

## BRÈVES

### AREDS 2 : Quels résultats utilisables ?

Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS 2) randomized clinical trial. *JAMA*, 2013;5;309:2005-2015.

À Seattle, le dimanche 5 mai, à 16 h 15, les résultats de l'AREDS 2 étaient présentés au congrès de l'ARVO dans une salle comble et une ambiance surchauffée par des années d'attente (12 ans déjà depuis la publication du rapport 8 de l'AREDS 1!). Ces résultats étaient simultanément mis en ligne sur le site du JAMA et une session “live” sur Internet permettait à ceux qui n'avaient pas pu se rendre à Seattle de suivre le déroulement de la session.

Pourtant, à la fin de la séance introduite par Paul Sieving, directeur du *National Eye Institute*, et menée par Emily Chew, les participants repartaient pour la plupart avec davantage d'interrogations que de certitudes...

### Objectifs de l'étude AREDS 2

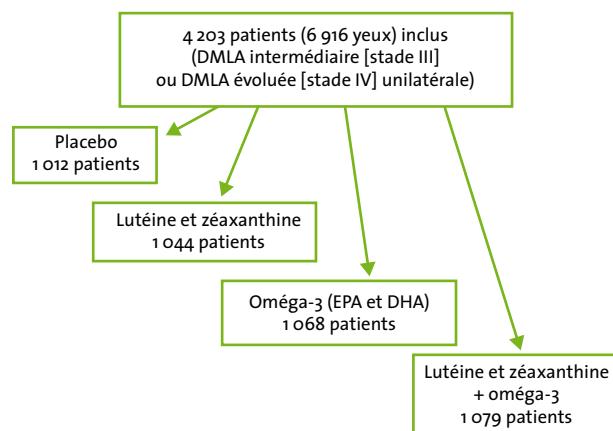
L'étude AREDS 1 avait montré l'intérêt d'une formulation originale fortement dosée (vitamines anti-oxydantes, β-carotène et zinc) pour diminuer de 25 % le risque de progression de la DMLA [1]. L'étude AREDS 2 visait d'abord à évaluer la possibilité d'une réduction supplémentaire de 25 % du risque de progression de la DMLA en diminuant la dose de zinc de la formulation et, surtout, en substituant de la lutéine et de la zéaxanthine au β-carotène et en ajoutant des acides gras oméga-3 (EPA et DHA) à la formulation initiale (*tableau I*).

Le design de l'étude, un peu complexe, permettait de tester cette hypothèse, mais aussi d'évaluer l'intérêt de multiples formulations dérivées (*fig. 1 et 2, tableau II*).

	AREDS 1	AREDS 2
β-carotène	15 mg	
Vitamine C	500 mg	500 mg
Vitamine E	400 UI	400 UI
Zinc	80 mg	25 mg
Cuivre	2 mg	2 mg
Lutéine-zéaxanthine		10 mg 2 mg
Oméga-3		1 g EPA : 650 mg DHA : 350 mg

TABLEAU I : Formulations AREDS 1 et AREDS 2 comparées.

### 1. Premier tirage au sort



### 2. Second tirage au sort

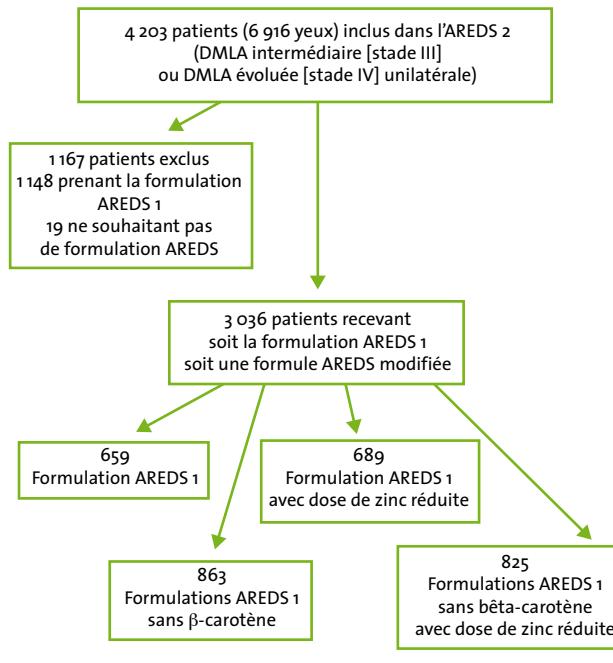


FIG. 1 ET 2 : Deux tirages au sort successifs permettaient de répartir les 4 203 patients de l'étude AREDS 2 dans une série de sous-groupes correspondant chacun à une formulation spécifique.

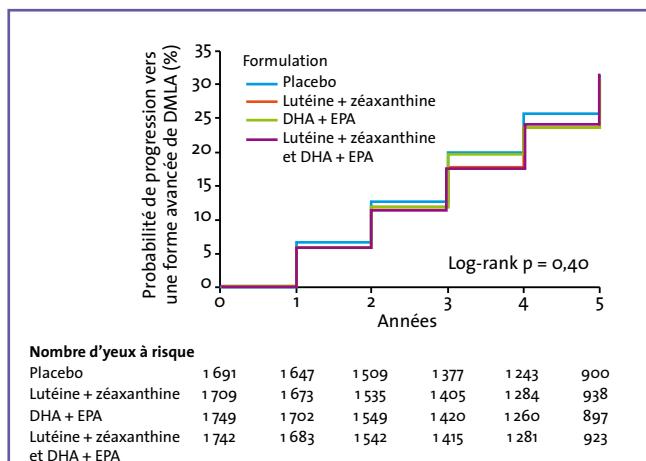
### Méthodologie et résultats

Un total de 4 203 patients (soit 6 916 yeux) a été inclus dans l'étude entre 2006 et 2012. Ces patients, âgés de 50 à 85 ans, présentaient un risque de progression de DMLA avec des drusen séreux bilatéraux ou des drusen séreux au niveau d'un œil



	“Placebo” (n = 1 012)	Lutéine + zéaxanthine (n = 1 044)	EPA + DHA (n = 1 068)	Lutéine + zéaxanthine et EPA + DHA (n = 1 079)
Formulation AREDS originale	168	169	147	175
Formulation AREDS sans $\beta$ -carotène	201	200	231	231
Formulation AREDS avec dose réduite de Zn	184	162	179	164
Formulation AREDS avec dose réduite de Zn et sans $\beta$ -carotène	190	207	201	227

**TABLEAU II:** Présentation simplifiée des sous-groupes issus des 2 tirages au sort répartissant la plupart des 4 203 patients. On note les effectifs finalement relativement réduits de ces sous-groupes et le groupe placebo qui comporte lui-même une série de sous groupes supplémentés.



**FIG. 3:** Courbe de Kaplan-Meier montrant le risque de progression vers une forme avancée de DMLA pour les différents groupes étudiés.

et une forme “avancée” (atrophie ou néovascularisation) de DMLA au niveau de l’autre œil.

Le suivi médian a été de 5 ans, avec 1 940 yeux étudiés (de 1 608 participants) ayant une progression de leur maladie vers une forme avancée de DMLA.

La courbe de Kaplan-Meier représente les probabilités d’évolution vers une DMLA avancée à 5 ans pour les différents groupes (**fig. 3**). Pour le groupe placebo, ce risque était de 31 % (493 yeux). Pour le groupe lutéine et zéaxanthine, le risque était de 29 % (468 yeux). Pour le groupe DHA + EPA, le risque était de 31 % (507). Enfin, pour le groupe lutéine + zéaxanthine et DHA + EPA, le risque était de 30 % (472 yeux).

Ainsi, la comparaison avec le placebo ne montre pas de réduction statistiquement significative de la progression de

la DMLA avancée ni dans le groupe lutéine + zéaxanthine (hazard ratio [HR]: 0,90; IC à 98,7 % : 0,76-1,07; p = 0,12); ni dans le groupe DHA + EPA (HR: 0,97; IC à 98,7 % : 0,82-1,16; p = 0,70); ni dans le groupe lutéine + zéaxanthine et DHA + EPA (HR: 0,89; IC à 98,7 % : 0,75-1,06; p = 0,10). Par ailleurs, davantage de cancers du poumon ont été observés dans le groupe recevant du  $\beta$ -carotène par comparaison aux groupes ne recevant pas ce caroténoïde (23 vs 11, p = 0,04), surtout chez les anciens fumeurs.

## Discussion

Les auteurs concluent que d’après l’analyse de leurs résultats, l’ajout de lutéine et de zéaxanthine, de DHA et d’EPA, ou des deux à la formulation AREDS originale, n’a pas réduit davantage le risque de progression vers une DMLA avancée. En raison de l’augmentation de l’incidence potentielle de cancer du poumon chez les anciens fumeurs, la lutéine + zéaxanthine peut donc être un substitut approprié du  $\beta$ -carotène dans la formulation AREDS.

Quelques éléments de réflexion peuvent être avancés. En premier lieu, le critère de jugement de l’étude était probablement trop ambitieux : les auteurs anticipaient un bénéfice supplémentaire de 25 % au bénéfice apporté par la formulation AREDS 1 qui était déjà de 25 %. Dans le groupe placebo de l’étude AREDS 1, le risque de progression à 5 ans du groupe placebo était de 36 % ; au contraire, dans le groupe placebo de l’AREDS 2, ce risque n’était que de 31 % (peut être en raison d’une vraie modification du risque de la population mais peut être aussi en raison de supplémentations dissimulées aux investigateurs). L’évolution “trop favorable” du groupe placebo contribue à l’insuffisance du bénéfice supplémentaire apporté par les formulations de l’AREDS 2.

## BRÈVES

Concernant les  $\omega$ -3, l'étude AREDS ne met pas en évidence d'élément défavorable. L'étude montre simplement que l'adjonction d' $\omega$ -3 à la formulation ne permet pas d'apporter un effet protecteur supplémentaire (de 25 %) vis-à-vis de la population étudiée. Ce résultat n'est pas bien concordant avec le faisceau d'argument apporté par toutes les études d'observation concernant les  $\omega$ -3 qui ont été publiées depuis une dizaine d'années, en particulier celles concernant l'étude de la population de l'étude AREDS 1 (rapports 20, 23 et 30) [2-4]. Le résultat n'est pas non plus concordant avec l'étude NAT 2, récemment publiée par l'équipe de Créteil.

On peut tenter ici une comparaison des études NAT 2 et AREDS 2 qui ont des effectifs du même ordre de grandeur, en raison de la réduction des effectifs de sous-groupe de l'AREDS 2. Les deux études ont des populations très différentes, bien plus homogène pour NAT 2 (après la survenue d'une néovascularisation du premier œil, l'étude évalue le devenir de l'œil adipe). Les groupes placebo sont différents. Enfin, les méthodes d'évaluation des résultats sont différents (pour NAT 2, on mesurait l'incorporation des  $\omega$ -3 dans la membrane des hématies)... Tous ces éléments expliquent des résultats différents : en particulier, les résultats de NAT 2 sont bien plus en accord avec les nombreuses études d'observation depuis une dizaine d'années, en faveur d'un effet protecteur des oméga-3 vis-à-vis du risque de DMLA ou, plus précisément, de néovascularisation.

Le problème est peut-être bien là : le "risque de progression de la DMLA" de l'étude AREDS est un concept qui pouvait apparaître valide dans les années 1990, mais qui semble bien vague en 2013. Au contraire, l'évaluation du risque de survenue d'une néovascularisation au niveau du second œil chez des patients atteints de DMLA correspond à une notion plus précise tant au niveau de la population (forme néovasculaire de DMLA) qu'au niveau du critère étudié (apparition d'une néovascularisation). Depuis quelques années, la mise en évidence de facteurs génétiques multiples montre que l'avenir est certainement à un démembrément de la maladie vers des formes accessibles

à des traitements mieux personnalisés. C'est, par exemple, le domaine de la nutrigénétique pour les formes précoces.

### Conclusion

On retiendra donc que l'étude AREDS 2 valide le remplacement du  $\beta$ -carotène par la lutéine (10 mg) + zéaxanthine (2 mg) avec un niveau de preuve équivalent à celui de l'AREDS 1 ce qui est pour le moins un élément important.

Concernant les  $\omega$ -3, l'étude n'apporte pas d'élément négatif. Le manque d'homogénéité de la population étudiée, le critère de jugement trop ambitieux, l'imprécision de ce critère de jugement et l'évolution trop favorable du groupe placebo (probablement supplémenté à l'insu des investigateurs) n'ont pas permis à l'étude AREDS 2 de confirmer les nombreuses études d'observations, ni les résultats de l'étude d'intervention NAT 2.

### 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 no 8. *Arch Ophthalmol*, 2001;119:1417-1436.
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. SAN GIOVANNI 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.

T. DESMETTRE,  
Centre de Rétine Médicale,  
MARQUETTE-LEZ-LILLE.