

# Les acides gras polyinsaturés peuvent-ils jouer un rôle dans le glaucome ?

**RÉSUMÉ :** Peut-on modifier le cours d'une maladie ou bien son apparition en modifiant ses apports alimentaires ? La réponse est facilement oui si l'on considère le diabète de type II et l'obésité où les comportements alimentaires qualitatifs et quantitatifs augmentent la morbidité et la mortalité.

Dans la sphère oculaire et la dégénérescence maculaire liée à l'âge, plusieurs études ont rapporté qu'une consommation accrue d'acides gras polyinsaturés (AGPI) est bénéfique pour l'évolution de la maladie. Pour les glaucomes, la situation est moins claire. Nous tenterons ici de faire le point sur les données expérimentales et épidémiologiques entre AGPI et glaucomes.



→ A. BRON<sup>1,2</sup>, N. ACAR<sup>1</sup>,  
C. CREUZOT-GARCHER<sup>1,2</sup>,  
L. BRETILLON<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Equipe Œil et Nutrition, UMR6265  
CNRS 1324 INRA, Université de  
Bourgogne, CSGA, DIJON.

<sup>2</sup> Service d'Ophtalmologie,  
CHU, DIJON.

Pour faire jeune, évoquer les acides gras polyinsaturés (AGPI) et les lipides de façon plus générale, c'est se situer dans la "vibe", c'est surfer sur un des spots à la mode avec le côté positif et péjoratif que cela implique. En effet l'AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) dans son avis du 16 mars 2010 a revu à la hausse ses recommandations pour les ANC (apport nutritionnels conseillés) en lipides. La part des lipides totaux est passée de 33 % à 35 à 40 % et pour les AGPI, l'acide linoléique (oméga-6) constitue maintenant 4 % de l'apport énergétique total (10 % des lipides) et les oméga-3, 1 % de l'apport énergétique total (2,5 % des lipides), avec un doublement du DHA (acide docosaénoïque) et de l'EPA (acide eicosapentaénoïque) qui passent chacun de 125 mg à 250 mg par jour. Nous avons rapporté ici les liens entre micronutrition en général et glaucomes [1].

Nous focalisons aujourd'hui notre attention uniquement sur les AGPI et nous envisagerons dans cette brève revue un

rappel sur les AGPI, les données expérimentales chez l'animal et les rares études épidémiologiques.

## Les acides gras polyinsaturés (AGPI)

### 1. Rappels

Parmi les AGPI, les AGPI dits essentiels sont des constituants indispensables de notre organisme. Ils sont appelés indispensables en français et essentiels en anglais car ils ne peuvent pas être synthétisés chez l'Homme qui nécessite donc un apport exogène de ces substances. Ils sont insaturés car ils possèdent plusieurs doubles liaisons qui sont autant de capteurs d'électrons, ce qui leur confère des propriétés antioxydantes. Sources d'énergie et constituants des membranes cellulaires, les AGPI sont également précurseurs des AG polyinsaturés à longue chaîne et participent à la régulation des gènes.

Il existe deux grands types d'acides gras essentiels, les AGPI de type oméga-3

## REVUES GÉNÉRALES

### Micronutrition

et oméga-6 (**fig. 1**). Les AGPI de type oméga-6 proviennent de la viande et des graisses saturées comme l'huile de tournesol, ils sont absorbés sous forme d'acide linoléique (LA) et de l'acide alpha-linolénique (LNA), et participent, entre autres, au métabolisme des prostaglandines. Les AGPI de type oméga-3 proviennent de l'huile de colza, de noix ou noisette, et du poisson, ils sont absorbés sous forme d'acide alpha-linolénique (ALA) pour être transformés de manière prédominante en EPA (acide eicosapentaénoïque) puis DHA (acide docosaénoïque).

Bien que ces deux acides gras n'aient pas les mêmes effets, ils empruntent des voies enzymatiques communes, ce qui explique l'existence d'une compétition entre ces cascades (**fig. 1**). En pratique, favoriser la consommation de l'un de ces acides gras revient à pénaliser l'autre. Il convient, pour combiner leurs

effets bénéfiques, de restituer un régime adapté en donnant plus d'oméga-3 et moins d'oméga-6.

La richesse en lipides de la rétine est connue de longue date. Au même titre que le cerveau, la rétine neurale a développé une barrière physique et métabolique vis-à-vis de son environnement. Cette barrière a pour fonction de limiter l'entrée de molécules exogènes aux propriétés éventuellement délétères pour la rétine. Cela a cependant pour conséquence que la rétine neurale doit développer une certaine autosuffisance pour satisfaire ses besoins cellulaires et métaboliques. Le DHA (acide docosaénoïque, ou C22:6n-3) est un acide gras polyinsaturé (AGPI) majeur des structures nerveuses. Il est essentiellement localisé dans les membranes des segments externes des photorécepteurs, là où est initiée la transduction visuelle. Par sa nature hautement insaturée, il

augmenterait la fluidité des membranes le contenant et faciliterait l'activation de la rhodopsine, responsable de l'initiation de la transduction visuelle [2].

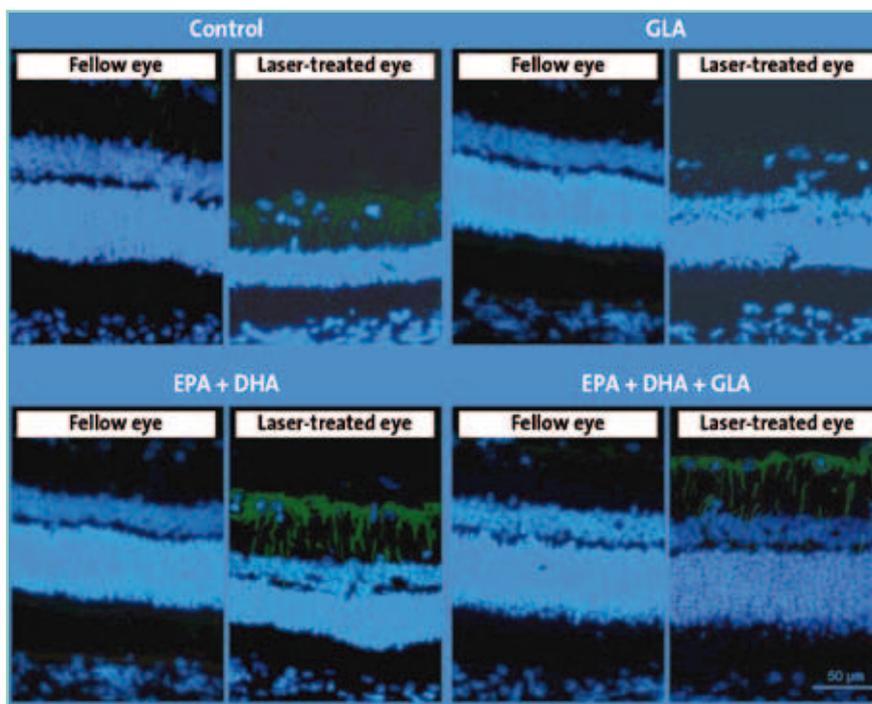
Notre organisme dispose de tout l'arsenal enzymatique nécessaire à la synthèse du DHA à partir de son précurseur alimentaire l'acide  $\alpha$ -linoléique. Cependant, les études de supplémentation alimentaire en acide  $\alpha$ -linoléique chez l'Homme ont montré notre faible capacité à réaliser effectivement et significativement cette bioconversion. Au contraire, un apport alimentaire en huile de poisson, riche en DHA, permet d'augmenter ses teneurs circulantes et son stockage dans le tissu adipeux.

#### 2. Quelques implications cliniques des AGPI

Au départ, l'effet bénéfique des AGPI oméga-3 a été retrouvé en cardiologie. Dans une étude qui a analysé et suivi des patients victimes d'infarctus du myocarde, un régime enrichi en oméga-3, en DHA et en EPA, a permis de diminuer le risque relatif de mort subite, de mortalité cardiovasculaire et de mortalité globale [3].

Au niveau oculaire, Seddon *et al.* a étudié l'association entre la DMLA et la consommation de différentes graisses; une consommation importante d'oméga-3, et faible en oméga-6, permettrait de diminuer le risque relatif de développer une DMLA [4]. Dans la *Blue Mountain Eye Study*, Smith retrouve un effet protecteur des oméga-3 contre les formes tardives de DMLA [5]. Une méta analyse a fait les synthèses de ces travaux sur oméga-3 et DMLA; en gros la consommation d'oméga-3 qui peut être illustrée par le fait de manger du poisson deux fois par semaine réduit le risque de DMLA de l'ordre d'un tiers [6]. Cependant, cette revue souligne qu'une évidence formelle fait encore défaut.

Enfin, les pathologies de la surface oculaire semblent également pouvoir bénéf-



**FIG. 1:** Coupes de rétine de rats traités par différents régimes d'acides gras polyinsaturés [8]. Seul le régime associant EPA DHA et GLA permet une sauvegarde de l'architecture rétinienne de l'œil soumis au glaucome expérimental (photo de droite sur chaque binôme) par rapport à l'œil témoin (photo de gauche de chaque binôme). De plus l'activation gliale (coloration verte) est nettement atténuée dans ce groupe par rapport au groupe contrôlé.

ficier de la micronutrition car, compte tenu du rôle de ces acides gras dans la voie des prostaglandines, leur rôle anti-inflammatoire pourrait être à l'origine de ces effets [7].

## Les données expérimentales

### 1. AGPI et PIO

Une équipe australienne a étudié la PIO chez des rats Sprague-Dawley dont les mères avaient un régime déficient en oméga-3 en les comparant à un lot de rat supplémenté en DHA [8]. A 40 semaines de vie, la PIO était abaissée dans le groupe supplémenté, alors qu'elle était augmentée chez les rats déficients de 6 % avec une différence de 23 % entre les deux groupes. De plus, les auteurs ont pu mettre en évidence une augmentation de la facilité de l'écoulement de l'humeur aqueuse et un taux de DHA au niveau du corps ciliaire plus de trois fois supérieur dans le groupe non déficient en oméga-3.

### 2. AGPI et inflammation

Comme un certain nombre de maladies neurodégénératives, les glaucomes ont probablement un fond inflammatoire qui permet l'apparition ou la progression de la maladie. Nous nous sommes intéressés à la modulation de cette inflammation gliale par les AGPI.

- Dans un premier temps, nous avons voulu savoir si l'augmentation de différents AGPI dans l'alimentation des rats entraînait une augmentation de la concentration de ces AGPI dans la rétine. Nous avons noté une augmentation significative du niveau d'incorporation de l'EPA et du DHA dans ce tissu chez les animaux qui ont reçu ces acides gras dans leur alimentation, quoique l'incorporation de l'EPA reste plus limitée [9]. Cette incorporation s'accompagne d'une diminution de la concentration principalement d'acide arachidonique. Le sta-

tut sanguin en DHA et EPA apparaît bien corrélé avec celui des tissus étudiés. La biodisponibilité rétinienne de ces AGPI est donc bonne chez le rat quand ils sont donnés oralement pendant 3 mois.

- Nous avons ensuite étudié la modification des prostaglandines dans la rétine des rats après les avoir nourris avec différents AGPI [10]. Seul le régime qui apporte du GLA (acide gamma linoléique) modifie le métabolisme des eicosanoïdes cibles en augmentant simultanément la teneur rétinienne en PGE1 et en PGE2.

- Ensuite, grâce à un modèle d'hypertonie oculaire aiguë (photocoagulation au laser des veines épisclérales) et en employant les mêmes régimes expérimentaux des études précédentes et un protocole expérimental assez similaire, nous avons étudié les concentrations en prostaglandines mais également l'expression génique des interleukines (IL-1bêta, IL-6, et TNF) [11]. De plus, nous avons apprécié l'activation gliale par un de ses marqueurs classique la GFAP (*Glial Fibrillary Acidic Protein*). Les principaux résultats mettent bien en évidence que l'apport alimentaire en AGPI oméga 6 et/ou oméga-3 diminue systématiquement l'élévation du taux de GFAP induit par l'hypertonie oculaire, ce qui permet de mettre en avant le rôle protecteur de ces AGPI dans le processus de stress rétinien lié à l'activation gliale. En revanche, il n'y a aucune incidence sur la morphologie rétinienne ni sur l'expression des cytokines et les teneurs rétinienne en prostaglandines.

- Dans une autre étude conduite à plus long terme pendant 3 mois après le début du glaucome expérimental, les animaux ont reçu les différents régimes alimentaires pendant une durée de 6 mois [12]. La PIO, la survie des cellules ganglionnaires et l'électrorétigramme ont été suivis en plus des paramètres de stress et de morphologie. Si l'apport alimentaire en AGPI oméga-6 et oméga-3 permet de

limiter l'expression de la GFAP et les atteintes de la morphologie rétinienne liées aux effets à long terme de l'hypertonie oculaire (**fig. 1**), il ne protège pas la rétine dans la perte de sa fonction visuelle et des cellules ganglionnaires. Par ailleurs, aucun effet sur la PIO n'a été observé. Les propriétés potentiellement bénéfiques des AGPI sont uniquement constatées lors de la double supplémentation en AGPI oméga-3 et oméga-6.

## Les données épidémiologiques

Deux études (*Nurses'Health Study* et *Health Professionals Follow-Up Study*) ont suivi de façon prospective sur une période de 10 ans l'incidence de plusieurs maladies oculaires dont le GPAO chez des infirmières et chez des professionnels de santé [13]. Le nombre de sujets inclus (76 199 et 40 306 respectivement) est impressionnant. L'apport nutritionnel et particulièrement lipidique a été évalué par des questionnaires renseignant sur les portions et la qualité des aliments consommés (*Frequency Food Questionnaires* ou FFQ). Les sujets devaient déclarer eux même l'apparition d'un glaucome et ce diagnostic a été confirmé par leur médecin traitant dans 61 % des cas pour les hommes et 70 % des cas pour les femmes. Après de multiples exclusions, pour dossiers incomplets notamment, il restait 173 hommes et 301 femmes pour lesquels le glaucome et l'enquête alimentaire étaient correctement documentés.

Dans une analyse multivariée, l'apport lipidique total, les graisses animales, les graisses végétales ou le cholestérol ne sont pas des facteurs de risque pour l'apparition d'un glaucome, non plus que pour les acides gras mono- ou polyinsaturés. En fait, c'est le rapport oméga-6/oméga-3 qui est associé au risque de GPAO et plus particulièrement pour le GPAO à pression élevée. Les résultats de cette étude supportent donc l'hypothèse selon laquelle un plus

## REVUES GÉNÉRALES

### Micronutrition

#### POINTS FORTS

- ➔ Les apports nutritionnels conseillés pour les acides gras polyinsaturés et les lipides en général ont été revus à la hausse dans les nouvelles recommandations nationales.
- ➔ Chez le rat carencé en AGPI de la famille oméga-3, la pression intraoculaire est plus élevée.
- ➔ Chez le rat nourri par un régime enrichi en oméga-3 et oméga-6, l'activation de la glie observée lors d'un modèle expérimental de glaucome est diminuée, ce qui présente un aspect bénéfique sur le versant inflammatoire des glaucomes.
- ➔ Les études épidémiologiques chez l'Homme sur glaucome et AGPI n'existent pas encore ; le monde du glaucome est en attente de son AREDS !

grand apport d'acides gras oméga-6 permet une synthèse accrue des prostaglandines endogènes de type 2, l'acide arachidonique, AGPI oméga-6 de référence constituant le substrat pour la synthèse des prostaglandines de type 2. Si nous utilisons en thérapeutique des analogues des prostaglandines pour faire baisser la PIO, le rôle régulateur des prostaglandines endogènes sur la PIO a été évoqué, mais demeure controversé. Dans la même étude, pour les glaucomes à pression normale (GPN), l'augmentation des oméga-3 par rapport aux oméga-6 est bénéfique avec une diminution du risque de présenter un glaucome de l'ordre de 18 % ; c'est peut-être un indice pour considérer l'aspect protecteur des oméga 3 dans ces glaucomes où le facteur pressionnel n'est pas au premier plan. Leur rôle anti-inflammatoire et antioxydant pourrait alors expliquer ce résultat.

#### Conclusion

S'intéresser à l'apport des AGPI dans les glaucomes constitue un aspect passionnant de curiosité et de recherche. Néanmoins, pour la pratique courante, la baisse de la pression intraoculaire demeure ce qu'en tant que cliniciens

l'on sait faire de mieux pour protéger à long terme la structure et la fonction de nos patients.

Il n'y a pas plus d'évidence clinique pour les AGPI et les glaucomes que pour d'autres substances qui ont montré un intérêt potentiel chez l'animal ; l'éventail est large qui va du curcuma au thé vert en passant par le ginkgo biloba ou bien d'autres lipides que les AGPI. Il faut demeurer vigilant quand un marchand tente de vendre son produit à des praticiens qui traitent des êtres humains.

L'extrapolation des données précliniques à la clinique demeure toujours hasardeuse et pour ce qui concerne les glaucomes, nous sommes toujours en attente d'une vaste étude du style de l'AREDS pour la DMLA qui étudierait le rôle de certains nutriments et particulièrement les AGPI.

#### Bibliographie

1. BRON A, ACAR N, BRETILLON L *et al.* Existe-t-il une place pour la micronutrition dans les glaucomes ? *Realites Ophthalmologiques*, 2009 ; 165 : 36-39.
2. GROSSFIELD A, FELLER SE, PITMAN MC. A role for direct interactions in the modulation of rhodopsin by omega-3 polyunsaturated lipids. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006 ; 103 : 4888-4893.

3. VON SCHACKY C. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2007 ; 10 : 129-135.
4. SEDDON JM, ROSNER B, SPERDUTO RD *et al.* Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 2001 ; 119 : 1191-1199.
5. SMITH W, MITCHELL P, LEEDER SR. Dietary fat and fish intake and age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol*, 2000 ; 118 : 401-404.
6. CHONG EW, KREIS AJ, WONG TY *et al.* Dietary omega-3 fatty acid and fish intake in the primary prevention of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Arch Ophthalmol*, 2008 ; 126 : 826-833.
7. CREUZOT C, PASSEMARD M, VIAU S *et al.* Amélioration de la symptomatologie chez des patients atteints de sécheresse oculaire et traités oralement par des acides gras polyinsaturés. *J Fr Ophthalmol*, 2006 ; 29 : 868-873.
8. NGUYEN CTO, BUI BV, SINCLAIR AJ, VINGRYS AJ. Dietary omega 3 fatty acids decrease intraocular pressure with age by increasing aqueous outflow. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007 ; 48 : 756-765.
9. SCHNEBELEN C, VIAU S, GREGOIRE S *et al.* Nutrition for the eye: different susceptibility of the retina and the lacrimal gland to dietary omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acid incorporation. *Ophthalmic Res*, 2009 ; 41 : 216-224.
10. SCHNEBELEN C, GREGOIRE S, PASQUIS B *et al.* Dietary n-3 and n-6 PUFA enhance DHA incorporation in retinal phospholipids without affecting PGE (1) and PGE (2) levels. *Lipids*, 2009 ; 44 : 465-470.
11. SCHNEBELEN C, FOURGEUX C, PASQUIS B *et al.* Polyunsaturated fatty acid supplementation reduces retinal stress at early stage of retinal injury in rats independently of prostaglandins synthesis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010 soumis.
12. SCHNEBELEN C, PASQUIS B, SALINAS-NAVARRO M *et al.* A dietary combination of omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids is more efficient than single supplementations in the prevention of retinal damage induced by elevation of intraocular pressure in rats. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2009 ; 247 : 1191-1204.
13. KANG JH, PASQUALE LR, WILLETT WC *et al.* Dietary fat consumption and primary open-angle glaucoma. *Am J Clin Nutr*, 2004 ; 79 : 755-764.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.