

I Revues générales

Compléments en micronutrition en 2019

RÉSUMÉ : En ophtalmologie, la DMLA est la seule pathologie pour laquelle une formulation de compléments micronutritionnels a démontré un intérêt en prévention secondaire.

De nombreux arguments basés sur des études d'observation et une étude prospective incitent à moduler la formulation AREDS pour y inclure du DHA et/ou de l'EPA. De même, des études observationnelles suggèrent qu'un déficit en vitamine D pourrait aussi être un facteur de risque de DMLA et de nombreux fabricants proposent de compléter la formulation AREDS avec de la vitamine D.

Au stade de MLA et pour les formes atrophiques de la DMLA, plusieurs auteurs ont montré qu'une supplémentation en lutéine pouvait augmenter la densité du pigment maculaire, diminuer les éblouissements et améliorer la dynamique d'adaptation aux variations de luminosité.

Pour les sécheresses oculaires, une association entre les faibles apports en acides gras oméga-3 et le syndrome sec a été montrée, mais une méta-analyse récente n'a pas confirmé l'intérêt d'une supplémentation pour améliorer la symptomatologie. Par contre, chez les patients déficitaires, une supplémentation en vitamine D pourrait améliorer la symptomatologie oculaire.



T. DESMETTRE

Centre de Rétine Médicale,
MARQUETTE-LEZ-LILLE,
Queen Anne St. Medical Centre,
LONDRES.

La diversité des compléments alimentaires qui sont proposés rend parfois difficile le choix d'une formulation adaptée. Nous proposons ici de faire un point sur les indications actuelles. Certaines indications restent basées sur des études d'intervention comme l'AREDS, d'autres reposent davantage sur un faisceau d'arguments qui comprend des études d'observation, la pathogénie des affections ou les connaissances sur les mécanismes d'action des micronutriments.

Micronutrition et médecine générale

Aux États-Unis, l'industrie des compléments alimentaires représente environ 30 milliards de dollars par an avec plus de 90 000 produits sur le marché. D'après une étude récente, 52 % des Américains prennent au moins un complément

micronutritionnel et 10 % déclarent utiliser au moins 4 produits [1]. Les vitamines et les minéraux représentent la majeure partie de ces compléments.

En dehors de l'ophtalmologie, seules quelques études ont démontré l'intérêt de ces compléments micronutritionnels en prévention primaire ou en prévention secondaire d'affections chroniques non directement liées à des carences nutritionnelles. En outre, plusieurs auteurs ont montré que les apports de compléments micronutritionnels dépassant les apports journaliers recommandés de vitamine E, de β -carotène, d'acide folique ou de sélénium pouvaient avoir des effets secondaires importants tels qu'une augmentation du risque de cancer ou d'AVC hémorragique [2].

Le discours médical souligne le fait que les compléments alimentaires ne remplacent pas un régime alimentaire

équilibré. Ces compléments alimentaires ne sont finalement pas indiqués pour la population générale mais peuvent concerner des populations à risque. En France, par exemple, environ 80 % de la population générale est déficiente en vitamine D [3] et les populations considérées comme vulnérables (faible statut socioéconomique, exposition solaire réduite) pourraient bénéficier de compléments réguliers. Un article publié dans *JAMA* en 2018 faisait un point général sur l'intérêt des compléments alimentaires chez les adultes sains en fonction des étapes de la vie et pour des populations à risque de déficit (**tableau I**) [4].

Micronutrition et ophtalmologie

1. DMLA

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une rétinopathie complexe avec un début le plus souvent tardif au cours de la vie. Elle est associée à une combinaison de variants génétiques rares dans le contexte de facteurs environnementaux complexes [5]. Malgré l'amélioration des traitements des formes néovasculaires et des modula-

Guidelines pour les compléments alimentaires dans la population générale en bonne santé

- Grossesse: acide folique (vitamine B9) (éventuellement vitamine D, fer, calcium)
- Enfants: vitamine D chez les enfants nourris au sein (éventuellement fer à partir de 4 mois jusqu'à ce que des aliments riches en fer soient introduits)
- Adultes: dans certaines populations, on discute l'intérêt de compléments en vitamine B12, vitamine D et calcium

Guidelines pour les compléments alimentaires dans les sous-groupes à risques

- Affections médicales qui interfèrent avec l'absorption ou le métabolisme :
 - chirurgie bariatrique: vitamines liposolubles, vitamines du groupe B, fer, calcium, zinc, cuivre ;
 - Anémie de Biermer: vitamine B12 ;
 - Maladie de Crohn et autres pathologies inflammatoires intestinales, maladie cœliaque: fer, vitamines du groupe B, vitamine D, zinc, magnésium.
- Ostéoporose et autres pathologies osseuses: vitamine D, calcium, magnésium
- Dégénérescence maculaire liée à l'âge: formulation spécifique de type AREDS
- Patients bénéficiant d'un traitement médicamenteux au long court
- Inhibiteurs de la pompe à protons: vitamine B12, calcium, magnésium
- Metformine: vitamine B12
- Patients ayant un régime alimentaire restrictif (vegan, végétaliens...): formulations multivitaminées avec minéraux, en particulier vitamine B12, vitamine D, calcium, magnésium

Tableau I : Schéma d'indications des compléments micronutritionnels chez les adultes sains et chez les sous-groupes à risque (d'après Manson [3]).

tions récentes de l'épidémiologie, la DMLA reste la première cause de baisse de vision chez les sujets âgés de nos pays occidentaux [6]. Le vieillissement de la population de nos pays fait craindre une majoration importante de l'incidence de la maladie au cours des années et dizaines d'années à venir.

L'inflammation, le stress oxydatif et des altérations du métabolisme des lipides semblent être trois éléments prépondérants dans la pathogénie de la DMLA. Ces éléments apparaissent reliés à des facteurs génétiques et environnementaux. Les facteurs de risque associés à l'environnement sont globalement liés au stress

Revue générale

oxydant (tabagisme, carences en vitamines et oligo-éléments) ou au métabolisme lipidique. Dès 2001, l'étude AREDS avait montré l'implication du stress oxydant dans la pathogénie de la DMLA [7]. Le rôle favorisant du tabagisme relève *a priori* de la promotion du stress oxydatif. Le rôle éventuel de l'exposition chronique à la lumière reste très discuté.

>>> Formulation AREDS "stricte"

Actuellement, une prévention de la DMLA par des micronutriments n'est pas indiquée pour la population générale. Par contre, l'étude AREDS a démontré l'intérêt d'une formulation comportant des vitamines antioxydantes (A, C, E), du zinc, de la lutéine et de la zéaxanthine pour prévenir l'aggravation des formes débutantes, dites intermédiaires, vers des formes évoluées [8]. Le **tableau II** rappelle la définition des stades AREDS. La formulation multivitaminée est donc indiquée pour les stades III et IV, schématiquement chez les patients présentant de nombreux drusen intermédiaires ou des drusen séreux bilatéraux ou une forme évoluée sur un œil.

>>> Au-delà de l'AREDS : oméga-3, vitamine D, vitamines du groupe B ?

L'intérêt de l'apport d'acides gras oméga-3 à la formulation n'a pas été prouvé par l'étude AREDS 2, probablement en raison de la méthodologie de l'étude avec une perte de puissance statistique associée à la constitution de nombreux sous-groupes. Pourtant, en dehors des données d'observation des rapports 20, 23 et 30 de l'étude AREDS, d'autres études plus récentes, telles que les résultats de la *Blue Mountains Study* publiés en 2009 [9], l'étude *ALIENOR* publiée par Merle en 2011 [10] ou l'étude *Women's Health Study* publiée en 2011 [11], ont aussi montré une diminution du risque de DMLA chez les hauts consommateurs d'EPA et de DHA. L'étude *NAT 2* a été la première étude prospective montrant l'intérêt des oméga-3, en l'occurrence du DHA, pour

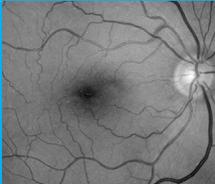
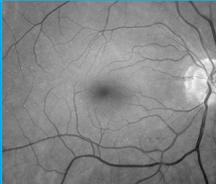
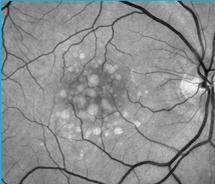
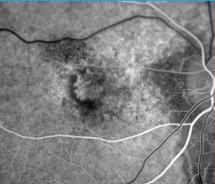
Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Pas de DMLA	DMLA débutante	DMLA intermédiaire	DMLA avancée
Absence de drusen ou rares drusen miliaires (< 63 µm)	Quelques rares drusen intermédiaires (entre 64 µm et 124 µm)	Nombreux drusen intermédiaires ou drusen séreux (> 125 µm) Un œil ou les deux	Sur un œil : atrophie de l'épithélium pigmentaire étendue à la zone centrale ou néovascularisation choroïdienne
			

Tableau II : Stades définis pour l'étude AREDS. La formulation multivitaminée est indiquée pour les stades III et IV.

diminuer le risque de néovascularisation choroïdienne chez des patients présentant une DMLA évoluée au niveau du premier œil [12]. Tous ces éléments constituent un faisceau d'arguments qui incite la plupart des fabricants à inclure du DHA et ou de l'EPA dans les compléments de type AREDS qui sont proposés aux patients aux stades III et IV.

Concernant la vitamine D, de nombreuses études observationnelles suggèrent qu'un déficit même relatif en vitamine D pourrait aussi être un facteur de risque de développer une DMLA [13, 14]. La vitamine D s'apparente à une hormone stéroïde et son rôle est actuellement mieux connu. Dans le cadre de la DMLA, l'intérêt de la vitamine D peut reposer sur son effet antioxydant mais aussi sur d'autres propriétés telle que son action anti-angiogène [15]. L'absence de risque d'effet secondaire à une supplémentation et la fréquence des déficits relatifs en vitamine D dans la population générale en France (80 %) [3] ont aussi incité de nombreux fabricants à ajouter la vitamine D aux compléments de type AREDS qui sont proposés aux patients.

Les vitamines du groupe B modulent le métabolisme de la méthionine en homocystéine, qui pourrait avoir une action délétère sur l'endothélium vasculaire lors des maladies cardiovasculaires

comme au cours de la DMLA. L'étude observationnelle *WAFACS*, qui comportait 5 442 femmes de 40 ans et plus suivies en moyenne pendant plus de 7 ans, a montré une diminution de l'incidence de la MLA et de la DMLA et une diminution des taux sériques d'homocystéine chez les femmes supplémentées en vitamines du groupe B [16]. Cette étude est le principal argument qui a incité certains fabricants à ajouter des vitamines du groupe B aux compléments de type AREDS.

2. Autres pathologies oculaires

>>> Œil sec

On estime qu'environ 15 à 20 % des personnes de plus de 60 ans décrivent une sécheresse oculaire, parfois signalée par un larmoiement réflexe. Les femmes seraient les plus touchées, en particulier après la ménopause. Le syndrome sec oculaire peut aussi entrer dans le cadre d'un syndrome de Gougerot-Sjögren ou être consécutif à la prise de médicaments. Par ailleurs, la pollution, le tabagisme, la climatisation sont des facteurs favorisants. Le travail sur écran pourrait aussi accentuer une sécheresse oculaire en raison de la diminution du clignement.

Une association entre les faibles apports alimentaires en acides gras oméga-3 et le syndrome sec a été montré [17], ce qui

peut tout au moins inciter à proposer aux patients d'améliorer leurs apports en oméga-3. Par contre, peu d'études ont montré l'intérêt d'une supplémentation en oméga-3 ou oméga-6 pour améliorer la symptomatologie des patients [18, 19].

Les taux bas de vitamine D ont par ailleurs été corrélés avec la sécheresse oculaire. Certains auteurs ont montré que, chez les patients présentant une sécheresse oculaire et des taux de vitamine D inférieurs à 50 nmol/L, une supplémentation en vitamine D augmentait les taux plasmatiques de vitamine D et améliorait la symptomatologie oculaire [20].

>>> Photophobie, éblouissements

Sur le plan fonctionnel, les premiers stades de la maladie (MLA) sont caractérisés par le besoin de davantage de lumière pour la lecture mais aussi par des difficultés à l'adaptation aux changements de luminosité (passer d'une pièce sombre à une pièce éclairée). Pour la conduite automobile, les patients signalent souvent des éblouissements par les phares des autres voitures. On relie généralement ces éléments à la perte précoce des bâtonnets périphériques [21, 22].

Wenzel *et al.* avaient montré en 2006 une diminution de la photophobie chez 10 patients supplémentés avec de la lutéine [23]. Plus récemment, une étude prospective réalisée chez 59 volontaires sains dans les conditions d'un essai clinique a montré qu'une augmentation de la densité du pigment maculaire pouvait

POINTS FORTS

- En ophtalmologie, la DMLA est la seule pathologie pour laquelle une formulation de compléments micronutritionnels a démontré un intérêt en prévention secondaire.
- L'étude AREDS a démontré l'intérêt d'une formulation multivitaminée chez les patients aux stades III et IV de l'affection. En outre, de nombreux arguments incitent à inclure du DHA et/ou de l'EPA dans les compléments de type AREDS.
- De nombreuses études observationnelles et la fréquence des déficits relatifs en vitamine D dans la population générale en France ont incité de nombreux fabricants à ajouter la vitamine D aux compléments de type AREDS.
- Chez les patients signalant des éblouissements, une supplémentation en lutéine pourrait augmenter la densité du pigment maculaire et améliorer la dynamique d'adaptation aux variations de luminosité.

diminuer les éblouissements et améliorer la dynamique d'adaptation aux variations de luminosité [24]. Ces éléments ont pu inciter certains fabricants à proposer une formulation spécifique destinée aux patients qui rapportent des éblouissements invalidants pour le quotidien, en particulier la conduite automobile.

Revue générale

Posologie	MacuA-Z	NaturOphta Macula	Nutrof Total	Ofamac + Plus	PreserVision 3	PreserVision 3	Suvéal Duo	Visioprev	Visioprev Duo	Vitalux Plus Oméga
	1 capsule/jour	2 capsules/jour	2 capsules/jour	1 capsule/jour	2 capsules/jour	1 stick/jour	1 capsule/jour	2 capsules/jour	2 capsules/jour	1 capsule/jour
VITAMINES ET OLIGO-ÉLÉMENTS ANTIOXYDANTS										
Vitamine B1	-	-	-	1,4 mg	-	-	-	1,34 mg	1,1 mg	-
Vitamine B2	-	-	-	1,6 mg	-	-	-	1,6 mg	1,4 mg	-
Vitamine B3	-	-	-	18 mg	-	-	-	18,8 mg	16 mg	-
Vitamine B6	-	1,4 mg	-	2 mg	-	-	-	1,64 mg	1,4 mg	-
Vitamine B9	-	200 µg	-	200 µg	-	-	-	168 µg	200 µg	-
Vitamine B12	-	2,5 µg	-	1 µg	-	-	-	1,6 µg	2,5 µg	-
Vitamine C	80 mg	140 mg	180 mg	60 mg	180 mg	180 mg	100 mg	-	120 mg	60 mg
Vitamine D3	-	10 µg	-	5 µg	-	-	5 µg	-	-	-
Vitamine E	12 mg	12 mg	30 mg	10 mg	30 mg	30 mg	30 mg	6,72 mg	30 mg	20 mg
Autres vitamines	-	-	-	-	-	-	-	Vit. B8 : 138 µg	Vit. B8 : 50 µg	-
Zinc	10 mg	10 mg	15 mg	7,5 mg	15 mg	15 mg	15 mg	-	15 mg	10 mg
Cuivre	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg	-	-	-	-	-	0,25 mg
Sélénium	-	50 µg	-	25 µg	-	-	-	-	-	-
Manganèse	-	-	-	1 mg	-	-	-	-	-	-
ACIDES GRAS										
Huile de poisson	440 mg	930 mg	1 030 mg	400 mg	1 015 mg	-	418 mg	-	-	-
dont oméga-3	Non précisé	-	676 mg	280 mg	600 mg	-	-	-	-	160 mg
DHA	≥ 176 mg	540 mg	503 mg	80 mg	360 mg	150 mg	250 mg	400 mg	382 mg	100 mg
EPA	26,4 mg	-	≥ 113 mg	160 mg	-	-	17 mg	-	-	30 mg
DPA	-	-	≤ 75 mg	≤ 20 mg	-	-	-	-	-	-
Phospholipides marins	10 mg	60 mg	-	-	-	-	-	-	-	-
dont DHA	6 mg	18 mg	-	-	-	-	-	-	-	-
PIGMENTS MACULAIRES										
Lutéine	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
Zéaxanthine	2 mg	2 mg	2 mg	2 mg	2 mg	2 mg	2 mg	2 mg	2 mg	1 mg
RESVÉRATROL										
Resvératrol	-	-	1 mg	-	-	-	-	-	-	-

Tableau III : Spécialités actuellement proposées en micronutrition pour la prévention de la DMLA.

Revue générale

En pratique

En ophtalmologie, vis-à-vis de la DMLA, les preuves cliniques permettent de proposer des compléments micronutritionnels de type AREDS sur des bases bien établies. Ces preuves concernent les patients aux stades III et IV de la maladie. D'autres micronutriments peuvent être ajoutés à la formulation. Le niveau de preuve concernant ces micronutriments est inférieur à celui de la formulation AREDS, mais les arguments exprimés plus haut font l'intérêt d'ajouter en particulier des acides gras oméga-3 pour lesquels on dispose tout au moins d'une étude d'intervention (monocentrique).

La vitamine D constitue certainement un cas particulier parce que les déficits relatifs sont fréquents sous nos latitudes. On dispose surtout d'études d'observation qui indiquent une association des déficits avec l'incidence de la DMLA. Les rôles multiples de la vitamine D, avec en particulier un effet antioxydant, en font donc un excellent candidat pour une association à la formulation de type AREDS.

Pour les vitamines du groupe B, les arguments sont un peu moins nombreux avec une étude observationnelle sur un échantillon important. Les résultats de cette étude publiée en 2009 n'ont pas été confirmés par la suite. Enfin, les autres micronutriments tels que le resvératrol, les antocyanines, etc. sont souvent proposés sur la base de la pathogénie de l'affection, mais le niveau de preuve d'un intérêt éventuel est moins important.

Le **tableau III** pourra constituer un repère pour les prescriptions. On prendra garde aux modifications éventuelles de la composition des spécialités qui ne sont pas soumises aux mêmes réglementations que celles des médicaments.

BIBLIOGRAPHIE

1. KANTOR ED, REHM CD, DU M *et al.* Trends in dietary supplement use among us adults from 1999-2012. *JAMA*, 2016;316:1464-1474.
2. RAUTIAINEN S, MANSON JE, LICHTENSTEIN AH *et al.* Dietary supplements and disease prevention - a global overview. *Nat Rev Endocrinol*, 2016;12:407-420.
3. [invs.santepubliquefrance.fr/pmb/invs/\(id\)/PMB_10632](https://invs.santepubliquefrance.fr/pmb/invs/(id)/PMB_10632). Statut en vitamine D de la population adulte en France: l'étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007). *Institut de veille sanitaire*, 2012.
4. MANSON JE, BASSUK SS. Vitamin and mineral supplements: what clinicians need to know. *JAMA*, 2018;319:859-860.
5. SOBRIN L, SEDDON JM. Nature and nurture-genes and environment-predict onset and progression of macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*, 2014;40:1-15.
6. CRUICKSHANKS KJ, NONDAHL DM, JOHNSON LJ *et al.* Generational differences in the 5-year incidence of age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol*, 2017;135:1417-1423.
7. Age-Related Eye Disease Study Research Group. 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.
8. 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 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*, 2013;309:2005-2015.
9. TAN JS, WANG JJ, FLOOD V *et al.* Dietary fatty acids and the 10-year incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*, 2009;127:656-665.
10. 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.
11. CHRISTEN WG, 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.
12. SOUIED 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;120:1619-1631.
13. ANNWEILER C, DROUET M, DUVAL GT *et al.* Circulating vitamin D concentration and age-related macular degeneration: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, 2016;88:101-112.
14. AOKI A, INOUE M, NGUYEN E *et al.* Dietary n-3 fatty acid, alpha-tocopherol, zinc, vitamin D, vitamin C, and beta-carotene are associated with age-related macular degeneration in Japan. *Sci Rep*, 2016;6:20723.
15. LAYANA AG, MINNELLA AM, GARHÖFER G *et al.* Vitamin D and age-related macular degeneration. *Nutrients*, 2017;9.
16. CHRISTEN WG, GLYNN RJ, CHEW EY *et al.* Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women: the Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study. *Arch Intern Med*, 2009;169:335-341.
17. MILJANOVIC B, TRIVEDI KA, DANA MR *et al.* Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *Am J Clin Nutr*, 2005;82:887-893.
18. ASBELL PA, MAGUIRE MG, PISTILLI M *et al.* N-3 fatty acid supplementation for the treatment of dry eye disease. *N Engl J Med*, 2018;378:1681-1690.
19. LIU A, Ji J. Omega-3 essential fatty acids therapy for dry eye syndrome: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Med Sci Monit*, 2014;20:1583-1589.
20. YANG CH, ALBIETZ J, HARKIN DG *et al.* Impact of oral vitamin D supplementation on the ocular surface in people with dry eye and/or low serum vitamin D. *Cont Lens Anterior Eye*, 2018;41:69-76.
21. CURCIO CA, MEDEIROS NE, MILLICAN CL. Photoreceptor loss in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1996;37:1236-1249.
22. SCHOLL HP, BELLMANN C, DANDEKAR SS *et al.* Photopic and scotopic fine matrix mapping of retinal areas of increased fundus autofluorescence in patients with age-related maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004;45:574-583.
23. WENZEL AJ, FULD K, STRINGHAM JM *et al.* Macular pigment optical density and photophobia light threshold. *Vision Res*, 2006;46:4615-4622.
24. STRINGHAM JM, O'BRIEN KJ, STRINGHAM NT. Macular carotenoid supplementation improves disability glare performance and dynamics of photostress recovery. *Eye Vis (Lond)*, 2016;3:30.

L'auteur a déclaré une activité de consultant régulier pour les laboratoires Bausch + Lomb, une activité de consultant occasionnel pour les laboratoires Densmore et Horus Pharma.