

PROBLÉMATIQUES DE LA NUTRITION EN OPHTALMOLOGIE – APPLICATION À LA DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE

NUTRITION IN OPHTHALMOLOGY – CLINICAL APPLICATION TO AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

Par Lionel BRETILLON^(1,2,3), Magalie THIERRY^(1,2,3), Émilie SIMON^(1,2,3),
Niyazi ACAR^(1,2,3), Alain BRON^(1,2,3,4), Catherine CREUZOT-GARCHER^(1,2,3,4)
Communication présentée le 24 avril 2014

RÉSUMÉ

« Que ton aliment soit ta seule médecine ». Cette citation d'Hippocrate est d'actualité aujourd'hui, plus encore qu'hier et particulièrement en ophtalmologie. L'épidémiologie observationnelle rapporte des associations solides entre alimentation et risque ou prévention de certaines pathologies oculaires, comme la cataracte ou la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge (DMLA). Vitamines anti-oxydantes, minéraux et lipides sont les nutriments qui ont été les plus étudiés. L'épidémiologie interventionnelle et la recherche expérimentale ont permis de corroborer un certain nombre de ces observations. De façon plus inattendue, le bénéfice d'une supplémentation en acides gras oméga 3 à longue chaîne dans la prévention de l'évolution de la DMLA vers ses formes avancées n'a pas été retrouvé dans l'étude AREDS2 (Age-Related Eye Disease Study 2). Sans vouer aux gémonies plusieurs décennies de travaux dans ce domaine, les problématiques de la nutrition en ophtalmologie sont encore porteuses de découvertes et d'espoirs, en particulier lorsque l'on considère le cadre plus large de l'alimentation et des relations gènes-nutriments.

Mots-clés : alimentation, nutrition, rétine, lipides, caroténoïdes, prévention, vieillissement, dégénérescence maculaire liée à l'âge.

SUMMARY

« Let food be your medicine. » This contribution from Hippocrates is still timely addressed, especially in the field of ophthalmology. Observational epidemiology reports close associations between food habits and the risk or prevention of several ocular pathologies such as cataract or Age-related Macular Degeneration (AMD). Anti-oxidant vitamins, minerals and lipids are the nutrients that have been the most widely studied. Interventional epidemiology and experimental works partially corroborated these findings. Unexpectedly, the benefit of long chain omega 3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of late AMD was not firmly established in Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2). Nevertheless, one should not omit to refer to well established data in this field. Still, further works are needed and warranted, especially for better delineating the role of, not only nutrients but also dietary habits, and gene-nutrients interactions.

Key-words: diet, food, retina, lipids, carotenoids, prevention, aging, age-related macular degeneration.

(1) INRA, UMR1324 Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation, F-21000, Dijon.

(2) CNRS, UMR6265 Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation, F-21000, Dijon.

(3) Université de Bourgogne, Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation, F-21000, Dijon.

(4) Centre Hospitalier Universitaire, Service d'Ophtalmologie, F-21000 Dijon.

INTRODUCTION

Le dictionnaire Larousse distingue l'alimentation de la nutrition. L'alimentation correspond à « l'action d'alimenter, de s'alimenter et la manière de s'alimenter. Par extension, ce terme recouvre tous les processus aboutissant à l'ingestion d'aliments ainsi que l'ensemble des relations entre le sujet et les aliments. En cela, l'alimentation diffère de la nutrition, qui concerne l'ensemble des phénomènes biologiques d'assimilation et de dégradation des aliments qui s'accomplissent dans un organisme, permettant ainsi sa croissance, son maintien et son fonctionnement ». L'alimentation intègre par conséquent des dimensions comme l'hédonisme, la psychologie ou la sociologie que la nutrition ne prend pas en compte. La santé est un enjeu commun à l'alimentation et à la nutrition. D'après le rapport 2009 de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) sur l'Étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2 (INCA 2) entre 2006 et 2007, « savoir ce qu'il faut manger pour être en forme » est cité par plus de 80% des Français comme motif d'intérêt pour l'alimentation. La déficience visuelle est un paramètre qui participe de façon importante à la perception de son état de santé par l'individu. En France, presque 54% des personnes de plus de 55 ans qui ont un problème visuel non corrigé se perçoivent en mauvais état de santé, contre moins de 20% lorsqu'aucun problème visuel ne les affecte (Camirand *et al.* 2009). La Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge (DMLA) est la première cause de malvoyance dans les populations âgées des pays industrialisés. Dans ses formes précoces, elle affecte 10% des personnes entre 70 et 74 ans et jusqu'à presque un quart de la population après 80 ans. Ce sont 12% des plus de 80 ans qui présentent une DMLA avancée aux USA (Klein & Klein, 2013). Maladie multifactorielle, le premier facteur de risque est l'âge. Des facteurs génétiques (*Cfh*, *Arms2*...) et des facteurs environnementaux comme le tabagisme ou l'alimentation participent également au développement de la DMLA, dans ses formes précoces appelées maculopathies et dans ses évolutions vers les formes tardives que sont la DMLA exsudative ou dite humide et la DMLA atrophique ou sèche.

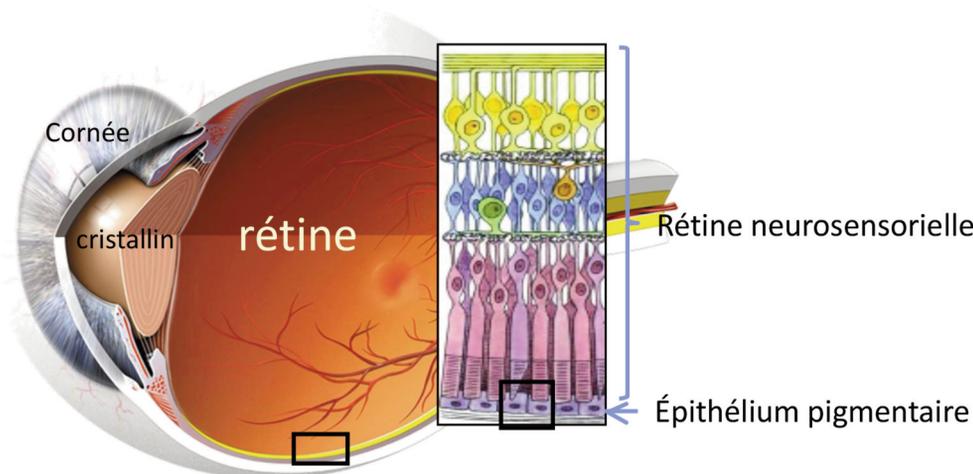


Figure 1 : Structure schématique de l'œil humain et de la rétine.

L'objectif de notre communication est de faire le point sur les relations entre alimentation et ophtalmologie en mettant un accent particulier sur les liens avec la DMLA, en résumant les principales données épidémiologiques et expérimentales du sujet et en mettant en perspective les nouvelles pistes de recherche et applications de la nutrition en ophtalmologie.

LA NUTRITION DE LA RÉTINE

Données anatomiques

On entend par rétine l'association de la rétine dite neurosensorielle et de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) (figure 1). Au même titre que le cerveau, la rétine a développé une barrière avec le compartiment vasculaire. Cette barrière hémato-rétinienne est tout d'abord physique et double : interne et externe. Cette duplicité physique du réseau vasculaire de la rétine a pour fondement la présence de vaisseaux dits centraux de la rétine qui irriguent la rétine neurosensorielle d'une part et de la choroïde qui est au contact de la face externe de l'EPR d'autre part. Veines et artères centrales rétinienne pénètrent dans l'œil à l'émergence du nerf optique. Le réseau vasculaire qui naît de ces vaisseaux centraux se ramifie dans la partie la plus interne de la rétine neurosensorielle, de sorte que la couche des photorécepteurs est avasculaire (figure 2). L'apport en nutriments et oxygène des cônes et bâtonnets est assuré par les choriocapillaires via l'EPR. La barrière physique des vaisseaux centraux de la rétine est formée par l'association entre cellules endothéliales, péricytes et astrocytes. Les jonctions serrées entre les cellules de l'EPR assurent la barrière physique externe (figure 3) (Rizzolo *et al.* 2011). Plusieurs données suggèrent que l'EPR constitue également une barrière métabolique entre la choroïde et la rétine neurosensorielle, dont la présence est affirmée en particulier par l'expression d'un certain nombre de protéines et récepteurs des lipides dans l'EPR. En particulier les récepteurs des lipoprotéines comme le récepteur des LDL ou SR-B1 sont exprimés à sa base, permettant la reconnaissance des LDL et des HDL (Tserentsoodol *et al.* 2006a; Tserentsoodol *et al.* 2006b). Ce point sera discuté plus en détails dans notre article. L'EPR a également la capacité de synthétiser des particules de composition et de structure proche des lipoprotéines (Curcio *et al.* 2010), suggérant son rôle actif dans le remodelage des lipides provenant de la circulation pour leur délivrance dans la rétine neurosensorielle dont les photorécepteurs.

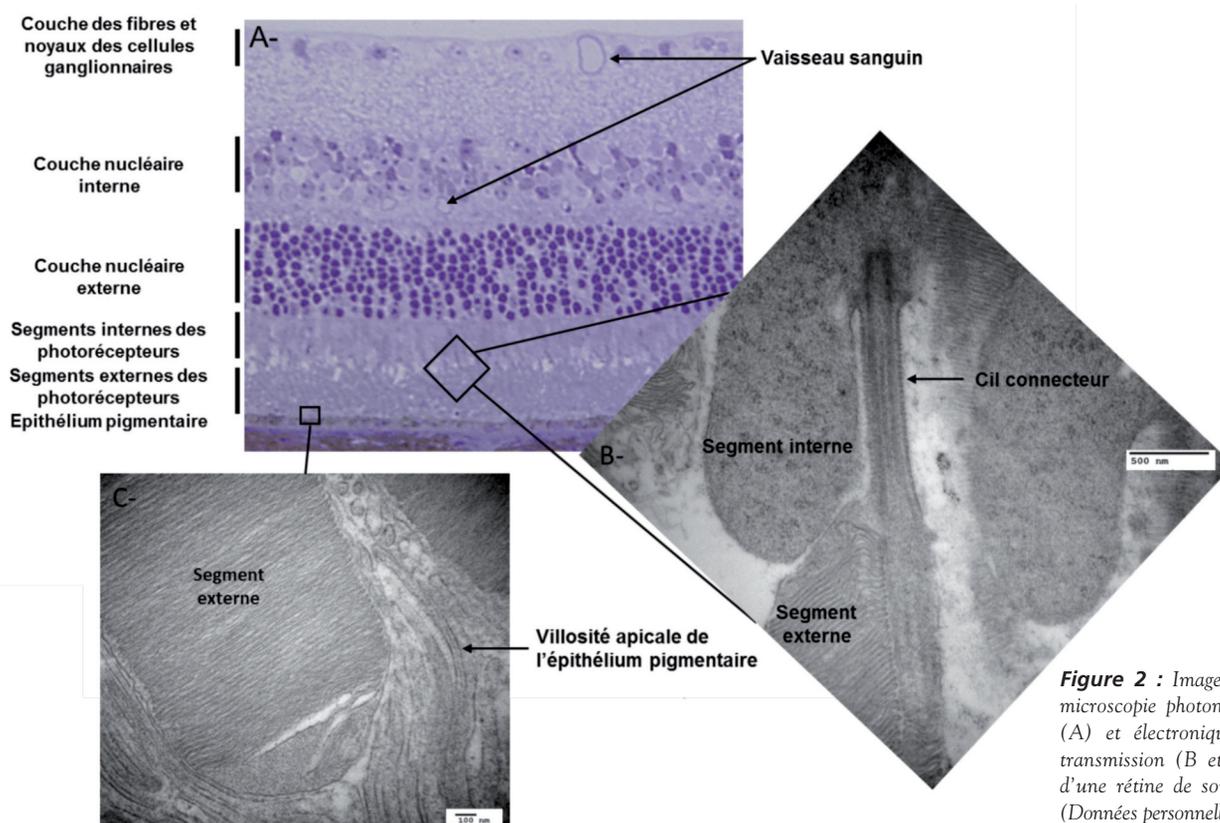


Figure 2 : Images en microscopie photonique (A) et électronique à transmission (B et C) d'une rétine de souris. (Données personnelles).

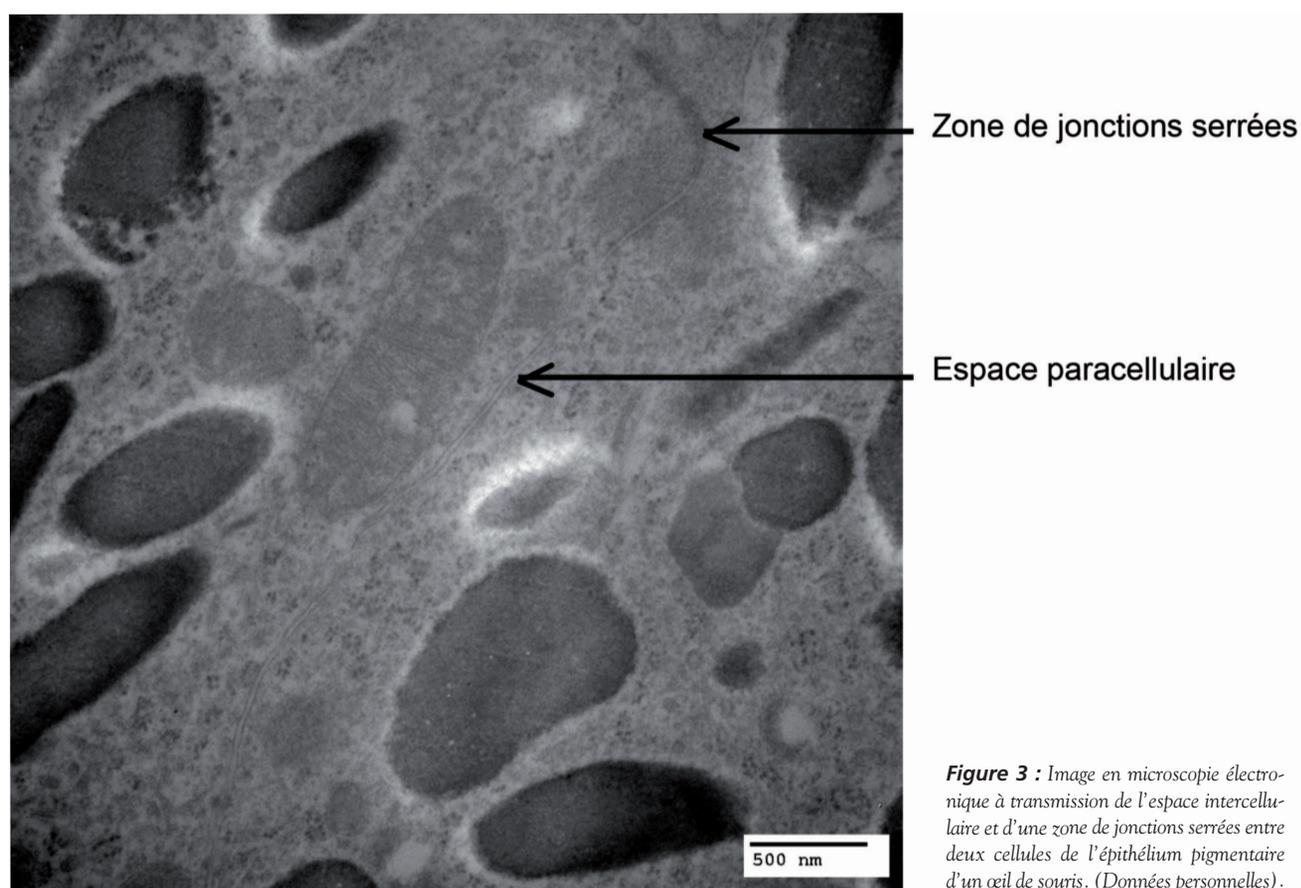


Figure 3 : Image en microscopie électronique à transmission de l'espace intercellulaire et d'une zone de jonctions serrées entre deux cellules de l'épithélium pigmentaire d'un œil de souris. (Données personnelles).

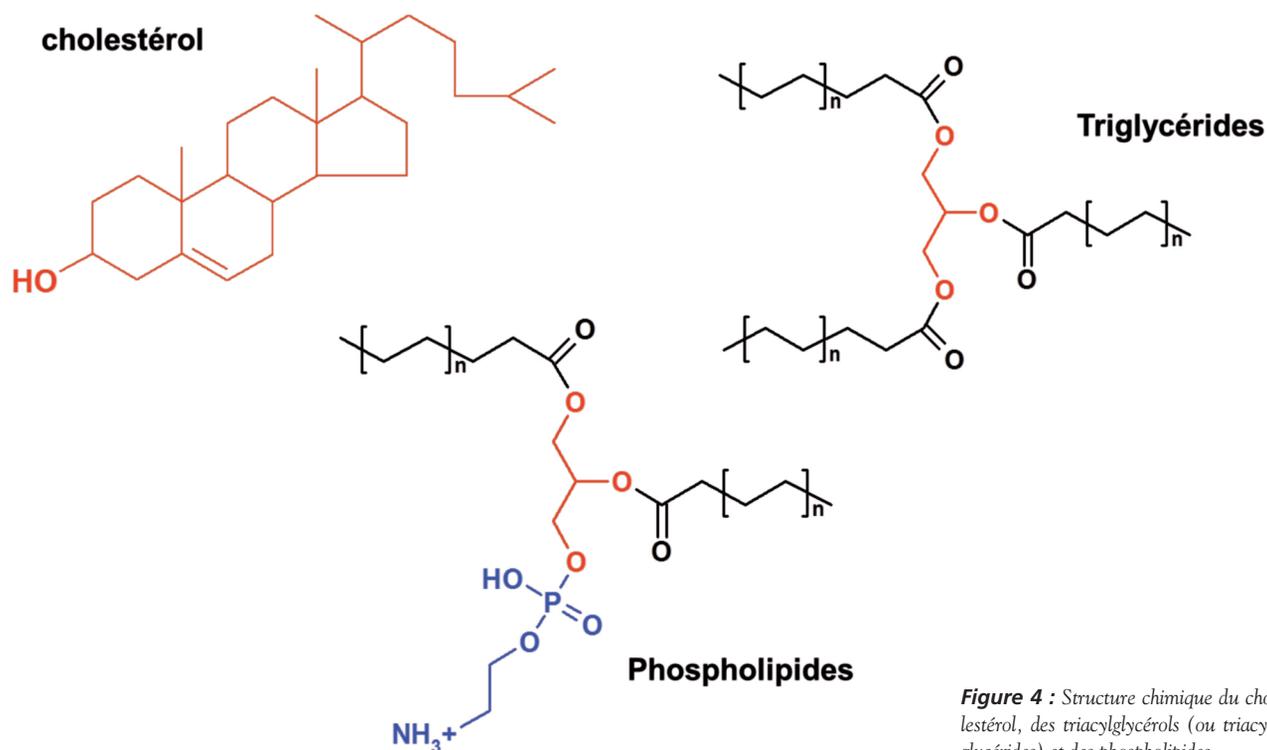


Figure 4 : Structure chimique du cholestérol, des triacylglycérols (ou triacylglycérides) et des phospholipides.

Nutrition lipidique de la rétine

Rappel sur les lipides

Les lipides constituent une classe hétérogène de molécules qui ont pour caractéristique commune d'être solubles dans des solvants organiques comme le chloroforme ou l'hexane. Les glycérides, les phospholipides, les stérols, les xanthophylles, les cires sont des molécules lipophiles (**figure 4**). Les acides gras sont les éléments de base des glycérides, des phospholipides et des esters (dont les esters de stérols, incluant donc les esters de cholestérol). Le glycérol constitue l'ossature des glycérides et des phospholipides (également appelés phosphoglycérides). Le nombre d'acides gras sur le glycérol permet de distinguer les mono-, di- et triacylglycérols. Les glycérides, et parmi eux plus encore, les triacylglycérols, constituent la principale forme de stockage des lipides. À dessein, les adipocytes qui constituent le tissu adipeux sont chargés de triacylglycérols. Les lipides constituent les nutriments les plus énergétiques. À poids équivalent, l'apport énergétique des lipides est plus de deux fois plus élevé que celui des protéines et des glucides (9kcal/g contre 4kcal/g). Les phospholipides comprennent deux acides gras et une base phosphorée qui peut être la phosphoéthanolamine, la phosphocholine, la phosphosérine ou le phosphoinositol. Les phospholipides sont les constituants majeurs des membranes cellulaires. Les propriétés biophysiques des phospholipides permettent l'organisation spatiale de la membrane cellulaire sous forme d'une bicouche lipidique. Les acides gras hydrophobes se font face tandis que les bases phosphorées dites polaires s'exposent au contact de l'environnement intra et extracellulaire, par nature aqueux et hydrophile. Un acide gras est constitué d'une extrémité acide carboxylique et d'une chaîne hydrocarbonée aliphatique (**figure 5**). La longueur et l'insaturation de la chaîne hydrocarbonée

permet de classer les acides gras en familles d'acides gras saturés, monoinsaturés ou polyinsaturés suivant la présence d'aucune double liaison carbone-carbone, d'une ou de plus de deux insaturations. À cette classification basée sur la structure s'ajoute une classification par famille : la famille des acides gras omega 9, celle des omega 6 et celle des omega 3. Cette nomenclature se fonde sur la position de la première double liaison par rapport à l'atome terminal de la chaîne aliphatique dénommé omega (extrémité CH₃ sur la figure). Un acide gras de la famille omega 3 est un acide gras qui présente une double liaison entre les carbones 3 et 4 à partir de l'extrémité non acide de l'acide gras. Pour la très grande majorité des acides gras polyinsaturés, les insaturations s'enchaînent à l'identique suivant le motif suivant : -CH=CH-CH₂-CH=CH-. L'appartenance à la famille des omega 3 ou des omega 6 n'est pas que structurelle. Elle est également métabolique. Chez les animaux, y compris chez l'Homme, les chefs de famille de ces deux familles sont l'acide linoléique pour les omega 6 et

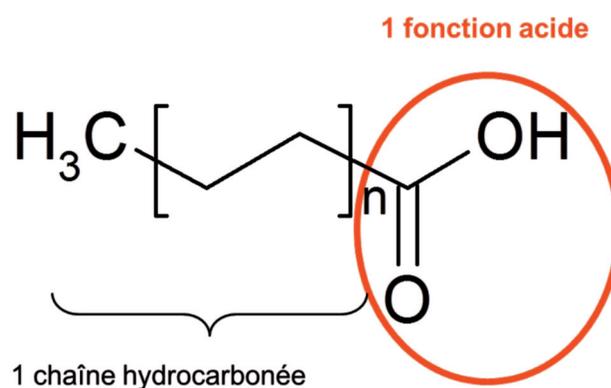


Figure 5 : Structure chimique d'un acide gras.

l'acide alpha-linolénique (ALA) pour les omega 3. Ces deux acides ont tous les deux 18 atomes de carbone et respectivement deux et trois insaturations. Ces acides gras sont dits indispensables car les animaux sont incapables de les synthétiser *de novo*. Par contre, les cellules eucaryotes sont pourvues de l'arsenal enzymatique pour ajouter des atomes de carbone et des insaturations aux chaînes hydrocarbonées des acides linoléique et alpha-linolénique. Ainsi naît le principe de familles qui conserve leur filum sans possibilité pour un acide gras d'une famille d'être précurseur d'un acide gras de l'autre famille. Les membres les plus essentiels de ces familles sont l'acide arachidonique (20 atomes de carbone, 4 insaturations) pour les omega 6 et les acides eicosapentaénoïque (20 atomes de carbone et 5 insaturations, EPA) et docosahexaénoïque (22 atomes de carbone et 6 doubles liaisons, DHA) pour les omega 3, qui sont appelés acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPI-LC). La notion d'essentialité de certains acides gras est fondée sur leur importance dans la physiologie des cellules eucaryotes. En effet, ces acides gras sont eux-mêmes à l'origine de molécules actives : à titre d'exemple, les prostaglandines, les résolvines ou les protectines sont des métabolites à fort potentiel dans la rétine et en particulier dans la physiopathologie de la DMLA, comme nous le développerons un peu plus loin (Gordon & Bazan, 2013).

Lipides alimentaires, transport et biodisponibilité des acides gras pour la rétine

Les principaux lipides alimentaires sont les triacylglycérols apportés en quantité par les huiles et les graisses dites concrètes comme le beurre ou les dépôts adipeux présents dans les viandes. Les phospholipides représentent également une source non négligeable d'acides gras alimentaires chez l'homme par la consommation de produits animaux, les cellules étant composées de membranes et donc de phospholipides.

La digestion des triacylglycérols commence dans la bouche par l'action de la lipase linguale, puis dans l'estomac grâce à la lipase gastrique. Mais la phase la plus active de la digestion a lieu dans le duodénum et le jéjunum grâce à la lipase pancréatique qui agit sur les micelles formées par les triacylglycérols et les sels biliaires pour hydrolyser les deux acides gras présents sur les positions externes des triacylglycérols. La nature et la position des acides gras sur le triacylglycérol sont des facteurs qui conditionnent la cinétique de l'hydrolyse des triacylglycérols et la biodisponibilité des acides gras. La présence d'AGPI-LC ralentit l'hydrolyse par rapport à des acides gras plus courts et moins insaturés (McClements *et al.* 2009). Les acides gras présents sur la position la plus interne du glycérol sont plus facilement absorbés que les acides gras présents en position externe. En particulier, parce que la lipase préserve la liaison entre l'acide gras et la position interne du glycérol, le 2-monoacylglycérol ainsi formé passe la barrière épithéliale plus rapidement que les acides gras libres. La digestion des phospholipides dans la lumière intestinale par des lipases pancréatiques, dont la phospholipase A2, libère l'acide gras présent sur la position interne du phospholipide. Acides gras libres et monoacylglycérols pénètrent dans l'entérocyte où ils vont participer à la resynthèse de triacylglycérols et à l'assemblage des principales lipoprotéines intestinales que sont les chylomicrons (Iqbal & Hussain, 2009). Comme l'illustre la **figure 6**, les lipoprotéines sont remodelées dans la circulation et dans le foie. Au cours de ce processus, leur composition en apolipoprotéines et en lipides est modifiée. Ainsi, d'une composition majoritairement triglycéridique des chylomicrons et des VLDL, les LDL et HDL s'enrichissent en esters de cholestérol. Pour qu'ils délivrent leur contenu, incluant celui en lipides, les lipoprotéines doivent être reconnues par les cellules de manière spécifique par un certain

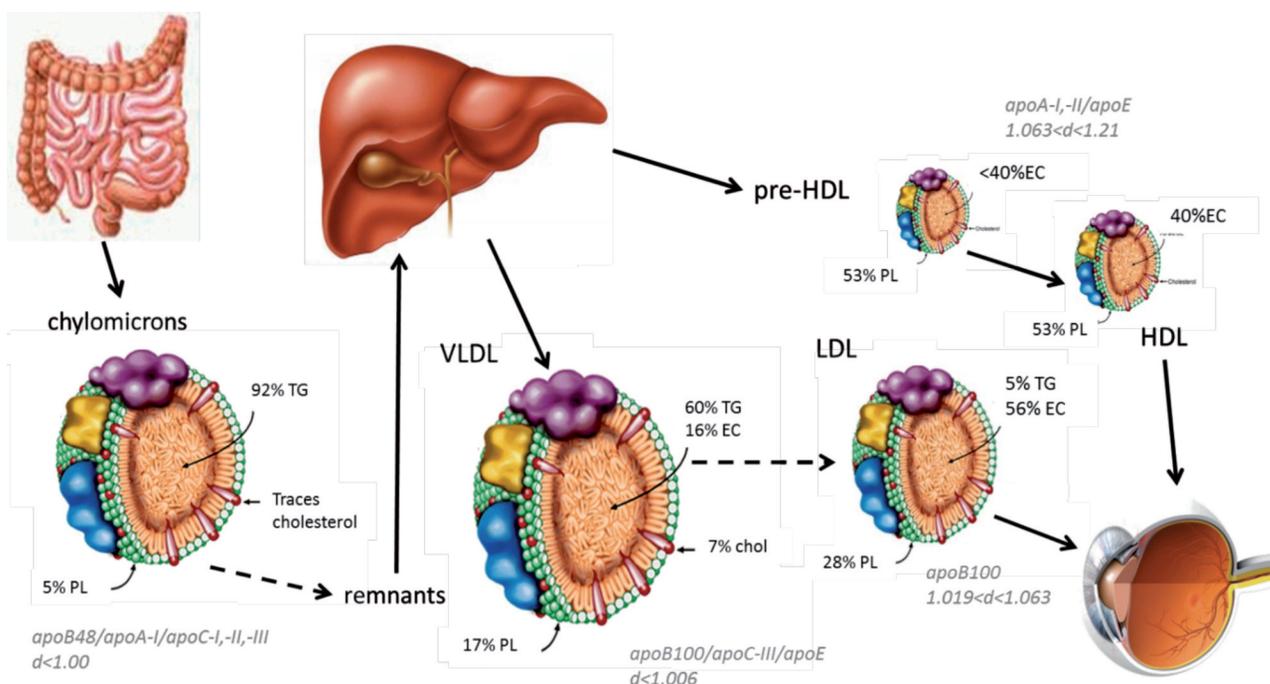


Figure 6 : Métabolisme et composition en lipides des lipoprotéines.

nombre de récepteurs et protéines, comme les récepteurs des LDL, SR-B1, SR-B2, ABCA1 ou CD36. Nombre de ces protéines ont été identifiées dans d'autres tissus que la rétine, comme les macrophages ou les cellules endothéliales où elles ont pour fonction de permettre l'ancrage des lipoprotéines. La fusion des membranes des particules HDL avec la membrane plasmique ou l'endocytose des particules LDL dans les cellules permettent au contenu des lipoprotéines d'être délivré aux cellules. L'expression de ces protéines dans la rétine (Tserentsoodol *et al.* ; 2006a, Tserentsoodol *et al.* 2006b) suggère leur importance dans la reconnaissance des lipoprotéines à ce niveau (Fliesler & Bretillon, 2010).

Le rôle des lipides dans la rétine a été longtemps focalisé sur l'importance du DHA dans les segments externes des photorécepteurs. En effet, le DHA est l'acide gras majoritaire de la rétine neurosensorielle, y compris chez l'Homme où il représente 15 à 20% des acides gras (Bretillon *et al.* 2008b). Grâce ses six insaturations, le DHA procure une fluidité importante aux membranes qui le contiennent (Litman & Mitchell, 1996). Cette fluidité est favorable aux mouvements des protéines dans les membranes et en particulier à celui de la rhodopsine, le pigment visuel présent dans les segments externes des photorécepteurs (Grossfield *et al.* 2006). Couplée à une protéine G, la rhodopsine ménage une logette au creux de ses sept domaines transmembranaires, au sein de laquelle le 11-cis-rétinal, dérivé de la vitamine A, se positionne. La transduction visuelle correspond au codage de l'information lumineuse portée par les photons lumineux : elle correspond à l'activation de la rhodopsine et à l'isomérisation du 11-cis-rétinal en tout-trans-rétinal dans les segments externes des photorécepteurs, ce qui génère un potentiel de membrane. Le rôle primordial du DHA dans ce phénomène a été révélé depuis de nombreuses années, en particulier *in vitro* sur des membranes reconstituées (Litman & Mitchell, 1996) ou chez des rongeurs ou des primates rendus déficients en acides gras omega 3 sur une ou plusieurs générations (Grossfield *et al.* 2006 ; Jeffrey *et al.* 2002). L'importance de ces modèles de carence en omega 3 sur au moins une génération d'animaux n'est pas anecdotique. En effet, plus encore que pour d'autres organes, la composition en acides gras de la rétine et du cerveau est intimement dépendante de la qualité des lipides apportés à la mère. Ainsi, pour déprimer la rétine d'un animal en DHA, il suffit de carencer le régime de la mère en acide alpha-linolénique depuis le premier jour de la gestation et de maintenir la descendance sous ce même régime déficient. Nicolas Bazan à La Nouvelle Orléans (USA) a été un des pionniers dans la description du métabolisme du DHA dans la rétine. Il a ainsi rapporté que le taux de DHA dans la rétine dépend tout d'abord de son recyclage dans les segments externes, de son apport alimentaire à la fois par l'intermédiaire de la choroïde et par les vaisseaux centraux de la rétine, et pour une part de la conversion de l'EPA en DHA (Bazan, 1989). Chez l'Homme, pour apprécier l'importance de l'apport alimentaire en DHA dans la rétine nous avons comparé sa teneur dans la rétine neurosensorielle de sujets âgés décédés à celle de leur plasma, leurs globules rouges et leur tissu adipeux de ces mêmes individus.

Le plasma a été considéré comme le reflet de l'apport en lipides à court terme, les globules rouges comme un indice de la consommation lors des derniers mois – la demi-vie des globules rouges étant de 120 jours – et le tissu adipeux comme le marqueur des habitudes alimentaires à long terme. Aucun de ces trois marqueurs ne s'est révélé associé à la teneur en DHA de la rétine (Acar *et al.* 2012 ; Bretillon *et al.* 2008b). Ce résultat suggère que chez l'homme adulte, l'apport alimentaire ne contribue que très marginalement à la teneur en DHA de la rétine neurosensorielle. Cependant, nous avons observé une association positive entre la teneur en DHA des esters de cholestérol présents à la base de l'EPR et le DHA de la rétine neurosensorielle (Bretillon *et al.* 2008b). Il est probable que ces esters de cholestérol proviennent du remodelage des lipoprotéines par l'EPR et fournissent une part du DHA à la rétine neurosensorielle.

APPORTS CONSEILLÉS ET PRÉVENTION DU VIEILLISSEMENT DE LA RÉTINE

De nouvelles recommandations alimentaires

Les dernières recommandations édictées par un panel d'experts sous l'égide de l'ANSES conseillent un apport de lipides correspondant à 35 -40% de l'apport énergétique quotidien chez l'adulte (<http://www.anses.fr/fr/content/les-lipides>). Au-delà de la quantité globale de lipides conseillée dans ces apports, la qualité et donc la nature des acides gras est importante. Alors que les précédentes éditions des recommandations se limitaient à la satisfaction des besoins physiologiques de l'enfant, de la femme enceinte ou de l'adulte, en incluant toujours ces aspects, cette mise à jour ambitionne à présent la prévention d'un certain nombre de pathologies comme la DMLA (*tableau 1*).

La transposition de ces apports nutritionnels dans le choix des sources alimentaires doit prendre en compte leur richesse et leur diversité en ces acides gras, ainsi que la variabilité de la teneur de ces acides gras, voire la variabilité inter-saisonnière. Les poissons et produits marins sont les principales sources en AGPI-LC omega 3, puisqu'ils représentent à eux seuls environ 60% de l'apport en AGPI-LC omega 3 (*figure 7*) (Astorg *et al.* 2004). Cependant, la viande et les œufs en constituent une source non négligeable avec 25% des apports. Les sources alimentaires en acide linoléique sont plus diversifiées : un tiers provient des huiles et 20% des viandes et œufs, d'autres sources participent également à concurrence de 5-10% (*figure 7*). Ainsi, s'il est relativement aisé de préconiser l'apport d'AGPI-LC omega 3 par une consommation accrue de poissons, il est revanche plus difficile de rendre applicable une consommation limitée d'acide linoléique par des mesures hygiéno-diététiques simples.

Habitudes alimentaires, vieillissement de la rétine et DMLA

La recommandation d'un apport privilégié en AGPI-LC omega 3 et d'une réduction des apports en acide linoléique est à consi-

| | | Besoin physiologique | Prévention du risque | | Apport Nutritionnel Conseillé 2010 |
|----------------------------|-------------------------|----------------------|--|----------|------------------------------------|
| | | | Syndrome métabolique – diabète - obésité | DMLA | |
| Lipides totaux | | 30% AET | 30-40% AET | <40% AET | 35-40% AET |
| Acides gras indispensables | Acide linoléique | 2% AET | 2% AET | ≤4% AET | 4% AET |
| | Acide alpha-linolénique | 0,8% AET | 0,8% AET | 0,8% AET | 1% AET |
| Acides gras essentiels | DHA | 250mg | 500-750mg | 500mg | 250mg |
| | EPA | - | | | 250mg |

Tableau 1 : Apports nutritionnels conseillés en lipides et acides gras pour un adulte consommant 2000 kcal par jour. AET : apport énergétique total. Source : Rapport d'expertise collective - Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras. ANSES 2011.

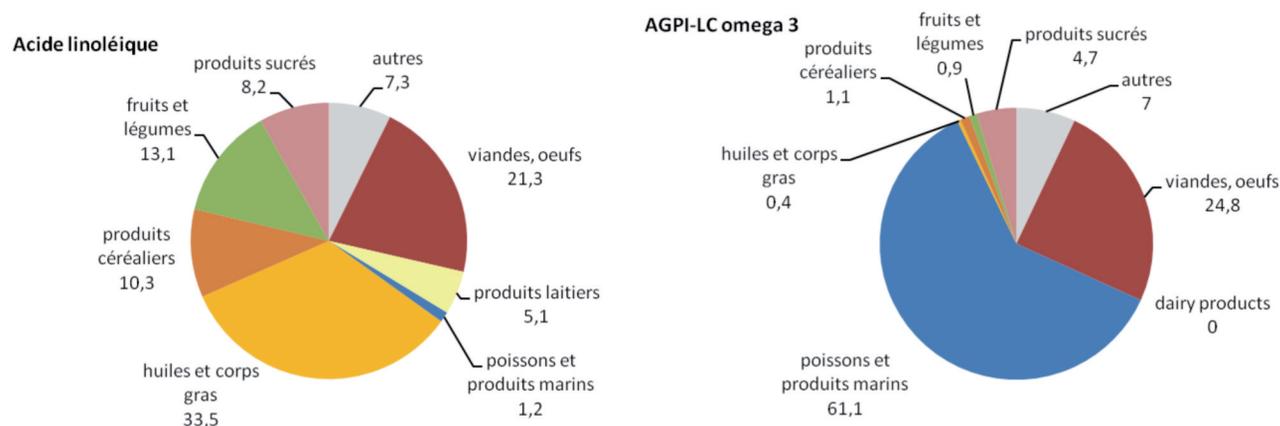


Figure 7 : Sources alimentaires en acide linoléique et en AGPI-LC omega 3 dans la population française. (D'après(Astorg et al., 2004).

dérer dans le cadre de la participation de l'alimentation à la prévention du risque de DMLA. En effet, plusieurs études épidémiologiques d'observation aboutissent à l'association entre la diminution du risque de DMLA et la consommation de poisson et d'AGPI-LC et d'un apport limité en acide linoléique. L'étude AREDS (*Age-Related Eye Disease Study*) est une des plus emblématiques. Étude clinique multicentrique menée aux États-Unis, elle a eu pour objectif, entre autres, de prendre en compte les facteurs alimentaires comme facteurs de risque de la DMLA. Les enquêtes alimentaires ont porté sur plus de 4700 sujets entre 2001 et 2005, suivis pendant cinq ans : les sujets dont la consommation d'AGPI-LC omega 3 est la plus importante (0,11% de l'AET) ont un risque de développer une DMLA de 30% inférieur à celui des faibles consommateurs d'AGPI-LC omega 3 (0,01% de l'AET) (Sangiovanni et al. 2009). L'étude Blue Mountains Eye Study en Australie rapporte une association comparable : une portion de poisson par semaine réduit le risque de DMLA de 30%, principalement chez les sujets qui ont un apport en acide linoléique plus faible que la valeur médiane (Tan et al. 2009). Aux USA, la consommation de plus de deux portions de poisson par semaine est associée à une diminution de 40% du risque de DMLA chez 681 jumeaux, vétérans de la seconde guerre mondiale. Cette pré-

vention est renforcée par les apports en acide linoléique les plus faibles (figure 8) (Seddon et al. 2006). Les vitamines anti-oxydantes comme les vitamines E et C, le zinc, les lutéine et zéaxanthine sont des micronutriments dont la consommation est associée de façon positive à la prévention du risque de DMLA (Age-Related Eye Disease Study Research Group, 2001, Age-Related Eye Disease Study Research Group, 2007). L'étude AREDS2 est une étude interventionnelle de phase 3 menée entre 2006 et 2012 sur 4200 personnes aux USA ; elle a évalué l'efficacité d'une supplémentation en EPA+DHA, et/ou lutéine+zéaxanthine pendant cinq ans sur la progression de la DMLA chez des volontaires de l'étude AREDS (Chew et al. 2012). Les sujets étaient déjà consommateurs de minéraux, vitamines et zinc protecteurs de la DMLA. Les résultats n'ont pas permis de montrer d'effet bénéfique supplémentaire d'un apport en EPA (650mg/jour) et en DHA (350mg/jour) sur la progression de la DMLA (Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group, 2013). Par contre, un apport en lutéine de 10mg/jour et en zéaxanthine de 2mg/jour chez les sujets les plus faibles consommateurs habituels réduit le risque de DMLA de 26% (Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group, 2013).

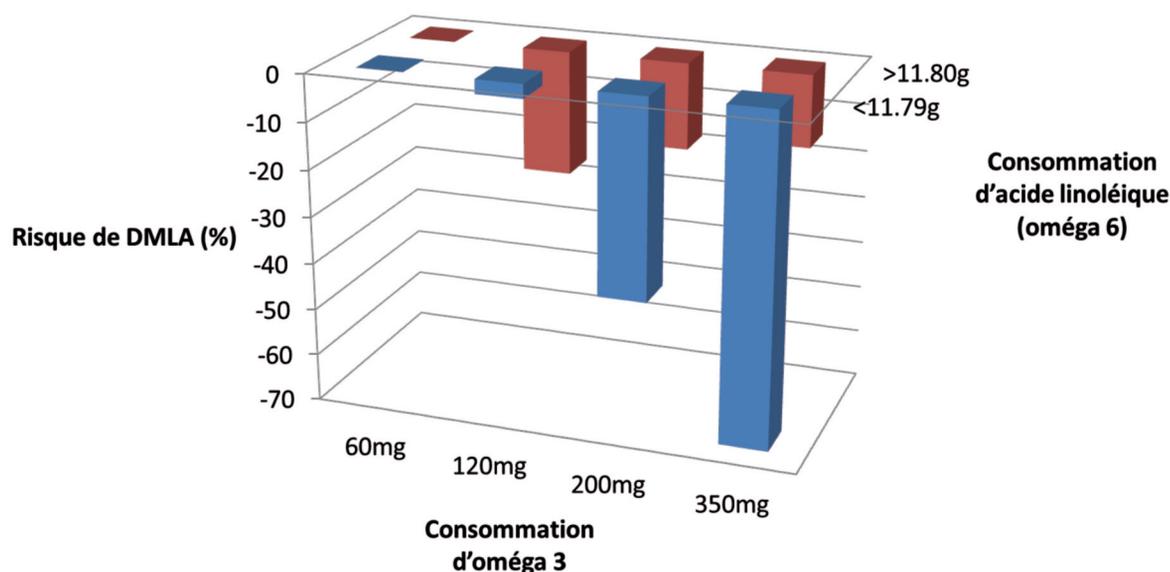


Figure 8 : Association entre consommation quotidienne d'acides gras omega 3 à longue chaîne et risque de DMLA en fonction de l'apport quotidien en acide linoléique. D'après (Seddon et al., 2006).

L'étude NAT2 (*Nutritional AMD Treatment 2*) a été conduite en France. Elle a été menée en double insu chez 263 patients présentant des signes de maculopathie à un œil et une DMLA néovasculaire sur l'autre œil. Les sujets sont astreints à la prise de 270mg/jour d'EPA et de 840mg/jour de DHA pendant trois ans. L'incidence de foyers néovasculaires a été suivie et n'est pas différente entre les sujets supplémentés en EPA et DHA (29,8%) et ceux du groupe placebo (29,7%). Cependant, et de façon intéressante, l'incidence de la DMLA s'est révélée plus faible (11,1%) chez les sujets dont les teneurs érythrocytaires en AGPI-LC omega 3 ont été les plus élevées que chez ceux présentant des valeurs les plus faibles (32,5%) ou ceux du groupe placebo (Souied et al. 2013).

Perspectives

Mécanismes de l'effet des omega 3 sur la DMLA

Les mécanismes qui sous-tendent l'effet protecteur des omega 3 sur le vieillissement de la rétine et la DMLA restent largement méconnus. Afin de mieux les cerner, nous avons mené une étude chez le rat de laboratoire : nous avons réalisé un régime dont la composition en acides gras était conforme aux recommandations nutritionnelles pour la prévention de la DMLA et inspiré des études épidémiologiques (Christen et al. 2011 ; Tan et al. 2009 ; SanGiovanni et al. 2008; Chong et al. 2008 ; Seddon et al. 2006). Pauvre en acide linoléique et modérément riche en AGPI-LC omega 3, il a été donné à des rats pendant une génération. Au terme de l'étude, chez leurs descendants adultes, l'apport alimentaire en AGPI-LC omega 3 augmentait l'incorporation dans la rétine de l'EPA, de son produit d'élongation, le DPA, mais non du DHA dont les teneurs restaient inchangées. Par contre, la diminution de l'apport en

acide linoléique améliorait l'incorporation des AGPI-LC omega 3 dans la rétine. Dans un volet supplémentaire, nous avons analysé l'expression d'un certain nombre de gènes dans la rétine. L'expression du gène codant le récepteur des LDL était augmentée par les régimes riches en AGPI-LC omega 3 et ce, particulièrement lorsque l'apport en acide linoléique était faible (Simon et al. 2011). L'extrapolation de ces résultats aux conditions du vieillissement de la rétine et à la DMLA doit encore rester prudente. Cependant, de façon intéressante l'invalidation de l'expression du gène codant le récepteur des LDL chez la souris induit un phénotype rétinien proche du vieillissement de la rétine humaine, caractérisé par l'accumulation de lipides à la base de la rétine, les dépôts autofluorescents au fond d'œil et la diminution des fonctions de la rétine (Bretillon et al. 2008a). Ainsi, nous pouvons suspecter le rôle central du récepteur des LDL dans le vieillissement de la rétine et dans la médiation des effets des AGPI-LC omega 3 dans la rétine. Une diminution de son expression participerait à favoriser le vieillissement de la rétine, alors qu'à l'inverse, en tant que nutriments protecteurs du vieillissement, les AGPI-LC omega 3 augmenteraient son expression.

Des études suggèrent que le DHA ne serait pas responsable lui-même des effets des AGPI-LC omega 3 sur le vieillissement de la rétine et sur la prévention de la DMLA : la conversion du DHA et de l'EPA en métabolites biologiquement actifs comme les résolvines et protectines est responsable d'effets anti-angiogéniques, anti-inflammatoires et neuroprotecteurs (Bazan et al. 2010; Gordon & Bazan, 2013; Sheets et al. 2010). Ces métabolites seraient produits à la demande, en réponse à des stress cellulaires et particulièrement par l'EPR, comme des molécules signal capables de protéger la rétine des dommages.

Interactions gènes-nutriments et DMLA

De nouvelles voies de recherche naissent de quelques données qui associent gènes et nutriments. La DMLA est une pathologie multifactorielle dans laquelle le risque génétique permet de discriminer le risque de progression de DMLA vers les formes les plus avancées chez 80% des patients (Seddon *et al.* 2009). Par des approches ciblées sur certains polymorphismes ou par des approches pan-génomiques, plusieurs facteurs de risque génétiques ont été identifiés, dont le facteur H du complément (CFH) ou un polymorphisme dans le gène *LOC387715* (Peter *et al.* 2011). Une étude menée aux Pays-Bas rapporte un effet protecteur de la consommation de nutriments comme l'EPA et le DHA sur le risque de DMLA en fonction de la présence d'allèles à risque de DMLA. En d'autres termes, les sujets les plus à risque génétique de DMLA, porteurs des gènes *CFH* et *LOC387715* en particulier, diminuent leur risque de DMLA lorsque leur régime alimentaire est riche en EPA et DHA et en lutéine et zéaxanthine (Ho *et al.* 2011). Le mécanisme de cette interaction reste pour l'instant inconnu. Cependant, on peut suspecter le rôle central de l'inflammation et qu'elle soit la cible de ces nutriments. En effet, le CFH est un facteur du complément qui régule l'inflammation. Les allèles à risque altèreraient la fonction régulatrice du CFH, aboutissant à sa suractivation et à l'inflammation (Anderson *et al.* 2010). Les AGPI-LC omega 3 sont des effecteurs de l'inflammation (Calder, 2012). En modulant les mécanismes de l'inflammation, les AGPI-LC omega 3 pourraient ainsi contrecarrer les conséquences délétères du génotype sur l'inflammation.

CONCLUSION

Avec le vieillissement attendu de la population dans les décennies à venir et la prévalence importante de la DMLA sous ses formes précoces et avancées, la population atteinte de DMLA est amenée à représenter une part importante de la population des pays industrialisés. Source de handicap qui peut aller jusqu'à la cécité, la prise en charge de ces patients est un enjeu social et médical. Préoccupation du clinicien, le traitement des patients atteints de DMLA s'est longtemps focalisé sur ses formes avancées et néovasculaires, à cause du risque hémorragique important. Pourtant, les données de l'épidémiologie observationnelle nous incitent à considérer l'alimentation dans l'arsenal thérapeutique. Passer de la nutrition à l'alimentation nécessite de requérir à des recommandations simples et applicables. De nouvelles voies émergent également dans le champ de la personnalisation de l'approche thérapeutique en considérant l'interaction entre risque génétique et nutriments.

BIBLIOGRAPHIE

- Acar N, Berdeaux O, Gregoire S, Cabaret S, Martine L, Gain P, *et al.* Lipid Composition of the Human Eye: Are Red Blood Cells a Good Mirror of Retinal and Optic Nerve Fatty Acids? *PLoS One.* 2012; 7:e35102.
- Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) 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; 309:2005-15.
- 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; 119:1417-36.
- Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Relationship of Dietary Carotenoid and Vitamin A, E, and C Intake With Age-Related Macular Degeneration in a Case-Control Study: AREDS Report No. 22. *Arch Ophthalmol.* 2007; 125:1225-1232.
- Anderson DH, Radeke MJ, Gallo NB, Chapin EA, Johnson PT, Curletti CR, *et al.* The pivotal role of the complement system in aging and age-related macular degeneration: Hypothesis re-visited. *Prog Retin Eye Res.* 2010; 29:95-112.
- Astorg P, Arnault N, Czernichow S, Noiset N, Galan P, Hercberg S. Dietary intakes and food sources of n-6 and n-3 PUFA in French adult men and women. *Lipids.* 2004; 39:527-35.
- Bazan N 1989. In: LAVAIL, M., ANDERSON, R. & HOLLYFIELD, J. (eds.) *Inherited and environmentally induced retinal degenerations.* New York: Elsevier.
- Bazan NG, Calandria JM, Serhan CN. Rescue and repair during photoreceptor cell renewal mediated by docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1. *J Lipid Res.* 2010; 51:2018-2031.
- Bretillon L, Acar N, Seeliger MW, Santos M, Maire MA, Juaneda P, *et al.* ApoB₁₀₀, LDLR^{-/-} Mice Exhibit Reduced Electoretinographic Response and Cholesteryl Esters Deposits in the Retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008a; 49:1307-14.
- Bretillon L, Thuret G, Grégoire S, Acar N, Joffre C, Bron A, *et al.* Lipid and fatty acid profile of the retina, retinal pigment epithelium/choroid, and lacrimal gland, and associations with adipose tissue fatty acids in human subjects. *Exp Eye Res.* 2008b; 87:521-528.
- Calder PC. Mechanisms of Action of (n-3) Fatty Acids. *J Nutr.* 2012; 142:592S-599S.
- Camirand J, Sermet C, Dumitru V, Guillaume S. La santé perçue des 55 ans et plus en France et au Québec : différences et similitudes. *Questions d'économie de la santé.* 2009; 142:1-8.
- Chew EY, Clemons T, SanGiovanni JP, Danis R, Domalpally A, McBee W, *et al.* The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2): Study Design and Baseline Characteristics (AREDS2 Report Number 1). *Ophthalmology.* 2012; 119:2282-2289.
- Chong EWT, Kreis AJ, Wong TY, Simpson JA, Guymer RH. 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.

- Christen WG, Schaumberg DA, Glynn RJ, Buring JE. Dietary {omega}-3 Fatty Acid and Fish Intake and Incident Age-Related Macular Degeneration in Women. *Arch Ophthalmol*. 2011; 129:921-9.
- Curcio CA, Johnson M, Huang JD, Rudolf M. Apolipoprotein B-containing lipoproteins in retinal aging and age-related macular degeneration. *J Lipid Res*. 2010; 51:451-67.
- Fliesler SJ & Bretillon L. The ins and outs of cholesterol in the vertebrate retina. *J Lipid Res*. 2010; 51:3399-3413.
- Gordon WC & Bazan NG. Mediator lipodomics in ophthalmology: targets for modulation in inflammation, neuroprotection and nerve regeneration. *Curr Eye Res*. 2013; 38:995-1005.
- Grossfield A, Feller SE, Pitman MC. A role for direct interactions in the modulation of rhodopsin by {omega}-3 polyunsaturated lipids. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;4888-4893.
- Ho L, van Leeuwen R, Witteman JCM, van Duijn CM, Uitterlinden AG, Hofman A, *et al*. Reducing the Genetic Risk of Age-Related Macular Degeneration With Dietary Antioxidants, Zinc, and {omega}-3 Fatty Acids: The Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol*. 2011; 129:758-766.
- Iqbal J & Hussain MM. Intestinal lipid absorption. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009; 296:E1183-1194.
- Jeffrey BG, Mitchell DC, Gibson RA, Neuringer M. n-3 fatty acid deficiency alters recovery of the rod photoresponse in rhesus monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002; 43:2806-14.
- Klein R & Klein BEK. The Prevalence of Age-Related Eye Diseases and Visual Impairment in Aging: Current Estimates. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54:ORSF5-ORSF13.
- Litman BJ & Mitchell DC. A role for phospholipid polyunsaturation in modulating membrane protein function. *Lipids*. 1996; 31 Suppl:S193-7.
- McClements DJ, Decker EA, Park Y. Controlling lipid bioavailability through physicochemical and structural approaches. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2009; 49:48-67.
- Peter I, Huggins GS, Ordovas JM, Haan M, Seddon JM. Evaluation of new and established age-related macular degeneration susceptibility genes in the Women's Health Initiative Sight Exam (WHI-SE) Study. *Am J Ophthalmol*. 2011; 152:1005-1013 e1.
- Rizzolo LJ, Peng S, Luo Y, Xiao W. Integration of tight junctions and claudins with the barrier functions of the retinal pigment epithelium. *Progr Retin Eye Res*. 2011; 30:296-323.
- Sangiovanni JP, Agron E, Meleth AD, Reed GF, Sperduto RD, Clemons TE, *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; 90:1601-7.
- SanGiovanni JP, Chew EY, Agron E, Clemons TE, Ferris FL, 3rd, Gensler G, *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; 126:1274-9.
- Seddon JM, George S, Rosner B. Cigarette smoking, fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and associations with age-related macular degeneration: the US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2006; 124:995-1001.
- Seddon JM, Reynolds R, Maller J, Fagerness JA, Daly MJ, Rosner B. Prediction model for prevalence and incidence of advanced age-related macular degeneration based on genetic, demographic, and environmental variables. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50:2044-53.
- Sheets KG, Zhou Y, Ertel MK, Knott EJ, Regan CE, Jr., Elison JR, *et al*. Neuroprotectin D1 attenuates laser-induced choroidal neovascularization in mouse. *Mol Vis*. 2010; 16:320-9.
- Simon E, Bardet B, Gregoire S, Acar N, Bron AM, Creuzot-Garcher CP, *et al*. Decreasing dietary linoleic acid promotes long chain omega-3 fatty acid incorporation into rat retina and modifies gene expression. *Exp Eye Res*. 2011; 93:628-635.
- Souied EH, Delcourt C, Querques G, Bassols A, Merle B, Zourani A, *et al*. Oral docosahexaenoic acid in the prevention of exudative age-related macular degeneration: the Nutritional AMD Treatment 2 study. *Ophthalmology*. 2013; 120:1619-31.
- Tan JSL, Wang JJ, Flood V, Mitchell P. Dietary Fatty Acids and the 10-Year Incidence of Age-Related Macular Degeneration: The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127:656-665.
- Tserentsoodol N, Gordiyenko NV, Pascual I, Lee JW, Fliesler SJ, Rodriguez IR. Intraretinal lipid transport is dependent on high density lipoprotein-like particles and class B scavenger receptors. *Mol. Vis*. 2006a; 12:1319-33.
- Tserentsoodol N, Szein J, Campos M, Gordiyenko NV, Fariss RN, Lee JW, *et al*. Uptake of cholesterol by the retina occurs primarily via a low density lipoprotein receptor-mediated process. *Mol. Vis*. 2006b; 12:1306-18.