Revues générales
Micronutrition

Nutrition et œil, en dehors de la DMLA

RÉSUMÉ : L'œil ne serait-il pas le miroir de l'alimentation ? Si le rôle de la nutrition semble majeur dans la survenue de la DMLA, il est moins connu pour d'autres segments et pathologies oculaires. Or le rôle du stress oxydatif et de ses facteurs métaboliques (index glycémique et charge glycémique) et nutritionnels (vitamine C notamment) semble important. Bien que les preuves définitives manquent encore pour des nutriments spécifiques, une approche globale de la nutrition est sans doute une voie intéressante. Concernant le glaucome, les données sont complexes et feraient intervenir, selon les stades de la maladie, le rapport oméga 3/oméga 6. Les pathologies du vitré, la rétinopathie diabétique impliquent la glycation et la glyco-oxydation. La symptomatologie de l'œil sec est modulée par les acides gras essentiels. Quant à la rétinite pigmentaire, elle peut être améliorée par la vitamine A et les oméga 3 à forte dose.

→ **J.M. LECERF**
Service de Nutrition,
Institut Pasteur,
LILLE.

L'œil ne serait-il pas seulement la lucarne de l'organisme, mais aussi son reflet, véritable vitrine de notre état de santé et donc de notre état nutritionnel. "Dis-moi ce que tu vois, je te dirai comment tu vis" pourrait être le nouveau dicton de la nutrition.

Si cela semble de plus en plus vrai pour la fonction rétinienne, de la vie in utero à la vieillesse avec la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) [1], qu'en est-il des autres structures et fonctions oculaires ?

En dehors de la DMLA, d'autres pathologies peuvent être concernées par des facteurs nutritionnels : la cataracte, le glaucome, les pathologies du vitré, la rétinopathie diabétique, le syndrome de l'œil sec et la rétinite pigmentaire.

La cataracte [2]

1. Mécanismes

Le cristallin, seul organe transparent de l'organisme, est constitué à 63 % d'eau et 35 % de protéines, dont les cristallines, protéines de structure du cristallin. Les modifications oxydatives du cristallin, liées au stress oxydant photo-induit par les radiations solaires et l'exposition aux ultraviolets, induisent une perte de transparence. Le tabagisme est un facteur aggravant puisqu'il augmente la production d'espèces oxygénées réactives (EOR) et diminue l'apport en antioxydants, compte tenu de l'alimentation déficitaire en fruits et légumes des fumeurs. Les systèmes de défense antioxydants sont représentés par des facteurs endogènes (superoxide dismutase, glutathion peroxydase…), eux-mêmes sous la dépendance respectivement du zinc et du sélénium, et par des facteurs exogènes (vitamines C et E en interdépendance) et caroténoïdes (lutéine et zéaxanthine, L et Z).

Des données expérimentales sous-tendent le rôle de ces facteurs nutritionnels : la vitamine C a par exemple une teneur 10 fois plus élevée dans le cristallin que dans le plasma chez l'homme, et jusqu'à 30 fois plus dans d'autres espèces animales diurnes ; et chez l'animal carencé en vitamine C, une cataracte apparaît.

Revues générales
Micronutrition

A côté de l'oxydation des protéines, le rôle de la glycation des protéines est bien établi dans la cataracte du diabète. Le rôle cataractogène du galactose observé dans certaines espèces animales passerait en partie par l'accumulation du galactitol (voies des polyols) dans le cristallin.

2. Les études épidémiologiques

L'exposition au soleil et le tabagisme sont des facteurs de risque de cataracte bien établis, vraisemblablement via le stress oxydatif qu'ils génèrent.

Des études ont montré une corrélation inverse entre la densité optique du cristallin, indicateur du degré d'avancement de la cataracte, et la densité maculaire, témoin de la richesse en L et Z. Un apport élevé en L et Z et en aliments riches en ces caroténoïdes est associé à une réduction du risque de chirurgie de la cataracte [3]. Des apports élevés en caroténoïdes sont associés à une réduction du risque d'opacités sous-capsulaires postérieures dans la *Nurse Study* [4]. D'autres études prospectives ont mis en avant la mise en relation inverse avec les apports alimentaires en L et Z (in 2) ; en revanche, dans la *Beever Dam Eye Study*, il n'y avait pas de lien avec les concentrations plasmatiques, excepté chez les sujets de plus de 65 ans (in 2).

Plusieurs études ont montré un lien entre le maintien d'une activité lactasique et la fréquence de la cataracte. Le pic de galactosémie plus élevé chez les sujets âgés diabétiques serait impliqué du fait d'une plus faible activité galacto-kinasique.

L'hyperglycémie est un facteur de stress oxydatif [5] et un facteur de cataracte lié à l'âge, indépendamment du rôle de la glycation des protéines dans la survenue de la cataracte du diabète. Plusieurs études se sont penchées sur le rôle de l'apport glucidique quantitatif et qualitatif (index glycémique) et du produit des deux (charge glycémique). Une étude concernant la charge glycémique est négative [6], les autres sont positives, soit avec l'apport glucidique [7], soit avec l'index glycémique [8], soit avec l'apport glucidique et avec l'index glycémique [9].

De nombreuses études ont porté sur les autres antioxydants et sur l'ensemble de l'alimentation. Selon les études, les apports alimentaires en vitamine C, vitamine A, bêtacarotène, vitamine E, en multivitamines (prise de suppléments) sont inversement associés ou non à une réduction du risque de survenue d'une cataracte dans les études prospectives. La prise de suppléments en vitamine C est associée dans plusieurs études à une réduction du risque de cataracte de façon importante (-55 % réf. 32 à - 75 % (in 2). Dans la célèbre *Blue Mountains Eye Study*, sur un suivi de 10 ans, les sujets du plus haut quintile en vitamine C (alimentation + suppléments) avaient une réduction de 45 % du risque de survenue de cataracte nucléaire, et des apports au-dessus de la médiane en antioxydants combinés (vitamines C, E, bêtacaroténe et zinc) étaient associés à une réduction de 49 % de ce risque [10]. En ce qui concerne les taux plasmatiques, les résultats sont variables selon les études tant pour la vitamine C que pour α et γ tocophérols.

Une consommation élevée de fruits et de légumes est associée à une petite réduction (10-15 %) de la survenue d'une cataracte chez les femmes [11].

Très récemment dans la cohorte EPIC-Oxford [12], la réduction du risque de survenue d'une cataracte était de 40 % chez les végétaliens, 30 % chez les ovolacto-végétariens, 21 % chez les consommateurs de poisson, 15 % chez les petits mangeurs de viande (< 50 g/j) comparativement aux gros mangeurs de viande (> 100 g/j).

D'autres facteurs ont été identifiés sur le plan épidémiologique ; c'est le cas de l'obésité, notamment de la surcharge abdominale, et de la grande taille, notamment les opacités sous-capsulaires postérieures, ce qui pourrait être médié par une intolérance au glucose [13-15]. Une étude a mis en évidence une relation positive entre un apport élevé en acides gras polyinsaturés et le risque de cataracte, sans que l'on puisse avoir une explication mécaniste [16]. Enfin, dans l'étude POLA, la dénutrition est associée à un risque accru de cataracte, sans doute du fait de l'impact lié aux carences en acides aminés et en vitamines [17].

Quelques études d'intervention avec des suppléments vitaminiques (non spécifiquement orientés vers la prévention de la cataracte) ont été réalisées : la plupart ont été négatives (in 2).

Au total, dans le risque de survenue de cataracte, de nombreuses données sont en faveur du rôle de facteurs qui modulent le stress oxydatif mais, en dehors de la vitamine C pour laquelle il y a davantage d'arguments cohérents, il est difficile d'établir un bénéfice formel à un facteur unique.

Le glaucome

Le glaucome [18, 19] à angle ouvert est une pathologie chronique complexe avec une hypertonie générant une hyperpression intraoculaire en partie responsable d'une atrophie optique. Le stress oxydatif provoquerait des modifications de la matrice extracellulaire du trabéculum : ces modifications concernent l'élastine liée au risque de survenue d'une atrophie optique et le collagène dont les modifications sont, elles, corrélées à l'augmentation de la pression intraoculaire. Les premières seraient surtout influencées par les antioxydants liposolubles telles que la vitamine E, tandis que les secondes seraient surtout influencées par les antioxydants hydrosolubles tels que le glutathion.

Une étude très récente transversale a montré le rôle de facteurs nutritionnels impliqués dans le stress oxydatif tels que des apports élevés de fer (≥ 18 mg/j), de

calcium (≥ 800 mg/j), ou des deux, mais sans qu'il y ait d'effet-dose, mais plutôt un effet de seuil [20].

Le rôle des acides gras essentiels est suggéré de longue date, en tant que précurseurs d'eicosanoïdes (prostaglandines, leucotriènes) impliqués dans l'inflammation. Or certains médicaments du glaucome, en mimant certaines actions de la prostaglandine PGF2α, diminuent la pression intraoculaire en augmentant l'efflux d'humeur aqueuse par la voie uvéosclérale et en augmentant l'activité des enzymes qui "digèrent" la matrice extracelllulaire, les métallo-protéinases. Un régime riche en oméga 3 et pauvre en oméga 6 pourrait, en diminuant la synthèse de PGF2, favoriser une augmentation de la pression intracellulaire. C'est ce que semblaient confirmer les études *Nurses' Health* et *Health Professionnals Follow-up* [21] en montrant qu'un ratio oméga 3/oméga 6 élevé était un facteur de glaucome primitif à angle ouvert dans le groupe des sujets à pression élevée ; alors que dans le groupe des sujets à pression normale, l'augmentation du rapport oméga 3/oméga 6 est bénéfique avec une diminution du risque de 18 %. Dans ce cas, les oméga 3 et particulièrement le DHA agiraient comme neuroprotecteurs conduisant à protéger les cellules ganglionnaires de la mort. Or celle-ci survient aussi dans certains glaucomes à pression stabilisée. Chez des sujets ayant un glaucome primitif à angle ouvert, il a été montré que la teneur en phosphatidylcholine transportant le DHA des érythrocytes et le niveau des plasmalogènes des érythrocytes étaient abaissés et que leur diminution était corrélée à la perte du champ visuel [22].

Le vitré

Le vitré [23] est un gel qui contient 99 % de son poids d'eau. Il est principalement composé de hyaluronane, de collagène, de protéoglycanes porteurs de glycosaminoglycanes sulfatés comme les chondroïtines sulfates et d'électrolytes. Les seules cellules du vitré, à l'état normal, synthétisant ses différents composants, sont situées en périphérie sous la hyaloïde.

Le vitré est riche en acide ascorbique (943 mmol/kg), au même titre que le cristallin. La teneur en acide ascorbique du vitré augmente avec les apports alimentaires en vitamine C. L'acide ascorbique du vitré diminue l'exposition du cristallin à l'oxygène. La distribution de l'oxygène dans l'œil est finement régulée. Physiologiquement, il diffuse depuis la vascularisation rétinienne à travers le vitré près de la surface de la rétine, le cristallin devant être maintenu dans des conditions hypoxiques. De sorte qu'il existe un gradient de la concentration d'oxygène dans le vitré entre la rétine et le cristallin. Les niveaux d'oxygène sont plus bas dans le centre du vitré, ce qui suggère que le vitré peut consommer l'oxygène. L'état de gel du vitré préserve les niveaux d'acide ascorbique dans le vitré, ce qui entretient la consommation d'oxygène. Après vitrectomie, le gradient d'oxygène est absent ou réduit et le cristallin est ainsi exposé à l'oxygène, ce qui peut favoriser le développement d'une cataracte nucléaire. C'est peut-être en maintenant le niveau d'ascorbate dans le vitré que la vitamine C pourrait jouer un rôle dans la prévention de la cataracte.

La molécule d'hyaluronane est très sensible à la photodégradation et à l'attaque radiculaire. Sous leur effet, elle se dépolymérise et sa viscosité diminue. Sa dégradation radicalaire est inhibée par des enzymes antioxydantes (superoxyde dismutase, catalase) ainsi que par des capteurs de radicaux (acide urique). Les radicaux libres peuvent se former sous l'effet de la lumière (génération photochimique in vivo d'oxygène actif), de radiations ionisantes, de divers agents inflammatoires et des produits de Maillard.

La rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique (RD) est un processus pathologique complexe comportant plusieurs étapes :

– d'abord la perte des péricytes, cellules capables de réguler le transport du glucose face à une hyperglycémie. Cela entraîne donc une rupture de la barrière hémato-rétinienne interne et donc l'augmentation de la perméabilité vasculaire aboutissant à l'apparition d'œdèmes rétiniens ;
– puis la multiplication des cellules endothéliales sous l'effet de l'hypoxie et du VEGF, qui aboutit à l'occlusion progressive des capillaires ;
– enfin, l'apparition de zones d'ischémie rétinienne qui déclenche l'angiogenèse visant à augmenter le flux sanguin dans le territoire lésé afin de prévenir la mort cellulaire.

Certaines voies biochimiques comme le stress oxydatif et la glycation non enzymatique des protéines (réaction de Maillard), contribuant aux produits terminaux de glucation (ou AGE) et induites par l'hyperglycémie, sont des mécanismes impliqués dans la RD.

Plusieurs études ont montré qu'en cas de RD la teneur en malondialdéhyde (MDA), marqueur du stress oxydatif, et en peroxydes lipidiques était accrue. La capacité antioxydante totale du vitré est diminuée ou augmentée, cette contradiction pouvant être liée à une différence dans les enzymes antioxydantes mesurées. Au cours de la RD, le *Pigment Epithelium-Derived Factor* (PEDF) est corrélé à la capacité antioxydante totale du vitré, cette protéine étant capable d'inhiber la glycation et la production d'AGE grâce à ses propriétés antioxydantes (in 22).

Récemment, les effets d'un régime enrichi en fructose (diabétogène) chez des souris apoB100 LDL récepteur -/- (modèle de rétinopathie) ont été étudiés : ils entraînent des modifications biochimiques (apparition d'EOR et de produits terminaux de glycation), une réponse inflammatoire et des altérations de la fonction rétinienne proches de la RD [24].

Revues générales
Micronutrition

POINTS FORTS

- La nutrition est impliquée dans la physiopathologie de nombreuses pathologies oculaires, cataracte en premier.
- Le stress oxydatif, lié à des déficits nutritionnels, vitamine C notamment, mais aussi à l'exposition au soleil et au tabagisme et à la charge glycémique, joue un rôle dans la survenue de la cataracte.
- Le rôle des produits terminaux de la glycation et du stress oxydatif est impliqué dans les pathologies du vitré et la rétinopathie diabétique.
- L'équilibre des acides gras essentiels intervient dans le syndrome de l'œil sec, dans le glaucome et dans la rétinite pigmentaire.
- Des conseils de nutrition sont importants pour la prévention. Des compléments nutritionnels peuvent être utiles dans certaines pathologies.

Concernant le rôle de facteurs nutritionnels dans le stress oxydatif au cours de la RD, une étude [25] n'a pas permis de mettre en évidence d'association entre les apports en antioxydants (vitamines E et C) et le risque de RD, mais les sujets utilisant des suppléments en vitamine C ou E avaient un risque réduit de 50 %. Enfin, plusieurs études ont montré un effet favorable de l'acide α lipoïque, un puissant antioxydant [26].

Syndrome de l'œil sec

Le syndrome de l'œil sec [27] peut aussi être influencé par des facteurs nutritionnels. Le rôle des acides gras polyinsaturés passe par leur effet anti-inflammatoire. L'acide dihomo-gamma-linolénique C20 :3n-6, précurseur de la PGE1, est anti-inflammatoire, ce qui explique son utilisation dans cette indication. De même, les acides gras oméga 3 et en particulier l'EPA (C20 :5n-3), précurseur du PGE3, ont également un effet anti-inflammatoire. Une étude épidémiologique a montré une diminution de 62 % du risque de syndrome de l'œil sec en cas d'apport élevé en acides gras oméga 3 chez des femmes âgées [28].

Rétine pigmentaire

Cette maladie génétique rare (1 sujet sur 4 000) a fait l'objet d'études sur l'effet d'une supplémentation en vitamine A et en DHA. Cette double supplémentation à fortes doses de vitamine A (15 000 ui) et de DHA (1 200 mg) sur une longue durée ralentit l'évolution de la maladie et le déclin visuel [29-32].

Bibliographie

1. Lecerf J, Desmettre T. Nutrition and age-related macular degeneration. *J Fr Ophtalmol,* 2010 ; 33 : 749-757.
2. Lecerf J, Desmettre T. Cataracte et nutrition. EMC (Elsevier SAS, Paris) Ophtalmologie, 2005 ; 21-255A-30.
3. Chasan-Taber L, Willett WC, Seddon JM *et al.* A prospective study of carotenoid and vitamin a intakes and risk of cataract extraction in us women. *Am J Clin Nutr,* 1999 ; 70 : 509-516.
4. Taylor A, Jacques PF, Chylack LTJ *et al.* Long-term intake of vitamins and carotenoids and odds of early age-related cortical and posterior subcapsular lens opacities. *Am J Clin Nutr,* 2002 ; 75 : 540-549.
5. Hu Y, Block G, Norkus EP *et al.* Relations of glycemic index and glycemic load with plasma oxidative stress markers. *Am J Clin Nutr,* 2006 ; 84 : 70-76 ; quiz 266-267.
6. Schaumberg DA, Liu S, Seddon JM *et al.* Dietary glycemic load and risk of age-related cataract. *Am J Clin Nutr,* 2004 ; 80 : 489-495.
7. Chiu C, Morris MS, Rogers G *et al.* Carbohydrate intake and glycemic index in relation to the odds of early cortical and nuclear lens opacities. *Am J Clin Nutr,* 2005 ; 81 : 1411-1416.
8. Tan J, Wang JJ, Flood V *et al.* Carbohydrate nutrition, glycemic index, and the 10-y incidence of cataract. *Am J Clin Nutr,* 2007 ; 86 : 1502-1508.
9. Chiu C, Milton RC, Gensler G *et al.* Dietary carbohydrate intake and glycemic index in relation to cortical and nuclear lens opacities in the age-related eye disease study. *Am J Clin Nutr,* 2006 ; 83 : 1177-1184.
10. Tan AG, Mitchell P, Flood VM *et al.* Antioxidant nutrient intake and the long-term incidence of age-related cataract : the Blue Mountains eye study. *Am J Clin Nutr,* 2008 ; 87 : 1899-1905.
11. Christen WG, Liu S, Schaumberg DA *et al.* Fruit and vegetable intake and the risk of cataract in women. *Am J Clin Nutr,* 2005 ; 81 : 1417-1422.
12. Appleby PN, Allen NE, Key TJ. Diet, vegetarianism and cataract risk. *Am J Clin Nutr,* 2011 ; 93 : 1128-1135.
13. Schaumberg DA, Glynn RJ, Christen WG *et al.* Relations of body fat distribution and height with cataract in men. *Am J Clin Nutr,* 2000 ; 72 : 1495-1502.
14. Weintraub JM, Willett WC, Rosner B *et al.* A prospective study of the relationship between body mass index and cataract extraction among us women and men. *Int J Obes Relat Metab Disord,* 2002 ; 26 : 1588-1595.
15. Caulfield LE, West SK, Barron Y *et al.* Anthropometric status and cataract : the salisbury eye evaluation project. *Am J Clin Nutr,* 1999 ; 69 : 237-242.
16. Lu M, Taylor A, Chylack LTJ *et al.* Dietary fat intake and early age-related lens opacities. *Am J Clin Nutr,* 2005 ; 81 : 773-779.
17. Delcourt C, Dupuy A, Carriere I *et al.* Albumin and transthyretin as risk factors for cataract : the pola study. *Arch Ophthalmol,* 2005 ; 123 : 225-232.
18. Desmettre T, Rouland J, Lecerf J. Glaucome et nutrition. Rôle des facteurs nutritionnels au cours des hypertonies oculaires et du glaucome. *EMC (Elsevier SAS, Paris), Ophtalmologie,* 2005 ; 21-282-D-50.
19. Bron A. Micronutrition et glaucomes. *In :* Micronutrition et œil. Les nouvelles données en 2007. Bausch et Lomb (Edit), 2007 ; Montpellier : 151 p.
20. Wang SY, Singh K, Lin SC. The association between glaucoma prevalence and supplementation with the oxidants calcium and iron. *Invest Ophthalmol Vis Sci,* 2012 ; 53 : 725-731.
21. Kang JH, Pasquale LR, Willett WC *et al.* Dietary fat consumption and primary open-angle glaucoma. *Am J Clin Nutr,* 2004 ; 79 : 755-764.
22. Acar N, Berdeaux O, Juaneda P *et al.* Red blood cell plasmalogens and docosahexaenoic acid are independently reduced in primary open-angle glaucoma. *Exp Eye Res,* 2009 ; 89 : 840-853.
23. Desmettre T, Lecerf J. Anatomie, rôle du vitré, le DPV lié à l'âge. *Réalités Ophtalmologiques,* 2012 ; 195 : 14-18.

24. Simon E, Fourgeux C, Buteau B *et al.* Loss of rod sensitivity and gene expression in the retina of fructose-fed insulin-resistant unice. *Invest Ophtalmol Vis Sci,* 2012.
25. Millen AE, Klein R, Folsom AR *et al.* Relation between intake of vitamins C and E and risk of diabetic retinopathy in the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Clin Nutr,* 2004 ; 79 : 865-873.
26. Roberts R, Luan H, Berkowitz BA. Alpha-lipoic acid corrects late-phase supernormal retinal oxygenation response in experimental diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci,* 2006 ; 47 : 4077-4082.
27. Creuzot-Garcher C. Implication des facteurs nutritionnels au cours de la sécheresse oculaire. *In :* Micronutrition et œil en pratique : les bases. Tome 1, Bausch et Lomb (Edit), 2005 ; Montpellier : 221 p.
28. Miljanovic B, Trivedi KA, Dana MR *et al.* Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *Am J Clin Nutr,* 2005 ; 82 : 887-893.
29. 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.
30. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA *et al.* Further evaluation of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment : subgroup analyses. *Arch Ophthalmol,* 2004 ; 122 : 1306-1314.
31. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA *et al.* Clinical trial of docosahexaenoic acid in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A treatment. *Arch Ophthalmol,* 2004 ; 122 : 1297-1305.
32. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA *et al.* Ω-3 intake and visual acuity in patients with retinitis pigmentosa receiving vitamin A. *Arch Ophthalmol,* 2012 ; 130 : 707-711.

L'auteur a déclaré être membre du Groupe d'experts en micronutrition oculaire (GEMO).