

Accumulation du pigment maculaire : le rôle des lipides

RÉSUMÉ : Un rôle du pigment maculaire dans la prévention de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est suspecté depuis une quinzaine d'années. Il est formé par deux caroténoïdes d'origine alimentaire : la lutéine (L) et la zéaxanthine (Z). Ces molécules étant liposolubles, leur transport est fortement intriqué à celui des lipides. Deux études ont suggéré que les acides gras oméga 3 pourraient favoriser l'accumulation rétinienne du pigment maculaire.

Nous avons confirmé cette hypothèse dans l'étude Pimavosa (Pigment Maculaire chez le Volontaire Sain), réalisée chez 110 volontaires sains, en montrant une corrélation de la densité du pigment maculaire avec les concentrations plasmatiques de lutéine, zéaxanthine et acides gras oméga 3. Ces résultats suggèrent que les acides gras oméga 3 pourraient agir en synergie avec la lutéine et la zéaxanthine pour l'accumulation du pigment maculaire, plaidant pour une supplémentation conjointe en lutéine, zéaxanthine et acides gras oméga 3, telle qu'elle est actuellement testée dans l'étude AREDS2.



→ C. DELCOURT

Inserm U897 "Épidémiologie et Biostatistiques",
Université Bordeaux-Segalen,
BORDEAUX.

Le pigment maculaire jouerait un rôle dans la prévention de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Ce pigment jaune, présent dans l'aire maculaire, a en effet différentes propriétés (filtration de la lumière bleue, rôle antioxydant et anti-inflammatoire local) qui pourraient contribuer à protéger la rétine. Il est formé par deux caroténoïdes d'origine alimentaire : la lutéine (L) et la zéaxanthine (Z).

Les principales sources alimentaires de lutéine et zéaxanthine sont les légumes verts (notamment les épinards), certains fruits et légumes jaune orangé (maïs, poivron jaune et orange, clémentine) ainsi que les œufs. Les études épidémiologiques ont montré que les personnes ayant une consommation élevée de lutéine et zéaxanthine, ou une concentration plasmatique élevée de ces composants, présentaient un risque diminué de DMLA [1, 2].

Pigment maculaire et métabolisme lipidique

Cependant, le métabolisme du pigment maculaire est complexe. Il existe à l'évidence des mécanismes particuliers, permettant d'accumuler de manière spécifique ces deux caroténoïdes à des concentrations très élevées dans la rétine (environ 3 000 à 10 000 fois la concentration des autres organes). Ainsi, des transporteurs rétiniens de la lutéine et de la zéaxanthine ont été identifiés ces dernières années [3]. Mais, ces transporteurs ne représentent qu'un maillon d'une chaîne métabolique complexe, allant de l'ingestion des aliments contenant de la lutéine et de la zéaxanthine, jusqu'à leur accumulation dans la rétine sous forme de pigment maculaire. Ces molécules étant liposolubles, leur transport est fortement intriqué à celui des lipides. Ainsi, dans un premier temps, L et Z sont absorbées dans l'intestin par les entérocytes. Elles sont ensuite inté-

REVUES GÉNÉRALES

DMLA

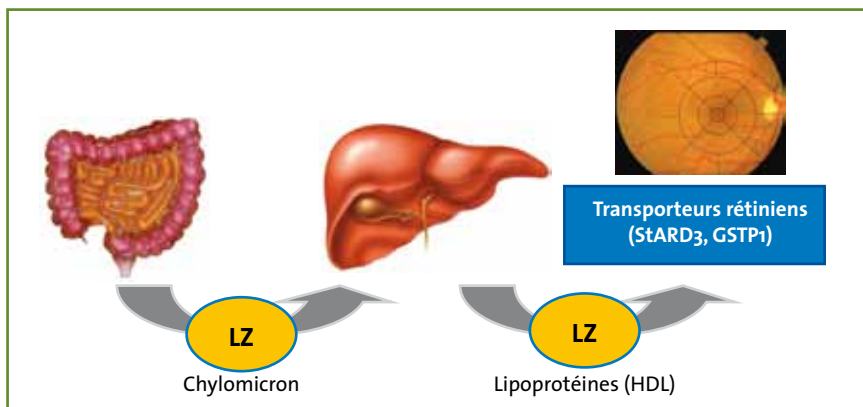


FIG. 1 : Représentation schématique de l'absorption et du transport de L et Z, depuis l'intestin jusqu'à la rétine.

grées aux chylomicrons, permettant leur transport jusqu'au foie, au travers du système lymphatique (**fig. 1**). Par la suite, elles sont liées aux lipoprotéines et transportées vers les différents organes par la circulation sanguine. À ce stade, leur transport est principalement assuré par les lipoprotéines de type "HDL" (*high density lipoprotein*).

Même s'il est bien démontré qu'un fort apport en L et Z, ou une supplémentation orale, permettent d'augmenter le pigment maculaire, de nombreux facteurs, notamment liés au métabolisme lipidique, pourraient affecter le transport de ces composés vers la rétine. Ainsi, il est bien connu qu'à apport égal en L et Z, la densité du pigment maculaire est plus faible chez les obèses [4]. Ceci est probablement dû à un effet de compétition entre le tissu adipeux et la rétine, les caroténoïdes étant préférentiellement stockés dans le tissu adipeux. Par ailleurs, une étude américaine a récemment mis en évidence une diminution de la densité du pigment maculaire chez les personnes portant certains polymorphismes d'enzymes et de transporteurs clés du métabolisme des HDL [5].

Quelques études ont également suggéré que les acides gras oméga 3 pourraient favoriser l'accumulation rétinienne du pigment maculaire. Les acides gras

oméga 3 comprennent un précurseur (acide alpha-linolénique-ALA) et trois dérivés à longue chaîne (acide docosahéxaénoïque [DHA], acide docosapentaénoïque [DPA] et acide eicosapentaénoïque [EPA]). Les oméga 3 à longue chaîne exercent un triple rôle structurel, fonctionnel et protecteur dans la rétine [6]. De nombreuses études épidémiologiques ont montré que les personnes ayant des apports alimentaires élevés en oméga 3, et particulièrement en oméga 3 à longue chaîne, présentaient un risque diminué de DMLA [7]. Nous avons confirmé ces observations dans l'étude française Aliénor, réalisée chez près de 1 000 personnes âgées d'origine bordelaise, au travers de questionnaires alimentaires [8], mais également de la concentration plasmatique en oméga 3, qui constitue une évaluation plus objective du statut en oméga 3 [9]. Outre leurs effets sur la structure des membranes cellulaires, la transduction du signal visuel, ainsi que leur rôle anti-inflammatoire, anti-apoptotique et anti-angiogénique, les oméga 3 pourraient également favoriser l'accumulation rétinienne de la lutéine et de la zéaxanthine, et ainsi augmenter la densité du pigment maculaire, ainsi que l'ont suggéré deux études américaines [10, 11]. C'est l'hypothèse que nous avons testée dans l'étude Pimavosa (Pigment Maculaire chez le Volontaire Sain).

L'étude Pimavosa

Cette étude observationnelle a été menée chez des volontaires sains issus du Sud-Ouest de la France et âgés de 20 à 60 ans [12]. Aucun traitement n'était administré. Le nombre attendu de volontaires sains était de 110 (55 âgés de 20 à 39 ans et 55 âgés de 40 à 60 ans). Cette étude était menée par le CHU de Bordeaux (investigateur principal : Marie-Noëlle Delyfer, co-investigateurs : Jean-François Korobelnik, Marie-Bénédicte Rougier). Elle a, en outre, reçu le soutien de l'Institut Carnot Lisa (Lipides pour l'Industrie et la Santé), pour un volet portant spécifiquement sur les associations entre pigment maculaire et statut plasmatique en oméga 3.

Pour chaque volontaire, la densité du pigment maculaire a été mesurée sur chaque œil à l'aide d'une méthode d'autofluorescence à deux longueurs d'onde. De plus, les volontaires ont rempli un questionnaire permettant d'évaluer leurs apports alimentaires en lutéine et zéaxanthine, et de décrire leur mode de vie et leurs antécédents médicaux. Un court examen clinique, comportant des mesures anthropométriques et de la tension artérielle, était également réalisé. Enfin, un prélèvement sanguin à jeun a été réalisé. Outre la mesure de la glycémie et des concentrations plasmatiques de triglycérides, cholestérol total et HDL, ce prélèvement a permis de mesurer la concentration plasmatique de la lutéine et de la zéaxanthine et le profil des acides gras des phospholipides du plasma.

La méthode de mesure utilisée permet d'estimer la densité moyenne du pigment maculaire à l'intérieur de cercles concentriques, placés au centre de la rétine (**fig. 2**). Comme attendu, dans notre étude, cette densité diminuait avec l'éloignement du centre, passant, chez les jeunes, de 0,57 DU dans les 0,5° centraux (cercle rouge sur la figure 2) à 0,15 DU dans les 6 degrés centraux (cercle vert sur la figure 2), l'essentiel du pigment maculaire étant présent dans

les 2 degrés centraux de la rétine (**voir graphique de la figure 2**). Dans l'étude Pimavosa, il n'existait pas de diminution du pigment maculaire avec l'âge, les valeurs étant similaires chez les sujets jeunes et d'âge moyen. Une légère tendance à l'augmentation avec l'âge était même observée, même si elle n'atteignait pas la signification statistique.

Comme attendu, la densité du pigment maculaire augmentait avec la concentration plasmatique de lutéine et zéaxanthine (**tableau 1**). Le coefficient de corrélation mesure le degré d'association de deux paramètres. Il vaut 1 lorsque les deux paramètres varient en même temps, et 0 lorsque les paramètres varient indépendamment l'un de l'autre. Les coefficients de corrélation entre pigment maculaire et lutéine et zéaxanthine plasmatiques variaient ainsi de 0,16 (pigment moyen dans les 0,5° centraux) à 0,36 (pigment moyen dans les 6° centraux).

Pigment maculaire et acides gras oméga 3

En accord avec notre hypothèse initiale, la densité du pigment maculaire augmentait également avec le statut en acides gras oméga 3 des phospholipides plasmatiques (**tableau 1**). Ainsi, la densité du pigment maculaire montrait une cor-

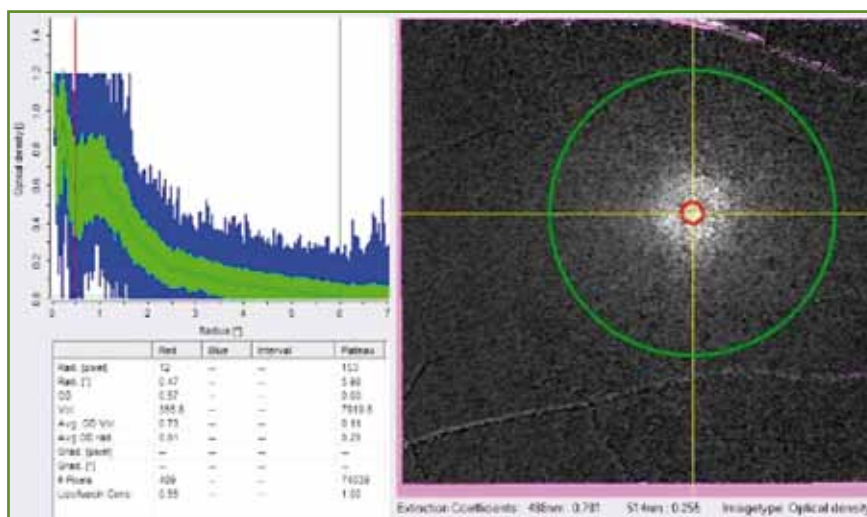


FIG. 2 : Mesure de la densité du pigment maculaire par la technique du HRA modifié. Le pigment apparaît comme une tâche lumineuse, dont la densité optique est déterminée en fonction de la position du cercle rouge, et représenté, en fonction de l'éloignement de centre, sur la courbe de gauche.

rélation d'environ 0,20 avec les oméga 3 totaux des phospholipides plasmatiques, quelle que soit l'excentricité. Parmi les différents oméga 3, nous n'observons aucune corrélation de l'acide alpha-linolénique avec le pigment maculaire ($r = 0,003$, $p = 0,97$). Parmi les oméga 3 à longue chaîne, le DPA était particulièrement fortement associé au pigment maculaire, avec des corrélations de l'ordre de 0,30, égalant ou dépassant les corrélations observées pour la lutéine et la zéaxanthine. L'EPA était, également, significativement associé au pigment maculaire,

avec des corrélations de l'ordre de 0,20, tandis que les corrélations avec le DHA n'atteignaient pas la signification statistique. Enfin, bien qu'étant associés à la densité rétinienne du pigment maculaire, aucun acide gras des phospholipides plasmatiques n'était significativement associé à la concentration plasmatique de lutéine ou de zéaxanthine.

Notre étude a donc permis de confirmer la corrélation de la densité du pigment maculaire avec les concentrations plasmatiques de lutéine et zéaxanthine. Bien qu'il existe des systèmes de transport actif de ces composés vers la rétine, la densité du pigment maculaire est donc à l'évidence dépendante du statut nutritionnel en ces composés. Il a par ailleurs été démontré qu'une augmentation des apports en lutéine et zéaxanthine (par modification des habitudes alimentaires ou utilisation de compléments alimentaires) permet d'augmenter la densité du pigment maculaire.

De plus, dans notre étude, la densité du pigment maculaire était significativement associée au statut plasmatique en oméga 3 et, en particulier, en oméga 3 à longue chaîne (notamment le DPA). Les

	DPM dans les 0.5°	DPM dans les 1°	DPM dans les 2°	DPM dans les 6°
Lutéine + Zéaxanthine	0.16 (0.1)	0.26 (0.01)	0.33 (0.001)	0.36 (0.0005)
Lutéine	0.16 (0.1)	0.25 (0.01)	0.32 (0.001)	0.35 (0.0006)
Zéaxanthine	0.15 (0.1)	0.24 (0.02)	0.29 (0.005)	0.30 (0.003)
Acides gras oméga 3 Totaux	0.19 (0.04)	0.21 (0.03)	0.20 (0.04)	0.22 (0.02)
ALA	0.0035 (0.97)	-0.0011 (0.99)	-0.00074 (0.99)	0.0016 (0.98)
Oméga 3 à longue chaîne Totaux	0.20 (0.04)	0.22 (0.02)	0.20 (0.04)	0.22 (0.02)
EPA	0.18 (0.06)	0.21 (0.04)	0.20 (0.04)	0.21 (0.03)
DPA	0.33 (0.0006)	0.32 (0.0007)	0.30 (0.002)	0.31 (0.001)
DHA	0.13 (0.18)	0.14 (0.16)	0.12 (0.23)	0.14 (0.14)

TABLEAU 1 : Corrélation de la densité du pigment maculaire (DPM) avec les concentrations plasmatiques de lutéine, zéaxanthine et acides gras oméga 3 (coefficient de corrélation [p]).

REVUES GÉNÉRALES

DMLA

POINTS FORTS

- ➞ Le pigment maculaire est constitué de deux caroténoïdes d'origine alimentaire : la lutéine et la zéaxanthine.
- ➞ Le métabolisme des caroténoïdes, qui sont des molécules liposolubles, est fortement intriqué à celui des lipides.
- ➞ L'étude Pimavosa montre que la densité du pigment maculaire est corrélée non seulement aux concentrations plasmatiques de lutéine et zéaxanthine, mais également à la concentration plasmatique en acides gras oméga 3.
- ➞ Ces résultats suggèrent que les acides gras oméga 3 pourraient agir en synergie avec la lutéine et la zéaxanthine dans l'accumulation du pigment maculaire.

mécanismes sous-jacents à cette association restent encore à élucider, et pourraient faire intervenir une modulation du transport gastro-intestinal de la lutéine et de la zéaxanthine, de leur intégration au sein des lipoprotéines, ou de leur accumulation très sélective dans la zone maculaire de la rétine. Nous pensons que la première hypothèse aurait impliqué une corrélation entre les statuts plasmatiques en oméga 3 et en lutéine et zéaxanthine, ce qui n'était pas le cas dans notre étude. Les deux autres hypothèses semblent possibles, puisque la supplémentation en oméga 3 a des effets bien connus sur la distribution et la composition des lipoprotéines, et qu'il est possible que les oméga 3 aient des effets sur les transporteurs rétinien de la lutéine et de la zéaxanthine [13].

Le rôle spécifique du DPA, qui apparaît plus fortement associé au pigment maculaire que le DHA et l'EPA, reste à confirmer et à élucider. Alors que le DHA est un acide gras majeur de la rétine, où il exerce des fonctions structurelles, fonctionnelles et protectrices [6], le DPA est le deuxième oméga 3 majeur de la rétine, tandis que l'EPA est peu concentré. De plus, le DPA semble être le précurseur des acides gras à très longue chaîne, dont la synthèse n'existe, chez les mammifères, que dans certains organes (cerveau, rétine, testicules, thymus). Le rôle exact de ces acides gras à très longue chaîne

est mal connu, mais une mutation dans l'une des enzymes de cette voie de synthèse (gène ELOVL4) est à l'origine de la maladie de Stargardt, une maladie maculaire touchant des sujets jeunes [14]. Une diminution du DHA, du DPA et de certains acides gras à très longue chaîne a également été rapportée dans la rétine de personnes atteintes de DMLA [15].

Conclusion

Notre étude suggère que les acides gras oméga 3 pourraient agir en synergie avec la lutéine et la zéaxanthine pour l'accumulation du pigment maculaire. Ceci pourrait représenter un nouvel effet bénéfique des acides gras oméga 3 pour la santé oculaire et représenter un argument de plus pour une supplémentation conjointe en lutéine, zéaxanthine et acides gras oméga 3, telle qu'elle est actuellement testée dans l'étude AREDS2.

Bibliographie

1. MA L, DOU HL, WU YQ *et al.* Lutein and zeaxanthin intake and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*, 2012;107:350-359.
2. DELCOURT C, CARRIÈRE I, DELAGE M *et al.* Plasma lutein and zeaxanthin and other carotenoids as modifiable risk factors for age-related maculopathy and cataract: the POLA Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006;47:2329-2335.

3. LI B, VACHALI P, FREDERICK JM *et al.* Identification of StARD3 as a lutein-binding protein in the macula of the primate retina. *Biochemistry*, 2011;50:2541-2549.
4. HAMMOND BR JR, CIULLA TA, SNODDERLY DM. Macular pigment density is reduced in obese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002;43:47-50.
5. MEYERS KJ, JOHNSON EJ, BERNSTEIN PS *et al.* Genetic determinants of macular pigments in women of the carotenoids in age-related eye disease study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013;54:2333-2345.
6. SANGIOVANNI JP, CHEW EY. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog Retin Eye Res*, 2005;24:87-138.
7. 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.
8. 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.
9. MERLE BM, DELYFER MN, KOROBELNIK JF *et al.* High Concentrations of Plasma n3 Fatty Acids Are Associated with Decreased Risk for Late Age-Related Macular Degeneration. *J Nutr*, 2013;143:505-511.
10. MARES JA, LAROWE TL, SNODDERLY DM *et al.* Predictors of optical density of lutein and zeaxanthin in retinas of older women in the Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study, an ancillary study of the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr*, 2006;84:1107-1122.
11. JOHNSON EJ, CHUNG HY, CALDARELLA SM *et al.* The influence of supplemental lutein and docosahexaenoic acid on serum, lipoproteins, and macular pigmentation. *Am J Clin Nutr*, 2008;87:1521-1529.
12. Delyfer MN, Buaud B, Korobelnik JF *et al.* Association of Macular Pigment Density with Plasma Omega-3 Fatty Acids: The Pimavosa Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012;53:1204-1210.
13. LI B, VACHALI P, BERNSTEIN PS. Human ocular carotenoid-binding proteins. *Photochem Photobiol Sci*, 2010;9:1418-1425.
14. ZHANG K, KNIAZEVA M, HAN M *et al.* A 5-bp deletion in ELOVL4 is associated with two related forms of autosomal dominant macular dystrophy. *Nat Genet*, 2001;27:89-93.
15. LIU A, CHANG J, LIN Y *et al.* Long-chain and very long-chain polyunsaturated fatty acids in ocular aging and age-related macular degeneration. *J Lipid Res*, 2010;51:3217-3229.

L'auteur a déclaré être consultante pour les laboratoires Théa, Bausch+Lomb et Novartis.