

AREDS : au-delà du rapport 8

RÉSUMÉ : L'étude AREDS constitue un élément unique et incontournable sur la micronutrition en ophtalmologie. La taille importante de l'échantillon de population étudié, le caractère multicentrique de l'étude et le caractère rigoureux des analyses multiples font la qualité de cette étude.

Il est habituel de citer le rapport 8, proche d'un essai thérapeutique qui a validé une formulation permettant la prévention de l'évolution de la DMLA. Les autres rapports constituent cependant d'excellentes études de cohorte qui ont apporté de nombreuses informations sur la compréhension de la MLA de la DMLA et de la cataracte.

L'analyse des principaux rapports de l'AREDS permet de reprendre ici les notions établies sur les antioxydants, le pigment maculaire et sur l'intérêt des acides gras oméga 3.



→ T. DESMETTRE¹, J.M. LECERF²

¹ Centre d'Imagerie et Laser,
LAMBERSART.

² Service de Nutrition,
Institut Pasteur, LILLE.

Le rapport 8 de l'étude AREDS (*Age Related Eye Disease Study*) publié en 2001 a totalement modifié la notion de traitement médical de la DMLA, en illustrant le rôle du stress oxydatif au cours de la maladie. Les résultats présentés dans ce rapport représentent un argument pour l'utilisation de doses importantes de micronutriments aux stades précoces de la maladie [1]. L'importance des doses de micronutriments, bien au-delà des apports alimentaires, et la perspective d'un effet thérapeutique ont illustré un concept qui était nouveau en ophtalmologie au début des années 2000, celui d'alicament.

L'originalité et l'importance de cette étude AREDS sont telles qu'elle a ouvert la voie à d'autres études validant progressivement l'intérêt des apports en lutéine et zéaxanthine pour renforcer le pigment maculaire et en acides gras polyinsaturés à longue chaîne de la famille des oméga 3 pour prévenir l'évolution de la DMLA. Une étude AREDS II est actuellement en cours pour compléter et affiner les résultats de la première étude.

Au début des années 1990, les bases scientifiques concernant la micronutrition et la DMLA n'étaient pas aussi favo-

rables qu'actuellement. De nombreuses études pilotes et même plusieurs essais cliniques randomisés avaient évalué l'effet d'une supplémentation associant des vitamines antioxydantes et des minéraux. Leurs résultats restaient mitigés. A cette époque, l'absence de preuve d'efficacité des compléments en vitamines contrastait avec la proportion élevée des adultes prenant régulièrement une supplémentation (plus de 50 % en Amérique du Nord) et avec l'importance des dépenses liées à ces compléments (de l'ordre de 12 milliards d'euros par an).

La conception de l'étude et les premiers rapports

Le contraste entre la généralisation de la prise de compléments alimentaires aux USA et ses bases empiriques a incité le *National Eye Institute* à promouvoir et soutenir la réalisation de l'étude AREDS à une grande échelle et dans des conditions rigoureuses. La participation de 11 sites aux Etats-Unis a permis l'inclusion d'un grand échantillon de population. Le design et les objectifs de l'AREDS sont repris dans le rapport 1 de l'étude publié en 1999 (*fig. 1*) [2].

L'AREDS comporte donc une étude randomisée multicentrique avec témoins réalisée dans les conditions d'un essai clinique

Rapport 1 de l'AREDS

Le design de l'AREDS

The Age-Related Eye Disease Study (AREDS) : design and implication. *Control Clin Trials* 1999.

Méthode

4 757 sujets entre 55 et 80 ans inclus entre novembre 1992 et janvier 1998
Onze centres participants.

Mesures de l'acuité visuelle, Photographies du fond d'œil,
Photographies en biomicroscopie, Questionnaires alimentaires

Buts de l'étude

Améliorer la compréhension de la DMLA, de la cataracte, élaborer des hypothèses sur l'étiologie de ces deux pathologies.

L'étude comporte aussi l'évaluation d'une formulation multivitaminique, principalement parce que l'usage de compléments micronutritionnels est important aux USA alors qu'aucune étude d'intervention n'a apporté de preuve de leur intérêt.

FIG. 1 : Rapport 1 de l'AREDS.

| | AJR | ANC homme | ANC femme | AREDS |
|-----------------|-----|-----------|-----------|--------------|
| Vitamine C (mg) | 60 | 110 | 110 | 500 |
| Vitamine E (mg) | 10 | 12 | 12 | 268 (400 UI) |
| β-carotène (mg) | 4,8 | 2,1 | 2,1 | 15 |
| Zinc (mg) | 15 | 1,2 | 10 | 80 |
| Cu (2,5 mg) | 2,5 | 2,0 | 1,5 | 2 |

TABLEAU 1 : Apports journaliers recommandés (AJR), apports nutritionnels conseillés (ANC) et doses de l'étude AREDS.

Rapport 3 de l'AREDS

Facteurs de risques associés à la DMLA

Risk factors associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2000.

Méthode

4 519 sujets entre 60 et 80 ans inclus dans l'AREDS

Stade 1 : pas d'anomalie

Stade 2 : drusen intermédiaires, petits drusen extensifs ou anomalies pigmentaires

Stade 3 : drusen intermédiaires extensifs, grands drusen

Stade 4 : atrophie géographique

Stade 5 : néovascularisation choroïdienne

Résultats

Toutes les lésions sont en rapport avec l'âge.

L'hypertension artérielle et le tabagisme sont confirmés comme facteurs de risque des drusen intermédiaires, des grands drusen et des néovaisseaux choroïdiens, de même que l'hypermétropie, le sexe féminin, le phénotype caucasien, l'augmentation de l'indice de masse corporelle et un moindre nombre d'années d'étude. Ces facteurs avaient déjà été observés dans d'autres études.

L'usage d'anti-acides chez les sujets du stade 4 ou l'usage de diurétiques thiazidiques, des antécédents d'arthrite chez les sujets du stade 3 requièrent la confirmation d'autres études.

FIG. 2 : Rapport 3 de l'AREDS.

de phase III de médicament. Ces patients étaient répartis en 4 catégories suivant l'importance des lésions du fond d'œil en rapport avec la maculopathie liée à l'âge (MLA) ou la DMLA. Cette répartition est précisée dans le rapport 3 de l'étude. On note que les doses de vitamine C, vitamine E et de zinc de la formulation évaluée AREDS dépassaient largement la plupart des apports journaliers recommandés (**tableau 1**).

Le rapport 3 a par ailleurs confirmé ou montré certains facteurs de risques de la DMLA (**fig. 2**) [3].

Le rapport 8 : rôle du stress oxydatif et intérêt d'une supplémentation

Les deux principaux critères de jugement de l'étude étaient la progression de la maladie (survenue d'une complication ou d'une évolution) et l'acuité visuelle (mesurée une fois par an) (**fig. 3**). Dans le groupe 3 bénéficiant à la fois des vitamines antioxydantes et du zinc, une diminution de 25 % de la progression de la DMLA et une diminution de 19 % du risque de perte d'acuité visuelle ont été montrées chez les patients supplémentés par rapport aux patients du groupe placebo [1]. Les bénéficiaires de la supplémentation sont les sujets présentant des drusen de taille intermédiaire ou des grands drusen (stade 3), ou une DMLA avancée au niveau du "premier œil" (stade 4 ou 5).

Rapport 8 de l'AREDS

Première étude d'intervention ayant montré l'efficacité d'une formulation de vitamines anti-oxydantes à hautes doses et de zinc pour prévenir l'évolution de la DMLA

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. *Arch Ophthalmol* 2001.

Durée de la supplémentation : 5 ans.

Méthode

3 640 sujets entre 55 et 80 ans inclus dans l'AREDS ont été répartis en 4 groupes bénéficiant

(1) de vitamines anti-oxydantes (Vit C : 500 mg/J, Vit E : 400 UI/J, β-carotène 15 mg/J)

(2) de zinc (80 mg) et de cuivre (2 mg)

(3) des anti-oxydants auxquels on a ajouté le zinc et le cuivre

(4) d'un placebo

Résultats

Un résultat significatif a été observé pour le groupe anti-oxydants + zinc.

Une diminution de 25 % de la progression de la DMLA (passage d'un stade 3 vers un stade 4) et une diminution de 19 % du risque de perte d'acuité visuelle ont été montrées chez les patients supplémentés par rapport aux patients du groupe placebo.

Conclusion

Les auteurs recommandent la formulation dite AREDS chez les patients de stade 3 et de stade 4 lorsqu'un seul œil est atteint.

FIG. 3 : Rapport 8 de l'AREDS.

Lorsque l'AREDS a débuté, les notions concernant les pigments maculaires étaient récentes et aucun supplément en lutéine et zéaxanthine n'était disponible. Certains auteurs ont fait remarquer que le cocktail vitaminique utilisé ne comportait ni lutéine (L), ni zéaxanthine (Z) [4, 5]. La supplémentation en β -carotène du cocktail a même probablement diminué l'absorption intestinale de L et Z, expliquant la diminution observée des taux sériques de L et Z dans les groupes traités [6].

Le choix du β -carotène en tant que caroténoïde provitamine A possédant des propriétés antioxydantes n'a pas été justifié dans l'étude. Cette molécule n'est pas retrouvée à haute concentration dans la rétine. Le rôle de cette molécule protectrice du stress oxydatif maculaire n'est pas définitivement établi. Par ailleurs, les effets secondaires potentiels chez les fumeurs ou les anciens fumeurs ont incité les laboratoires à leur proposer des cocktails vitaminiques dépourvus de β -carotène [7-11]. Aux Etats-Unis, il n'y a pas d'apport journalier recommandé pour le β -carotène, mais la dose de 15 mg/j du cocktail vitaminique dépasse les apports habituels et le *Food and Nutrition Board* a récemment recommandé des apports de 3 à 6 mg/j.

Les rapports 11, 13 et 16 : analyses complémentaires

Après la publication du rapport 8, l'analyse des données des sujets a été poursuivie. Le rapport 11 publié en 2003 visait à quantifier le bénéfice apporté par la formulation AREDS à l'échelle de la population américaine (fig. 4) [12], montrant la

Rapport 11 de l'AREDS

MLA, DMLA : quantifier le gain apporté par la formule AREDS
Potential public health impact of Age-Related Eye Disease Study results. Arch Ophthalmol 2003.

Méthode

Sur la base des résultats publiés dans le Rapport 8 et sur la base de notions de démographie américaine, l'étude évalue le nombre de patients qui bénéficieraient réellement d'un sursis ou d'une prévention des complications de la DMLA.

Résultats

On estime actuellement à 8 millions la population de plus de 55 ans aux Etats-Unis qui présente des lésions de stade 3 ou de stade 4 de la DMLA. En l'absence de traitement, les auteurs calculent que 1,3 million de ces sujets vont développer une forme plus évoluée de la maladie au cours des 5 ans à venir. D'après les résultats publiés dans le rapport 8 de l'étude, l'utilisation d'une formulation AREDS permettrait à plus de 300 000 de ces sujets (IC à 95 % [158 000-487 000]) d'éviter la progression vers un stade plus avancé de la maladie.

FIG. 4 : Rapport 11 de l'AREDS.

possibilité d'éviter le passage à une forme sévère chez 300 000 personnes.

Le rapport 13 analysait les relations entre l'importance des lésions maculaires et l'importance de la cataracte (reflétant l'état de stress oxydatif de l'organisme) et la mortalité des sujets (fig. 5) [13]. Les stades évolués de DMLA étaient associés à un risque de surmortalité d'origine cardiovasculaire.

Publié en 2006, le rapport 16 analysait les relations entre les fonctions cognitives et la baisse d'acuité visuelle liée à la DMLA [14], montrant une certaine association peut-être expliquée par un défaut de stimulation (fig. 6).

Rapport 13 de l'AREDS

DMLA, cataracte et surmortalité

Associations of mortality with ocular disorders and an intervention of high-dose antioxidants and zinc in the Age-Related Eye Disease Study. Arch Ophthalmol 2004.

Méthode

Les auteurs évaluent la relation entre l'importance des lésions maculaires, l'importance de la cataracte et la mortalité, toutes causes confondues.

Résultats

Parmi les 4 753 sujets inclus dans l'étude, 534 (soit 11 %) sont décédés au cours des 6,5 années du suivi.

Les stades évolués de la DMLA étaient associés à un risque plus élevé de mortalité pour cause cardiovasculaire. Les patients ayant une baisse de l'acuité visuelle avaient également un risque plus élevé de mortalité, toutes causes confondues.

La présence d'une cataracte nucléaire et la notion de chirurgie de la cataracte étaient aussi associées à une mortalité plus élevée, qu'il s'agisse de mortalité toutes causes confondues ou d'une mortalité par cancer.

Dans l'étude, les patients recevant du zinc avaient un taux de mortalité moindre sans explication patente.

FIG. 5 : Rapport 13 de l'AREDS.

Rapport 16 de l'AREDS

DMLA et fonctions supérieures

Cognitive impairment in the Age-Related Eye Disease Study. Arch Ophthalmol 2006.

Les auteurs évaluent la relation entre les fonctions cognitives et la présence d'une baisse de l'acuité visuelle liée à la DMLA.

Méthode

2 946 participants de l'étude ont bénéficié de tests 6 neuropsychiques permettant le calcul d'un score MMMS (Modified Mini-Mental State).

Résultats

Le score des patients diminuait avec l'augmentation des lésions maculaires et la baisse d'acuité visuelle.

Après ajustement en fonction de différents facteurs (âge, sexe, race, niveau d'éducation, tabagisme, diabète, dépression, hypertension) une acuité visuelle inférieure à 20/40 était associée à un score MMMS inférieur à 80 par rapport aux patients dont l'acuité était supérieure à 20/40 (OR à 2,88 et IC à 95 % [1,75-4,76]).

FIG. 6 : Rapport 16 de l'AREDS.

Risque évolutif de la MLA : les rapports 17 et 18 de l'AREDS

L'échelle présentée dans le rapport 17 de l'étude a l'intérêt d'une précision avec 9 stades de sévérité (**fig. 7**) [15]. Cette échelle semble surtout adaptée à la réalisation d'études sur la DMLA. En effet, sa complexité ne la rend pas commode à utiliser au quotidien.

Au contraire, l'échelle présentée dans le rapport 18 est facile à mémoriser pour le praticien. Elle permet de quantifier le risque évolutif de la MLA en fonction de l'aspect du fond d'œil. L'échelle est donc utilisable au quotidien quel que soit l'équipement de l'ophtalmologiste (**fig. 8**) [16].

Rapport 17 de l'AREDS

Echelle pour quantifier le risque évolutif de la MLA et de la DMLA
The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 2005.

Méthode

Les auteurs proposent une échelle basée sur la simple observation des lésions du fond d'œil pour évaluer le risque de progression de la MLA ou de la DMLA. L'échelle est basée sur une quantification des drusen en 6 stades et une quantification des migrations pigmentaires en 5 stades. Elle comporte 9 stades de sévérité.

Résultats

Le risque de progression de la maladie à 5 ans varie de moins de 1 % pour le 1^{er} stade jusqu'à 50 % pour le 9^e stade. L'étude de 335 yeux a permis de valider la reproductibilité de l'échelle avec un agrément pour 87 % des yeux.

FIG. 7 : Rapport 17 de l'AREDS.

Rapport 18 de l'AREDS

Echelle simplifiée pour quantifier le risque évolutif de la maladie
The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 2005.

Méthode

Les auteurs proposent une échelle simplifiée dérivée de l'étude décrite dans le rapport 17. Cette échelle simplifiée comporte 5 stades (0 à 4). La présence de drusen ou de migration pigmentaire sur l'un des deux yeux représente un facteur. Les facteurs sont ajoutés pour le calcul d'un score corrélé au risque de développer une forme avancée de la DMLA (néovaisseaux ou atrophie étendue à la zone centrale) sur au moins un œil dans les 5 ans à venir.

Résultats

Le risque de progression de la maladie à 5 ans est décrit comme suit :

- 0 facteur : risque à 5 ans : 0,5 %
- 1 facteur : risque à 5 ans : 3 %
- 2 facteurs : risque à 5 ans : 12 %
- 3 facteurs : risque à 5 ans : 25 %
- 4 facteurs : risque à 5 ans : 50 %

FIG. 8 : Rapport 18 de l'AREDS.

Rapport 19 de l'AREDS

Facteurs de risque des formes avancées de la DMLA

Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS). Ophthalmology 2005.

Méthode

Les auteurs ont repris les données de l'étude pour 788 sujets présentant une forme avancée de DMLA sur un seul œil et 2506 sujets présentant des lésions précoces bilatérales. Les facteurs de risque environnementaux et constitutionnels de développer une forme évoluée (néovascularisation ou atrophie géographique) ont été évalués au cours des 6,3 années du suivi.

Résultats

Chez les 2506 sujets présentant des lésions précoces aux deux yeux, deux facteurs de risque de néovascularisation sont mis en évidence : le tabagisme supérieur à 10 paquets-années (OR à 1,55 et IC à 95 % [1,15-2,09]) et le phénotype caucasien (OR à 6,77 et IC à 95 % [1,24-36,9]). Quatre facteurs de risque d'atrophie géographique sont mis en évidence : moindre nombre d'années d'étude (OR à 1,75 et IC à 95 % [1,10-2,78]), indice de masse corporelle élevé (OR à 1,93 et IC à 95 % [1,25-2,65]), tabagisme supérieur à 10 paquets-années (OR à 1,82 et IC à 95 % [1,25-2,65]), Utilisation d'anti-acides (OR à 0,29 et IC à 95 % [0,09-2,91]).

Chez les 788 patients présentant une lésion du premier œil, l'incidence d'une néovascularisation du second œil était favorisée par un diabète (OR à 1,88 et IC à 95 % [1,07-3,31]). La survenue d'une atrophie géographique était favorisée par l'utilisation d'anti-inflammatoires (OR à 0,22 et IC à 95 % [0,085-0,59]).

FIG. 9 : Rapport 19 de l'AREDS.

Enfin, le rapport 19 poursuit le travail du rapport 3 en montrant les facteurs de risque des formes évoluées de la DMLA (**fig. 9**) [17].

Pigment maculaire : le rapport 22

Pendant la première moitié des années 2000, le contexte s'est progressivement modifié autour de l'étude AREDS avec notamment la mise en évidence de l'intérêt de la lutéine et de la zéaxanthine.

En effet, une vingtaine de caroténoïdes sont mesurables dans le sérum mais seulement trois de ces molécules, la lutéine, la zéaxanthine et dans une moindre mesure la méso-zéaxanthine sont présentes dans la rétine avec une concentration maculaire importante [18]. Ces caroténoïdes de la famille des xanthophylles sont ainsi les principaux éléments du pigment maculaire [19]. Les propriétés de ces molécules confèrent au pigment maculaire un rôle physique de filtration de la composante bleue de la lumière solaire et un rôle biochimique antioxydant local [20-23].

De nombreuses études ont tenté d'évaluer le rôle du pigment maculaire vis-à-vis de la DMLA. En particulier, l'étude LAST publiée en 2004 a établi une de base pour proposer des sup-

Rapport 22 de l'AREDS

Vers un rôle protecteur de la lutéine et de la zéaxanthine pour toutes les formes de la DMLA

The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study. Arch Ophthalmol 2007.

Méthode

Pour 4 519 sujets de l'étude, âgés entre 60 et 80 ans au moment de leur inclusion, le système de classement en 4 stades de sévérité de la DMLA basé sur des photographies couleur stéréoscopiques a été utilisé comme pour les autres rapports de l'étude AREDS. Les apports nutritionnels ont été évalués à l'aide d'un questionnaire semi-quantitatif lors de l'inclusion.

Résultats

Les apports en lutéine et zéaxanthine ont été inversement corrélés aux formes néovasculaires de DMLA (OR à 0,65 et IC à 95 % (CI) [0,45-0,93]), à la forme atrophique de la maladie (OR à 0,45 et IC à 95 % [0,24-0,86]) et également aux formes de DMLA comportant des drusen de grande taille ou de taille intermédiaire (OR à 0,73 et IC à 95 % [0,56-0,96]). Ces données ont été ajustées aux apports énergétiques totaux. Les autres micronutriments n'ont pas été corrélés de façon indépendante à la DMLA.

FIG. 10: Rapport 22 de l'AREDS.

plémentations en lutéine aux patients présentant une forme atrophique de DMLA [24].

Dans ce rapport 22 de l'étude AREDS publié en 2007, les auteurs ont analysé la relation entre les caroténoïdes de l'alimentation, les apports en vitamines A, C et E et les différentes formes de DMLA (fig. 10) [25].

Il est intéressant de remarquer que si l'étude LAST concernant les formes atrophiques de DMLA, ce rapport 22 de l'étude AREDS pourrait ouvrir les perspectives d'un effet protecteur

des apports en lutéine et zéaxanthine étendu à toutes les formes de la maladie.

Lipides : rapports 20, 23 et 30 de l'AREDS

Un autre aspect de la modification du contexte autour de l'AREDS concerne les lipides et en particulier les acides gras polyinsaturés de la famille des oméga 3.

L'acide alpha-linolénique (oméga 3) et l'acide linoléique (oméga 6) sont deux acides gras essentiels. Leurs métabolites ont des propriétés différentes et il existe un effet de compétition pour les enzymes qui sont communes à leurs métabolismes respectifs. Cette compétition peut expliquer la diminution de l'effet protecteur des oméga 3 lorsque les apports en oméga 6 augmentent (fig. 11).

Par ailleurs, le faible taux de conversion de l'acide alpha linoléique en EPA et DHA fait l'intérêt des apports de ces deux composants sous forme de compléments ou par le biais des huiles de poissons.

On peut rappeler ici que l'acide oléique présent dans l'huile d'olive est mono-insaturé avec la double liaison en position oméga 9.

Les rapports 20, 23 et 30 de l'AREDS représentent des études de cohorte. De façon schématique, les auteurs montrent que les apports élevés en oméga 3 sont associés à moins de formes sévères de la DMLA. Cet effet protecteur dimi-

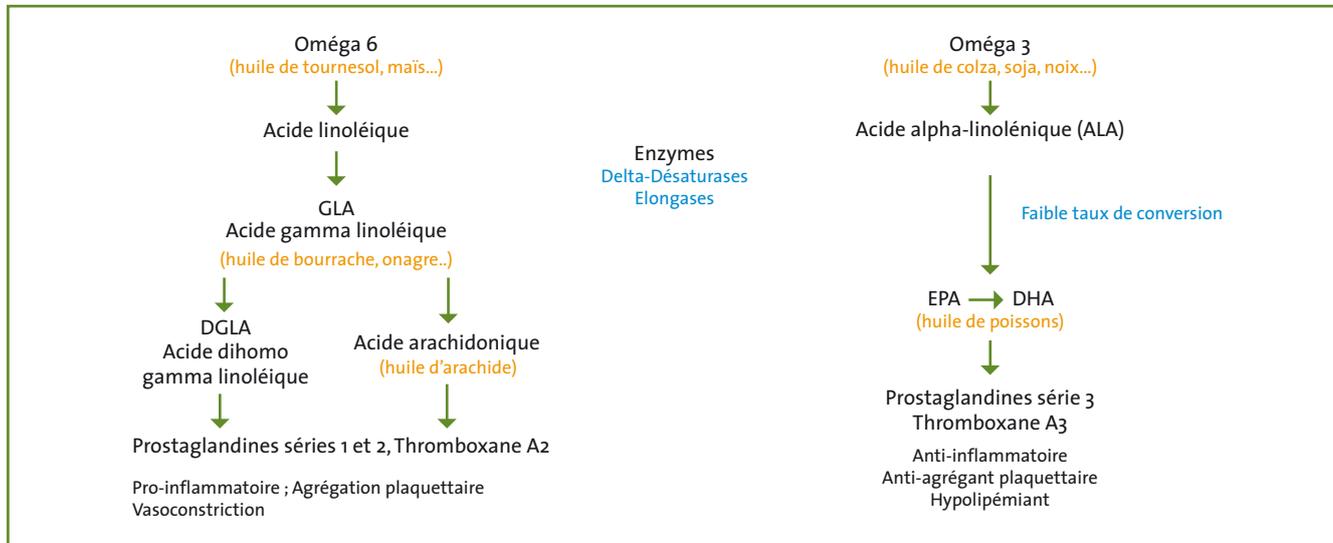


FIG. 11: Oméga 3 et oméga 6.

Rapport 20 de l'AREDS

Apports alimentaires lipidiques et prévalence de la DMLA

The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control study. Arch Ophthalmol 2007.

Méthode

Les auteurs ont repris les données des questionnaires alimentaires remplis par les 4 519 sujets de l'étude au moment de leur inclusion. Les données de ces questionnaires ont été comparées avec la répartition des patients suivant les 4 stades de sévérité de la DMLA.

Résultats

La comparaison du plus haut et du plus bas quintile montrait que l'apport total d'acides gras oméga 3 était associé à moins de formes néovasculaires de la DMLA (OR à 0,61 et IC à 95 % [0,41 à 0,90]), de même que pour les apports en DHA (OR à 0,54 et IC à 95 % [0,36 à 0,80]). Ce résultat a été obtenu après un ajustement statistique aux apports énergétiques.

Une plus forte consommation de poisson était également associée à moins de formes néovasculaires de la DMLA (OR à 0,61 et IC à 95 % [0,37 à 1,00]). A l'inverse, la consommation d'acide arachidonique était associée à davantage de formes néovasculaires de la DMLA (OR à 1,54 et IC à 95 % [1,04 à 2,29]).

FIG. 12 : Rapport 20 de l'AREDS.

Rapport 23 de l'AREDS

Oméga 3 et risque de progression des drusen vers une atrophie géographique

The relationship of dietary omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake with incident age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 2008.

Méthode

Les auteurs ont repris les données des questionnaires alimentaires remplis par les sujets de l'étude présentant des drusen séreux bilatéraux (stade 3) au moment de leur inclusion. Les données de ces questionnaires ont été comparées à l'évolution des lésions.

Résultats

Les auteurs ont observé un moindre risque de progression des drusen vers une atrophie géographique chez les patients rapportants des apports élevés en EPA (OR à 0,44 et IC à 95 % [0,23 à 0,87]) et en EPA + DHA (OR à 0,45 et IC à 95 % [0,23 à 0,90]).

FIG. 13 : Rapport 23 de l'AREDS.

nue cependant lorsque les apports en oméga 6 augmentent (fig. 12 à 14) [25-27].

DMLA et chirurgie de la cataracte : rapports 25 et 27 de l'AREDS

La DMLA et la cataracte partagent de nombreux facteurs de risque tels que l'âge et le stress oxydatif. Elles coexistent souvent chez des patients âgés. Pour ces raisons, les relations éventuelles des deux affections restent difficiles à évaluer.

L'éventualité d'un rôle aggravant de la chirurgie de la cataracte sur le développement de la DMLA fait l'objet de débats depuis

Rapport 30 de l'AREDS

Apports en oméga 3 et incidence de l'atrophie géographique et des néovaisseaux choroïdiens

ω3 Long-chain polyunsaturated fatty acid intake and 12-y incidence of neovascular age-related macular degeneration and central geographic atrophy. Am J Nutr 2009.

Méthode

1837 sujets inclus dans l'étude AREDS avec un risque modéré à élevé de DMLA

Questionnaires alimentaires

Photographies du fond d'œil



Comparaison après 12 ans

Résultats

Les sujets ayant les apports en oméga 3 les plus élevés (en moyenne 0,11 % des apports énergétiques) ont une réduction de 30 % du risque de développer une atrophie géographique (OR à 0,65 et à IC à 95 % [0,45-0,92] $p \leq 0,02$) et des néovaisseaux choroïdiens (OR à 0,68 et IC à 95 % [0,49-0,94] $p \leq 0,02$).

FIG. 14 : Rapport 30 de l'AREDS.

plusieurs années. Le type d'implant à utiliser ou les indications de la chirurgie chez les patients présentant des formes précoces de la DMLA ont été discutés. De nombreuses études souvent rétrospectives ou post-mortem sur des séries de faible effectif ont été publiées avec des résultats finalement discordants.

La méthodologie rigoureuse de l'étude AREDS fait l'intérêt de ces deux publications qui montrent l'absence de majoration du risque de complication de la DMLA après chirurgie de la cataracte (fig. 15) [28].

Rapport 25 de l'AREDS

Chirurgie de la cataracte et risque d'évolution de la DMLA

Risk of advanced age-related macular degeneration after cataract surgery in the Age-Related Eye Disease Study. Ophthalmology 2009.

Méthode

Les 4 577 participants (8 050 yeux) de l'étude AREDS ont été évalués à l'aide de photographies stéréoscopiques annuelles du fond d'œil. Pour ceux ayant bénéficié d'une chirurgie de la cataracte, le suivi a été rapproché avec une visite tous les 6 mois. Les auteurs ont ainsi documenté le développement éventuel d'une forme avancée de DMLA, soit vers une forme néovasculaire (NVC) soit vers une forme atrophique (AG et AGC [atrophie impliquant la zone centrale]). Ces auteurs ont utilisé un modèle statistique d'évaluation du risque relatif (risques proportionnels de Cox avec co-variables dépendantes du temps) pour évaluer séparément les risques de développement de néovascularisation et d'atrophie.

Résultats

Les risques relatifs restent non significatifs avec pour les yeux droits les valeurs suivantes : 1,20 (IC à 95 % [0,82-1,75]) pour les NVC et 0,80 (IC à 95 % [0,61-1,06]) pour l'AG, et 0,87 (IC à 95 % [0,64-1,18]) pour les AGC. Des résultats similaires ont été obtenus pour les yeux gauches.

Pour les participants ayant une DMLA avancée au niveau d'un premier œil (stade 4), les taux de risque pour les yeux adelphe ont été 1,08 (IC à 95 % [0,65-1,72]) pour les NVC et 0,98 (IC à 95 % [0,64-1,49]) pour les atrophies avec atteinte centrale.

FIG. 15 : Rapport 25 de l'AREDS.

Rapport 27 de l'AREDS

Evolution de l'acuité visuelle des patients atteints de DMLA et opérés de la cataracte

Visual acuity outcomes after cataract surgery in patients with age-related macular degeneration. Ophthalmology 2009.

Méthode

Pour 1939 patients de l'étude opérés de la cataracte, un suivi rapproché avec une visite tous les 6 mois a été réalisé, comportant un examen ophtalmologique et des photographies du fond d'œil.

Résultats

Après ajustement pour l'âge, le sexe, le type et la sévérité de la cataracte, la variation moyenne de l'acuité visuelle après la chirurgie de la cataracte a été la suivante :

- les yeux sans MLA ont gagné 8,4 lettres d'acuité visuelle ($p < 0,0001$),
 - les yeux avec une forme minimale de MLA (stade 2) ont gagné 6,1 lettres ($p < 0,0001$),
 - les yeux avec une forme modérée (stade 3) ont gagné 3,9 lettres ($p < 0,0001$),
 - et les yeux avec forme avancée de DMLA ont gagné 1,9 lettre ($p = 0,04$).
- Le gain d'acuité obtenu après chirurgie a été maintenu en moyenne pendant 1,4 an.

FIG. 16 : Rapport 27 de l'AREDS.

On peut noter que les patients de l'étude ont tous été opérés avant l'avènement des implants jaunes. L'éventuel rôle protecteur des implants filtrant la lumière bleue semble donc plus difficilement pertinent au vu des résultats de cette étude.

Les auteurs du rapport 27 concluent que les patients ont bénéficié de la chirurgie de la cataracte à des degrés variables, attendus en fonction des lésions maculaires. Le résultat obtenu était maintenu au moins pendant 18 mois (fig. 16) [29].

Evolution des DEP drusénoïdes : rapport 28 de l'AREDS

Les DEP drusénoïdes sont formés par la coalescence progressive de drusen séreux (fig. 17). Classiquement, ils évoluent soit

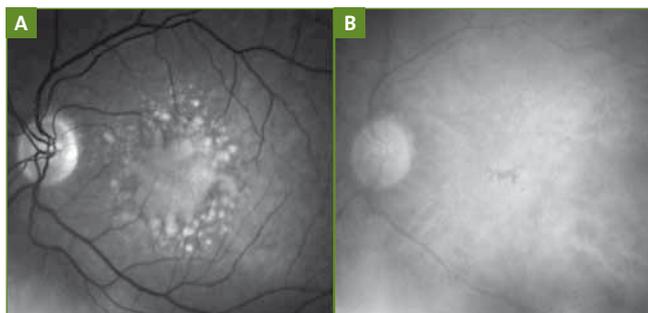


FIG. 17 : DEP drusénoïde. Cliché anérythre montrant la coalescence des drusen séreux encore individualisés à la partie périphérique de la lésion (A). Cliché rouge chez le même patient montrant les migrations pigmentaires (B).

Rapport 28 de l'AREDS

Histoire naturelle des DEP drusénoïdes

Natural history of drusenoid pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. Ophthalmology 2010.

Méthode

Parmi les 4757 sujets de l'étude, un DEP drusénoïde a été observé pour 311 yeux (chez 255 patients). Pour certains patients, les auteurs disposent en outre d'un suivi de quelques années antérieur à l'inclusion dans l'AREDS. Ces patients ont été suivis de la même manière que les autres. Les photographies du fond d'œil et l'analyse de la courbe d'acuité visuelle permettent d'évaluer l'histoire naturelle de ce type de lésion. La durée médiane de suivi a été de 8 ans après le diagnostic initial du DEP drusénoïde.

Résultats

Parmi les yeux qui n'avaient pas de forme avancée de DMLA lors du diagnostic (282 yeux), 119 (42 %) ont évolué vers une lésion avancée : (19 % vers une atrophie géographique avec atteinte centrale, 23 % vers une néovascularisation). Les 163 yeux restants (68 %) ont évolué progressivement vers une calcification des drusen et des altérations pigmentaires de la macula.

L'acuité visuelle a diminué avec, à 5 ans chez 40 % des patients, une baisse d'acuité d'au moins 15 lettres.

FIG. 18 : Rapport 28 de l'AREDS.

vers une néovascularisation, soit vers une atrophie progressive de l'épithélium pigmentaire sous-jacent avec une résorption lente des drusen.

L'effectif important de l'AREDS et les conditions strictes du suivi permettent de mieux préciser les conditions d'évolution de ces lésions, 19 % vers une atrophie et 23 % vers une néovascularisation, et les aspects fonctionnels qui sont associés, 40 % des patients perdant au moins 15 lettres (fig. 18) [30].

Conclusion

Comme toutes les études, l'AREDS a pu faire l'objet de critiques sur sa conception. Le choix des doses de micronutriments et le choix d'inclure le β -carotène dans la formulation correspondent aux principales remarques négatives. L'évolution des connaissances sur les caroténoïdes du pigment maculaire favorise une critique facile a posteriori. On peut ici souligner l'importance et la qualité du travail fourni par l'AREDS, la taille importante de l'échantillon de population étudié, le caractère multicentrique de l'étude et le caractère rigoureux des analyses multiples. Le rapport 8 est proche d'un essai thérapeutique. Il semble que la définition de certains sous-groupes n'ait été réalisée qu'a posteriori, ce qui diminue la pertinence de l'évaluation statistique. Ainsi, malgré la qualité de l'étude et sa conception, la formulation AREDS ne s'est pas tout à fait hissée au statut d'un médicament. La formulation a cependant été validée avec le succès qu'on connaît pour la prévention de l'évolution de la DMLA et pour l'industrie pharmaceutique.

POINTS FORTS

- ➔ Risque évolutif de la MLA : les rapports 17 et 18 de l'AREDS montrent la possibilité de quantifier le risque de progression de la MLA vers une DMLA avérée en repérant au fond d'œil la présence de drusen séreux et/ou de migration pigmentaire.
- ➔ Antioxydants : le rapport 8 a montré que dans le groupe des sujets bénéficiant à la fois des vitamines antioxydantes et du zinc, on observait une diminution de 25 % de la progression de la DMLA et une diminution de 19 % du risque de perte d'acuité visuelle par rapport aux patients du groupe placebo. Les bénéficiaires de la supplémentation sont les sujets présentant des drusen de taille intermédiaire ou des grands drusen (stade 3), ou une DMLA avancée au niveau du "premier œil" (stade 4 ou 5).
- ➔ Pigment maculaire : le rapport 22 de l'étude AREDS montre que les apports nutritionnels en lutéine et zéaxanthine sont inversement corrélés aux formes néovasculaires de DMLA, à la forme atrophique de la maladie et également aux formes de MLA comportant des drusen de grande taille ou de taille intermédiaire. Ces données ont été ajustées aux apports énergétiques totaux.
- ➔ Acides gras polyinsaturés oméga 3 : les rapports 20, 23 et 30 de l'AREDS montrent que les sujets ayant les apports en oméga 3 les plus élevés (en moyenne 0,11 % des apports énergétiques) ont une réduction de 30 % du risque de développer une atrophie géographique et des néovaisseaux choroïdiens. Cet effet protecteur diminue lorsque les apports en acide arachidonique (oméga 6) augmentent.
- ➔ DMLA et chirurgie de la cataracte : les rapports 25 et 27 de l'AREDS montrent que le risque de complication de la DMLA après chirurgie de la cataracte n'est pas significatif.

Les autres rapports constituent d'excellentes études de cohorte qui ont apporté de nombreuses informations sur la compréhension de la MLA, de la DMLA et de la cataracte. C'est d'ailleurs ce qu'avaient annoncé les concepteurs de l'étude dans le premier rapport. Peu d'études parviennent de cette façon à rejoindre les objectifs prévus.

Plus de dix ans après la publication du premier rapport de l'AREDS, de nombreuses questions restent posées. Il est évident que l'AREDS II dont les résultats ne seront pas disponibles avant 2013 apportera de nombreux éléments de réponses... mais aussi d'autres interrogations.

Bibliographie

1. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS Report N° 8. *Arch Ophthalmol*, 2001 ; 119 : 1417-1436.
2. The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): design implications. AREDS Report N° 1. *Control Clin Trials*, 1999 ; 20 : 573-600.
3. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: AREDS Report N° 3. *Ophthalmology*, 2000 ; 107 : 2224-2232.
4. DELCOURT C. Le rôle du stress oxydant dans les pathologies liées à l'âge. *Age et Nutrition*, 2002 ; 13 : 44-50.
5. HAMMOND BR JR, JOHNSON MA *et al.* The age-related eye disease study (AREDS). *Nutr Rev*, 2002 ; 60 : 283-288.
6. VAN DEN BERG H. Carotenoid interactions. *Nutr Rev*, 1999 ; 57 : 1-10.
7. VIRTAMO J, PIETINEN P, HUTTUNEN JK *et al.* Incidence of cancer and mortality following alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation : a postintervention follow-up. *JAMA*, 2003 ; 290 : 476-485.
8. Should ex-smokers avoid beta-carotene? *Johns Hopkins Med Lett Health After 50*, 2003 ; 15 : 8.
9. PAOLINI M, ABDEL-RAHMAN SZ, SAPONE A *et al.* Beta-carotene: a cancer chemopreventive agent or a co-carcinogen? *Mutat Res*, 2003 ; 543 : 195-200.
10. OMENN GS, GOODMAN GE, THORNQUIST MD *et al.* Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *J Natl Cancer Inst*, 1996 ; 88 : 1550-1559.
11. OMENN GS, GOODMAN GE, THORNQUIST MD *et al.* Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 1996 ; 334 : 1150-1155.
12. BRESSLER NM, BRESSLER SB, CONGDON NG *et al.* Potential public health impact of Age-Related Eye Disease Study results: AREDS report no. 11. *Arch Ophthalmol*, 2003 ; 121 : 1621-1624.
13. CLEMONS TE, KURINIJ N, SPERDUTO RD *et al.* Associations of mortality with ocular disorders and an intervention of high-dose antioxidants and zinc in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS Report N° 13. *Arch Ophthalmol*, 2004 ; 122 : 716-726.
14. CLEMONS TE, RANKIN MW, McBEE WL *et al.* Cognitive impairment in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS Report N° 16. *Arch Ophthalmol*, 2006 ; 124 : 537-543.
15. DAVIS MD, GANGNON RE, LEE LY *et al.* The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report N° 17. *Arch Ophthalmol*, 2005 ; 123 : 1484-1498.
16. FERRIS FL, DAVIS MD, CLEMONS TE *et al.* A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol*, 2005 ; 123 : 1570-1574.
17. CLEMONS TE, MILTON RC, KLEIN R *et al.* Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study : AREDS Report N° 19. *Ophthalmology*, 2005 ; 112 : 533-539.

18. BONE R, LANDRUM J, MAYNE S *et al.* Macular Pigment in Donor Eyes with and without AMD: A Case-Control Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001; 42: 235-240.
19. BEATTY S, KOH H, PHIL M *et al.* The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*, 2000; 45: 115-134.
20. HAMMOND BR, WOOTEN BR, SNODDERLY DM *et al.* Preservation of visual sensitivity of older subjects: association with macular pigment density. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998; 39: 397-406.
21. HAMMOND BR JR, JOHNSON EJ, RUSSELL RM *et al.* Dietary modification of human macular pigment density. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1997; 38: 1795-1801.
22. SNODDERLY DM, AURAN JD, DELORI FC *et al.* The macular pigment. II. Spatial distribution in primate retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1984; 25: 674-685.
23. SNODDERLY DM, BROWN PK, DELORI FC *et al.* The macular pigment. I. Absorbance spectra, localization, and discrimination from other yellow pigments in primate retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1984; 25: 660-673.
24. RICHER S, STILES W, STATKUTE L *et al.* Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). *Optometry*, 2004; 75: 216-230.
25. SANGIOVANNI JP, CHEW EY, CLEMONS TE *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.
26. SANGIOVANNI JP, AGRON E, MELETH AD *et al.* {omega}-3 Long-chain polyunsaturated fatty acid intake and 12-y incidence of neovascular age-related macular degeneration and central geographic atrophy: AREDS Report N° 30, a prospective cohort study from the Age-Related Eye Disease Study. *Am J Clin Nutr*, 2009; 90: 1601-1607.
27. SANGIOVANNI JP, CHEW EY, AGRON E *et al.* The relationship of dietary omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake with incident age-related macular degeneration: AREDS Report N° 23. *Arch Ophthalmol*, 2008; 126: 1274-1279.
28. CHEW EY, SPERDUTO RD, MILTON RC *et al.* Risk of advanced age-related macular degeneration after cataract surgery in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS Report N° 25. *Ophthalmology*, 2009; 116: 297-303.
29. FOROOGHIAN F, AGRON E, CLEMONS TE *et al.* Visual acuity outcomes after cataract surgery in patients with age-related macular degeneration: AREDS Report N° 27. *Ophthalmology*, 2009; 116: 2093-2100.
30. CUKRAS C, AGRON E, KLEIN ML *et al.* Natural history of drusenoid pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration: AREDS Report N° 28. *Ophthalmology*, 2010; 117: 489-499

L'auteur a déclaré faire partie du groupe GEMO (Groupe d'experts en micronutrition oculaire) qui est soutenu par le laboratoire Bausch & Lomb, et avoir participé en 2010 et 2011 à des conférences organisées par des laboratoires impliqués en micronutrition (Horus Pharma, Théa, Bausch & Lomb, Leurquin...).