Oméga-3 et prévention de la DMLA : effet Hawthorne

SOUJED EH, DELCOURT C, QUERQUES G *et al.* Oral Docosahexaenoic Acid in the Prevention of Exudative Age-Related Macular Degeneration: The Nutritional AMD Treatment 2 Study. *Ophthalmology*, 2013 Feb 7 [Epub ahead of print].

Parmi les acides gras polyinsaturés à longue chaîne, ceux dont la dernière double liaison est en 3^e position par rapport au groupement méthyle terminal, la famille des oméga-3, auraient un rôle protecteur vis-à-vis de la DMLA [1]. Il s'agit principalement de l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et de l'acide docosahexaénoïque (DHA).

L'analyse rétrospective des données relatives aux patients de l'étude AREDS apportait déjà quelques éléments de preuve concernant l'effet bénéfique des oméga-3. Le rapport 20 de l'AREDS montre par exemple que l'apport total d'acides gras oméga-3 est associé à moins de formes néovasculaires de la DMLA, de même que pour les apports en DHA [2]. Une plus forte consommation de poisson était également associée à moins de formes néovasculaires de la DMLA. Dans le rapport 23, les auteurs montrent un moindre risque de progression des drusen vers une atrophie géographique chez les patients rapportant des apports élevés en EPA et en EPA + DHA [3]. Enfin, dans le rapport 30, les sujets ayant les apports en oméga-3 les plus élevés (en moyenne 0,11 % des apports énergétiques) avaient une réduction de 30 % du risque de développer une atrophie géographique et des néovaisseaux choroïdiens [4]. En dehors de l'AREDS, d'autres études plus récentes telles que la *Blue Mountain Study* [5], l'étude ALIENOR [6] ou l'étude *Women's Health Study* [7] ont aussi montré une diminution du risque de DMLA chez les hauts consommateurs d'EPA et de DHA.

L'étude NAT 2 menée par l'équipe de Créteil est la première étude prospective avec tirage au sort montrant l'intérêt des oméga-3, en l'occurrence du DHA, pour diminuer le risque de néovascularisation choroïdienne chez des patients présentant une DMLA évoluée au niveau du premier œil.

Deux cent soixante-trois patients entre 55 ans et 85 ans avec une maculopathie liée à l'âge sur un œil, une acuité visuelle minimale de 4/10° et une forme évoluée de DMLA avec néovaisseaux sur l'autre œil ont été suivis pendant 3 ans (*fig. 1*) [8]. Un tirage au sort permettait initialement de répartir les patients dans un groupe traité (840 mg de DHA et 270 mg d'EPA/jour) ou un groupe placebo (capsules d'huile d'olive). Le critère de jugement principal était le délai de survenue de néovaisseaux choroïdiens (NVC) dans l'œil étudié. Les critères secondaires de l'étude comportaient les variations d'acuité visuelle, la progression des drusen et les variations des taux de DHA et

d'EPA au niveau de la membrane des hématies (ce dernier paramètre constitue un témoin objectif du métabolisme des oméga-3 ingérés).

Le délai de survenue et l'incidence des NVC dans les yeux étudiés ne se sont pas révélés significativement différents entre le groupe traité et le groupe placebo. Cependant, les auteurs observent que dans le groupe traité, les taux d'oméga-3 ont considérablement augmenté dans les membranes des hématies et que de façon inattendue, le même phénomène s'est produit, à moindre échelle dans le groupe placebo, ce qui suggère une augmentation des apports en DHA et EPA dans le groupe placebo. Dans le groupe traité, l'analyse statistique du sous-groupe tertile ayant le taux le plus élevé d'oméga-3 dans la membrane des hématies montre que ces patients avaient un risque plus faible de développer des néovaisseaux choroïdiens dans l'œil étudié (-68 % ; $p = 0,047$; Hazard ratio : 0,32 ; IC 95 % : 0,10-0,99) sur les 3 ans.

Ainsi, l'analyse du critère de jugement principal de l'étude ne démontre pas stricto sensu qu'une supplémentation en oméga-3 diminue le risque de développement d'une néovascularisation dans l'œil étudié. En revanche, l'analyse de sous-groupe chez les patients dont les membranes des hématies ont le taux le plus élevé d'oméga-3 suggère fortement un effet protecteur.

Comme le font remarquer les auteurs, il est très probable que, dans cette étude, l'augmentation du taux d'oméga-3 chez les patients du groupe placebo apporte aussi un effet protecteur et diminue ainsi la puissance statistique de l'étude. La modification du comportement des patients d'une étude est souvent appelée "effet Hawthorne". Cette notion correspond à la modification du comportement d'une population parce qu'elle est observée. C'est en voulant souligner l'impact de l'environnement sur la productivité dans une usine appartenant à Hawthorne Works dans l'Illinois, que des chercheurs américains ont pu identifier cet effet à la fin des années 1920. Tout comme l'effet placebo, l'effet Hawthorne répond à des facteurs complexes.

On retiendra bien sûr l'étude NAT 2 comme un élément majeur dans le faisceau d'argument qui précise progressivement l'intérêt des oméga-3, en particulier le DHA et l'EPA, pour la prévention de la progression de la DMLA vers une DMLA. Ces éléments devraient être confirmés dans les résultats de l'étude AREDS 2 publiés dans quelques mois. On peut rappeler qu'en France l'Afssa a considéré que les études réalisées permettaient de modifier les apports nutritionnels conseillés (ANC) et de recommander un apport de DHA + EPA de 500 mg par jour, tout en évitant l'excès d'acides gras oméga-6.

BRÈVES

Bibliographie

1. SEDDON JM, ROSNER B, SPERDUTO RD *et al.* Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 2001 ; 119 : 1191-1199.
2. SAN GIOVANNI 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 No. 20. *Arch Ophthalmol*, 2007 ; 125 : 671-679.
3. SAN GIOVANNI 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 no. 23. *Arch Ophthalmol*, 2008 ; 126 : 1274-1279.
4. 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 30, a prospective cohort study from the Age-Related Eye Disease Study. *Am J Clin Nutr*, 2009 ; 90 : 1601-1607.
5. TAN JS, WANG JJ, FLOOD V. Dietary fatty acids and the 10-year incidence of age-related macular degeneration : the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*, 2009 ; 127 : 656-665.
6. MERLE B, DELYFER MN, KOROBELNIK JF *et al.* Dietary omega-3 fatty acids and the risk for age-related maculopathy : the Alienor Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011 ; 52 : 6004-6011.
7. CHRISTEN WC, SCHAUMBERG DA, GLYNN RJ *et al.* Dietary omega-3 fatty acid and fish intake and incident age-related macular degeneration in women. *Arch Ophthalmol*, 2011 ; 129 : 921-929.
8. SOUJED EH, BENLIAN P, CHANU B *et al.* NAT1 : A Feasibility Study of Oral DHA Supplementation as a Nutritional AMD Treatment. *ARVO Meeting Abstracts*, 2003 ; 44 : 4994.