Revues générales

Sécheresse oculaire et compléments alimentaires

RÉSUMÉ : Le traitement des sécheresses fait appel à de nombreuses classes thérapeutiques, dont les compléments alimentaires. Ces derniers apportent surtout des acides gras polyinsaturés (AGPI) oméga-3 et oméga-6, qui ont un effet anti-inflammatoire et améliorent la synthèse du meibum. Leur efficacité est soutenue par des études expérimentales, épidémiologiques et cliniques.

Les études observationnelles montrent qu'une forte consommation d'oméga-3 protège de la sécheresse oculaire. Les études cliniques sont nombreuses mais avec des résultats hétérogènes. Elles sont soutenues favorablement par les méta-analyses qui montrent une amélioration des signes et des symptômes de sécheresse. L'action des compléments alimentaire est rapide, l'effet clinique apparaissant après quelques jours de traitement.

Les compléments alimentaires apportent également des vitamines, des oligoéléments et des antioxydants qui potentialisent l'effet des AGPI.

S. DOAN
Service d'Ophtalmologie, Hôpital Bichat et Fondation A. de Rothschild, PARIS.

La sécheresse oculaire est, d'après le dernier rapport du *Dry Eye Workshop 2* (TFOS DEWS 2), une pathologie multifactorielle dans laquelle l'homéostasie du film lacrymal est perturbée [1]. Cela explique la multitude de stratégies thérapeutiques qui ont, chacune, des cibles plus ou moins différentes. On cherche ainsi à hydrater, substituer les différentes couches du film lacrymal, limiter les frictions, diminuer l'inflammation, améliorer la trophicité, diminuer les stimulations nerveuses, etc.

Les compléments alimentaires occupent une place un peu à part en France du fait de l'absence de remboursement. Cependant, aux États-Unis, ils sont très prescrits dans la sécheresse et en particulier dans les dysfonctionnements des glandes de Meibomius (DGM).

Nous aborderons dans cet article les différents mécanismes d'action des compléments alimentaires dans la sécheresse oculaire et analyserons les arguments apportés par la littérature.

Composition des compléments alimentaires

Les composants principaux sont les acides gras essentiels polyinsaturés (AGPI) oméga-3 et oméga-6. Ils sont dits essentiels car non produits par l'organisme. Selon les produits, on retrouve également des oligoéléments et des molécules à visée antioxydante.

1. Les acides gras polyinsaturés (AGPI)

Les deux classes majeures sont les oméga-3 et les oméga-6 :

>>> **Les AGPI oméga-3** dérivent de l'acide alpha-linolénique (ALA), il s'agit avant tout de l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et de l'acide docosahexaénoïque (DHA). L'ALA est un AGPI à chaîne courte, on en trouve dans des huiles végétales comme l'huile de lin, de colza, de noix et d'onagre, ainsi que dans les viandes d'animaux se nourrissant de ces végétaux. EPA et DHA sont des AGPI à chaîne

Revues générales

longue et sont présents quasi exclusivement dans l'huile de poisson gras (saumon, thon, maquereau, sardine, anguille…). Notre organisme synthétisant faiblement ces acides gras à partir des oméga-3 des végétaux (ALA), il faut impérativement que l'alimentation apporte également ces deux acides gras "terminaux". On parle ainsi d'AGPI essentiels.

>>> **Les AGPI oméga-6** sont issus de la voie de l'acide cis-linoléique (LA), qui donne naissance à l'acide gamma-linolénique (GLA) et l'acide dihomo-gamma-linolénique (DHGLA). On en trouve essentiellement dans les graines et les huiles végétales.

2. Les autres composants

Il s'agit des antioxydants – entre autres les vitamines C et E, l'acide alphalipoïque, la lactoferrine… –, des oligo-éléments – zinc, cuivre, sélénium… – et des vitamines A et B.

Mécanismes d'action

1. Les acides gras oméga-3 et 6

>>> Effet anti-inflammatoire

Les oméga-3 ont un effet anti-inflammatoire direct, l'EPA étant à l'origine de nombreuses prostaglandines (PG), leucotriènes (LT) et thromboxanes (TX) (***fig. 1***). Les oméga-6, eux, aboutissent à la production de PGE1, prostaglandine anti-inflammatoire, mais aussi à celle de l'acide arachidonique dont les dérivés sont pro-inflammatoires (PGE2, TXA2, LTB4). De façon intéressante, les oméga-3, *via* l'EPA, inhibent la voie inflammatoire des oméga-6 au profit de PGE1, en bloquant la formation d'acide arachidonique.

Un juste équilibre entre oméga-3 et 6 est donc nécessaire pour optimiser l'effet anti-inflammatoire des oméga-6. Le ratio idéal oméga-3/oméga-6 est de 1/4, alors qu'il est plutôt de l'ordre de 1/15 dans l'alimentation occidentale [2].

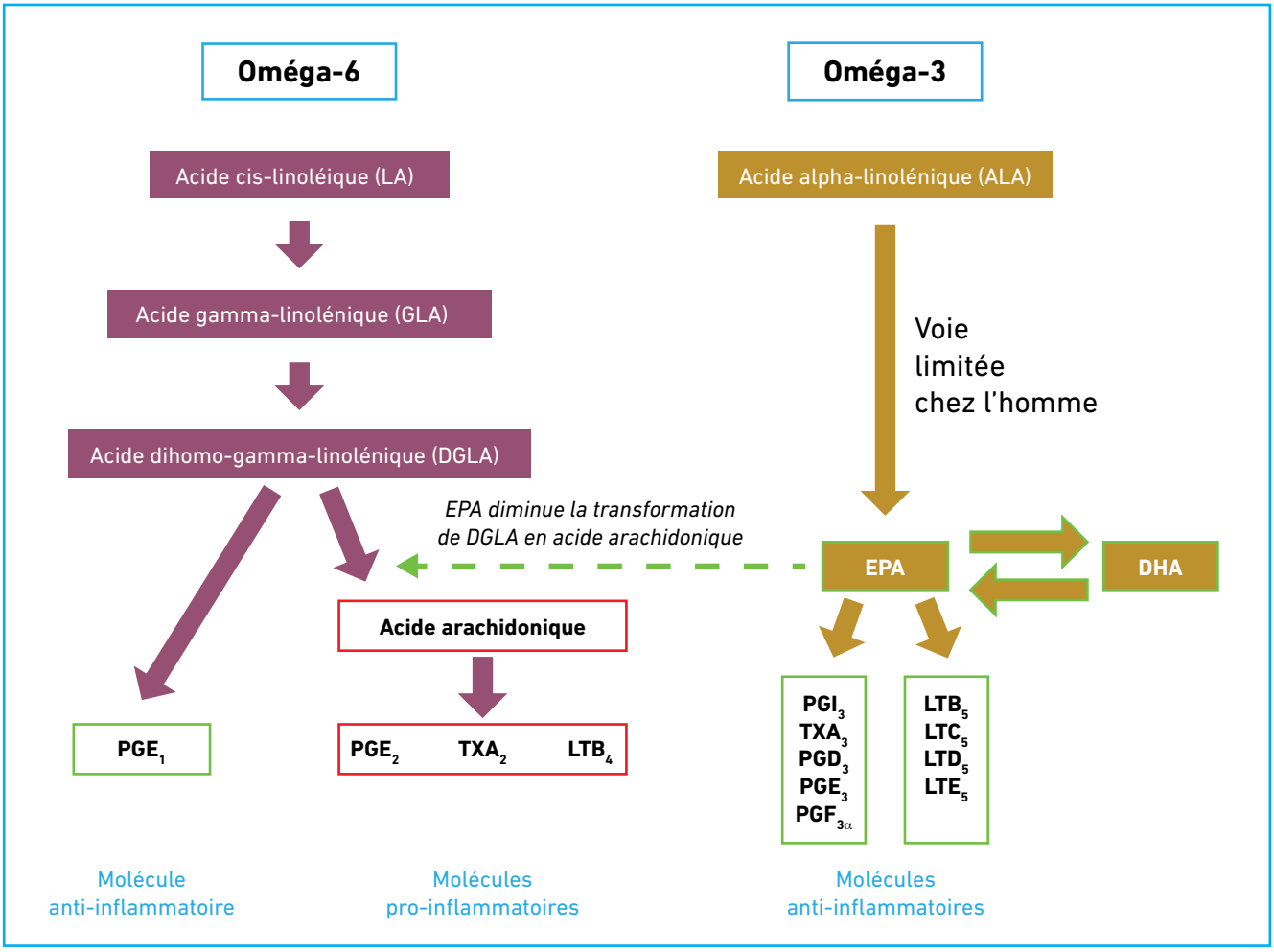

Fig. 1 : Les acides gras polyinsaturés oméga-3 et 6.

L'effet anti-inflammatoire est bien visible dans les modèles expérimentaux. Par exemple, dans un modèle d'œil sec chez la souris, l'administration d'oméga-3 diminue les marqueurs inflammatoires MHC classe 2 sur la surface oculaire et améliore la production de mucines [3].

Il a été montré, sous traitement chez l'homme, une diminution du marqueur d'inflammation HLA-DR sur une empreinte conjonctivale [4]. En clinique, l'effet anti-inflammatoire est noté rapidement, en quelques jours.

>>> Modification des sécrétions meibomiennes

In vitro, les AGPI 3 et 6 améliorent la quantité et la qualité des lipides produits par les cellules meibomiennes, les meibocytes [5]. Ils augmentent en particulier la production de lipides neutres et de triglycérides.

Chez des patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren, il a été montré qu'un régime riche en oméga-3 modifiait favorablement le profil des lipides polaires meibomiens [6].

>>> Augmentation de la production lacrymale

Plusieurs études retrouvent une amélioration du test de Schirmer, le mécanisme exact n'en est pas précisé [7].

2. Autres

>>> Les antioxydants

Le stress oxydant est présent dans de nombreuses situations de la vie quotidienne : pollution, travail sur écran, rayonnement ultraviolet, lumière bleue… Dans la sécheresse oculaire, le stress oxydant altère les lipides du film lacrymal, les membranes cellulaires des cellules de la surface oculaire, et induit une inflammation aggravant la sécheresse oculaire et réduisant la production de larmes [7].

POINTS **FORTS**

- Les compléments alimentaires apportent des acides gras polyinsaturés (AGPI) oméga-3 et oméga-6, ainsi que des vitamines, des oligoéléments et des antioxydants qui potentialisent leurs effets.
- Ces AGPI ont un effet anti-inflammatoire sur la surface oculaire et améliorent également le meibum.
- L'effet clinique est rapide, apparaissant en quelques jours.
- De nombreuses études soutiennent l'efficacité des compléments alimentaires, même si les résultats sont hétérogènes.

>>> Les oligoéléments et les vitamines

Les oligoéléments agissent comme des cofacteurs enzymatiques utiles dans de nombreux domaines dont le métabolisme des AGPI. Ils sont aussi, de même que les vitamines, impliqués dans la trophicité des cellules de la surface oculaire. Dans un modèle animal, un régime carencé en Zn, Cu, Mn et vitamines A, C et E induit une diminution des cellules à mucus conjonctivales et des microvillosités apicales conjonctivales dont le rôle est d'ancrer la couche mucinique du film lacrymal. Ces éléments sont des facteurs induisant une instabilité lacrymale [8].

Données cliniques

1. Études cliniques épidémiologiques

L'étude des habitudes alimentaires apporte des éléments intéressants sur le rôle des AGPI oméga-3 et 6. Dans une étude observationnelle américaine portant sur plus de 30 000 femmes âgées de plus de 45 ans, il a été montré, en comparant la plus forte consommation à la plus faible, qu'un apport enrichi en oméga-3 diminuait de 66 % le risque de syndrome sec oculaire [9].

Plus récemment, chez 439 femmes en post-ménopause, il a été montré qu'une alimentation apportant de fortes doses d'oméga-3 et des doses modérées d'oméga-6 était un facteur protecteur contre le dysfonctionnement meibomien [10]. En revanche, il n'a pas été mis en évidence de relation entre la consommation d'oméga-3 et 6 et la sécheresse oculaire.

2. Études cliniques expérimentales

L'effet des compléments alimentaires dans la sécheresse oculaire a été évalué dans des études cliniques. Mais les compositions des compléments varient cependant beaucoup en fonction des études, de même que les populations, ce qui rend la comparaison difficile [11]. Les résultats des études cliniques, prises individuellement, sont également assez variables, certaines ayant du mal à montrer une efficacité statistique par rapport au placebo [12].

Des méta-analyses apportent de la puissance à ces résultats :

>>> Une méta-analyse, publiée en 2019, a colligé les résultats de 13 études contrôlées comparant les AGPI à un placebo, soit 1 782 patients traités pour une sécheresse oculaire [13]. Les symptômes (OSDI) et les signes (Schirmer, BUT, osmolarité) s'amélioraient statistiquement plus dans le groupe traité que dans le groupe recevant un placebo. À noter que l'effet diminuait avec le temps,

Revues générales

ce qui souligne l'intérêt de débuter précocement ce traitement et de ne pas l'interrompre au moins à moyen terme.

>>> Une autre méta-analyse récente s'est intéressée aux 3 363 patients de 17 études traités par oméga-3 ou placebo. Là encore, une efficacité statistique sur les signes et les symptômes a été démontrée [14].

>>> Enfin, une méta-analyse évaluant l'association d'oméga-3 et 6 a colligé 15 études, soit 2 591 patients. Les résultats étaient plus mitigés, avec une amélioration des symptômes dans 7 études, du BUT dans 9 études et du Schirmer dans 4 études [15]. Les auteurs insistent sur l'hétérogénéité des patients, certains comme les porteurs de lentilles ou les travailleurs sur écran étant peut-être de meilleurs répondeurs au traitement.

>>> Une revue de Cochrane est également plus mitigée sur les résultats des études, la méta-analyse étant rendue difficile par l'hétérogénéité des études [16].

En pratique, les études cliniques apportent des arguments parfois contradictoires, mais l'expérience de vraie vie est qu'il existe des patients répondeurs chez lesquels le traitement sera bénéfique et des non-répondeurs. Il n'y a hélas pas de règle pour déterminer les meilleurs candidats, mais les effets positifs sont suffisamment intéressants pour que le traitement soit essayé.

En termes de tolérance, les compléments alimentaires peuvent provoquer des troubles digestifs de type nausée, diarrhée et odeur de poisson dans l'haleine et les urines. À noter également que les oméga-3 ont un effet antithrombotique qui augmente le risque hémorragique lors d'une chirurgie et chez les patients prenant des fluidifiants sanguins ou des anticoagulants.

Conclusion

Les compléments alimentaires peuvent représenter une solution intéressante dans le traitement d'une sécheresse oculaire, quel que soit le type de sécheresse. L'action anti-inflammatoire apparaît en quelques jours, ce qui permet au patient et au médecin de connaître rapidement l'efficacité du traitement.

Dans l'arsenal thérapeutique contre les sécheresses oculaires, les compléments alimentaires occupent une place à part du fait de leur mécanisme d'action, leur bonne tolérance et leur voie d'administration orale, qui sont des arguments importants chez les patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK *et al.* TFOS DEWS II Definition and classification report. *Ocul Surf*, 2017;15:276-283.
2. Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother*, 2002;56:365-379.
3. Viau S, Maire M-A, Pasquis B *et al.* Efficacy of a 2-month dietary supplementation with polyunsaturated fatty acids in dry eye induced by scopolamine in a rat model. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol,* 2009;247:1039.
4. Brignole-Baudouin F, Baudouin C, Aragona P *et al.* A multicentre, double-masked, randomized, controlled trial assessing the effect of oral supplementation of omega-3 and omega-6 fatty acids on a conjunctival inflammatory marker in dry eye patients. *Acta Ophthalmol*, 2011;89:e591-597.
5. Liu Y, Kam WR, Sullivan DA. Influence of omega 3 and 6 fatty acids on human meibomian gland epithelial cells. *Cornea*, 2016;35:1122-1126.
6. Sullivan BD, Cermak JM, Sullivan RM *et al.* Correlations between nutrient intake and the polar lipid profiles of meibomian gland secretions in women with Sjogren's syndrome. *Adv Exp Med Biol*, 2002;506:441-447.
7. Seen S, Tong L. Dry eye disease and oxidative stress. *Acta Ophthalmol*, 2018;96:e412-e420.
8. Amemiya T. The eye and nutrition. *Jpn J Ophthalmol*, 2000;44:320.
9. 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.
10. Ziemanski JF, Wolters LR, Jones-Jordan L *et al.* Relation between dietary essential fatty acid intake and dry eye disease and meibomian gland dysfunction in postmenopausal women. *Am J Ophthalmol*, 2018;189:29-40.
11. Jones L, Downie LE, Korb D *et al.* TFOS DEWS II management and therapy report. *Ocul Surf*, 2017;15:575-628.
12. 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.
13. Chi SC, Tuan HI, Kang YN. Effects of polyunsaturated fatty acids on non-specific typical dry eye disease : a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrients*, 2019;11:942.
14. Giannaccare G, Pellegrini M, Sebastiani S *et al.* Efficacy of omega-3 fatty acid supplementation for treatment of dry eye disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Cornea*, 2019;38:565-573.
15. Molina-Leyva I, Molina-Leyva A, Bueno-Cavanillas A. Efficacy of nutritional supplementation with omega-3 and omega-6 fatty acids in dry eye syndrome: a systematic review of randomized clinical trials. *Acta Ophthalmol*, 2017;95:e677-e685.
16. Downie LE, Ng SM, Lindsley KB *et al.* Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids for dry eye disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019;12:CD011016.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : consultant pour Alcon, Allergan, Bausch + Lomb, Horus, Johnson & Johnson, Santen, Théa.