
16. Chong EW, Wong TY, Kreis AJ, et al. Dietary antioxidants and primary prevention of age related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;335:755.
17. HAS. Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique. Méthode « Recommandations pour la pratique clinique ». *Argumentaire scientifique. Haute Autorité de Santé* – 2012.
18. Age-Related Eye Disease Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-36.