

Résultats de l'étude ALIENOR : quelles implications pratiques ?

RÉSUMÉ : L'étude ALIENOR est une étude de cohorte en population générale âgée, ayant pour objectif l'étude des associations entre les maladies oculaires liées à l'âge (DMLA, glaucome, cataracte, sécheresse oculaire) et les facteurs nutritionnels (acides gras oméga-3, lutéine et zéaxanthine, antioxydants).

Les facteurs génétiques, vasculaires et environnementaux sont également étudiés. Les premiers résultats de cette étude ont permis de confirmer l'association forte de la DMLA avec le gène du facteur H du complément et avec le tabagisme, ainsi qu'une diminution du risque de DMLA chez les forts consommateurs d'acides gras oméga-3.

De nombreux autres résultats sont attendus dans les prochaines années sur le rôle des autres facteurs nutritionnels (caroténoïdes, antioxydants), des autres facteurs de risque (génétiques, vasculaires, exposition au soleil...), dans d'autres pathologies oculaires (glaucome, cataracte, sécheresse oculaire).



→ **C. DELCOURT**

Inserm, Centre Inserm 897
"Epidémiologie et Biostatistique",
Université Bordeaux Segalen,
BORDEAUX.

Contexte

Au niveau mondial, les principales causes de cécité et de malvoyance sont des maladies dégénératives, affectant les différentes parties de l'œil : la rétine (DMLA), le nerf optique (glaucome) et le cristallin (cataracte). L'étiologie de ces pathologies est multifactorielle, impliquant des facteurs non modifiables (âge, sexe, facteurs génétiques) et modifiables. Plusieurs facteurs modifiables ont été mis en évidence au cours des 20 dernières années, tels que le tabagisme (pour la DMLA et la cataracte), l'exposition aux ultraviolets (pour la cataracte), la pression intra-oculaire (pour le glaucome). Des recherches sont également en cours sur l'identification de facteurs nutritionnels permettant de prévenir ou de ralentir l'évolution de ces maladies.

Dans ce contexte, nous menons depuis 2006 l'étude ALIENOR (Antioxydants, Lipides Essentiels, Nutrition et maladies OculaiRes) [1], qui a pour objectif d'étudier les associations entre les maladies

oculaires liées à l'âge (DMLA, glaucome, cataracte, sécheresse oculaire) et les facteurs nutritionnels. Cette recherche est menée grâce à une collaboration étroite entre le centre Inserm 897 (C. Delcourt, P. Barberger-Gateau, J.F. Dartigues) et le service d'ophtalmologie du CHU de Bordeaux (J. Colin, J.F. Korobelnik, M.N. Delyfer, M.B. Rougier, F. Malet, C. Schweitzer).

Nous nous intéressons particulièrement à trois types de nutriments : les acides gras oméga-3, les caroténoïdes (lutéine et zéaxanthine) et les antioxydants (vitamines E et C, oligo-éléments). Nous étudions également les autres déterminants majeurs de ces maladies : facteurs génétiques, facteurs environnementaux (notamment exposition au soleil) et facteurs vasculaires.

L'étude ALIENOR

L'étude ALIENOR est une cohorte épidémiologique en population géné-

REVUES GÉNÉRALES

Micronutrition

rale âgée. Elle s'appuie sur une étude existante, l'étude des 3 Cités (3C), dont l'objectif est l'étude des facteurs vasculaires de la démence. L'étude 3C a inclus 9 294 personnes âgées d'au moins 65 ans dans 3 villes (Bordeaux, Dijon et Montpellier), dont 2 104 à Bordeaux. Les sujets ont été contactés individuellement à partir des listes électorales. Ils ont été recrutés en 1999-2001 et suivis environ tous les 2 ans depuis (**fig. 1**). Les données recueillies à chaque suivi incluent des tests cognitifs et la recherche active de démence, ainsi que de nombreux paramètres vasculaires. De plus, une biothèque (ADN, plasma) a été constituée à l'inclusion. A Bordeaux, des données nutritionnelles détaillées ont également été recueillies : dosages de certains nutriments dans la sérothèque (antioxydants, acides gras oméga-3, caroténoïdes) et enquêtes alimentaires détaillées (rappel des 24 heures, questionnaire de fréquence) réalisées lors du premier examen de suivi (2001-2002).

L'étude ALIENOR consiste en des examens ophtalmologiques, qui sont proposés à tous les participants de la cohorte 3C bordelaise depuis le troisième examen de suivi (2006-2008) (**fig. 1**). Parmi les 1 450 sujets ayant participé au troisième examen de suivi de la cohorte bordelaise, 963 ont accepté de participer à la cohorte ALIENOR. Ces examens comprennent, à chaque œil : des mesures de la réfraction et de l'acuité visuelle, deux

photographies couleur de la rétine à 45° (macula, nerf optique), une mesure de la pression intraoculaire et de l'épaisseur cornéenne centrale, un test du *break-up time*. Un auto-questionnaire sur les facteurs de risque oculaires (exposition au soleil, utilisation de la télévision et de l'ordinateur) et les symptômes de sécheresse oculaire (index OSDI) a également été recueilli. De plus, depuis 2009, des investigations oculaires innovantes sont réalisées : examen en tomographie à cohérence optique de haute résolution et en autofluorescence (OCT Spectralis, Heidelberg, Allemagne), imagerie rétinienne à grand champ (Optomap, Optos, Dunfermline, Royaume Uni), propriétés biomécaniques de la cornée (Ocular Response Analyzer, Reichert, Depew, Etats-Unis). Une étude ancillaire sur le pigment maculaire a également été réalisée auprès de 395 sujets, en 2008-2009.

Ces différents examens ophtalmologiques ont permis le diagnostic des principales maladies oculaires (DMLA, glaucome, cataracte), suivant les classifications internationales. Des associations de ces maladies avec le statut nutritionnel, les facteurs génétiques et vasculaires sont maintenant recherchées dans cette cohorte. Les tout premiers résultats portent sur les facteurs de risque de la DMLA : d'une part le gène du facteur H du complément (CFH) et le tabagisme [2] ; d'autre part les apports alimentaires en acides gras oméga-3 [3].

DMLA, gène du CFH et tabagisme

Nous avons confirmé que le risque de DMLA néovasculaire est multiplié par 6 chez les sujets homozygotes pour le polymorphisme CFH Y402H, portant deux copies de l'allèle à risque [2]. Les sujets hétérozygotes (portant une seule copie de l'allèle à risque) avaient également un risque de DMLA néovasculaire multiplié par 4. Certaines anomalies rétinienne précoces étaient également très fréquentes chez les sujets homozygotes : les grands drusen foveolaires (dans les 1 000 microns centraux), dont le risque était multiplié par 6, les drusen couvrant une grande surface, la présence d'anomalies pigmentaires (plutôt extrafovéolaires).

Concernant le tabagisme, notre échantillon comprenait peu de fumeurs actuels (4,7 %), mais une proportion importante d'anciens fumeurs (30,4 %). En raison du petit nombre de fumeurs actuels, nous avons étudié tous les fumeurs (actuels ou anciens), répartis suivants deux groupes : gros fumeurs (au moins 20 paquets-années), fumeurs modérés (moins de 20 paquets-années). Pour rappel, les paquets-années représentent une mesure de l'exposition cumulée au tabac, et sont calculés en multipliant le nombre moyen de paquets/jour par la durée du tabagisme. Vingt paquets-années représentent donc, par exemple, un tabagisme d'un paquet/jour pendant 20 ans, ou de 2 paquets/jour pendant 10 ans. Selon cette définition, les gros fumeurs (actuels ou anciens) avaient un risque de DMLA néovasculaire multiplié par 2,8. De même que pour le gène du CFH, les gros fumeurs présentaient un risque augmenté de grands drusen foveolaires, de drusen couvrant une grande surface et d'anomalies pigmentaires (plutôt extrafovéolaires).

Quels enseignements peut-on tirer de ces premiers résultats ? Tout d'abord, cela confirme la nature multifactorielle de la DMLA, faisant intervenir des fac-

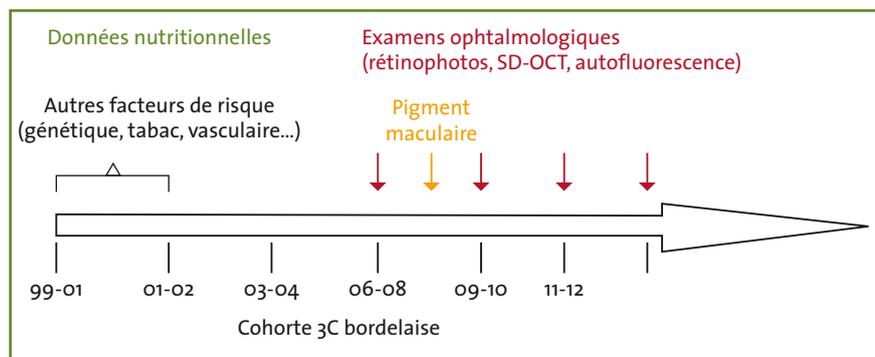


Fig. 1 : Recueil des données dans l'étude ALIENOR.

teurs génétiques et des facteurs liés au mode de vie, les effets des uns ne faisant pas disparaître les effets des autres. Deuxièmement, ces données confirment l'implication du système du complément, et donc des phénomènes inflammatoires, dans l'étiologie de la DMLA. Cela pourrait, à terme, déboucher sur de nouvelles voies thérapeutiques pour la DMLA. Troisièmement, notre étude confirme que le tabagisme est un facteur de risque majeur de la DMLA [4, 5]. Comme nous l'avions déjà montré dans l'étude POLA, réalisée à Sète dans les années 1990 [6], le risque de DMLA ne se limite pas aux fumeurs actuels, mais reste présent longtemps chez les anciens fumeurs, probablement pendant une vingtaine d'années. Pour évaluer leur risque de DMLA, il est donc important d'interroger les patients sur leurs habitudes tabagiques actuelles, mais également sur leur historique de tabagisme au cours des 20 dernières années. La quantité fumée apparaît également importante, puisque l'excès de risque est présent surtout chez les gros fumeurs (au moins 20 paquets-années), dans les deux études.

Un petit questionnaire permet aisément de documenter ces différents éléments (fig. 2). Si le patient est fumeur actuel, ou a arrêté depuis moins de 20 ans, et qu'il a

Tabac	
N'a jamais fumé	<input type="checkbox"/>
Fumeur actuel	<input type="checkbox"/>
Fumeur passé	<input type="checkbox"/>
Si fumeur passé,	
année de l'arrêt :	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Nombre d'années de tabagisme :	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Nombre moyen de cigarettes/jour :	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
(1 cigare = 2 cigarettes ; 1 pipe = 4 cigarettes)	
Nombre de paquets-années = durée du tabagisme * (nombre moyen de cigarettes/jour)/20	

FIG. 2 : Questionnaire sur les habitudes tabagiques.

POINTS FORTS

- ➔ L'étude ALIENOR confirme la multiplication par 6 du risque de DMLA néovasculaire chez les sujets homozygotes pour le polymorphisme Y402H du gène du facteur H du complément. Cela confirme l'implication du système du complément, et donc de l'inflammation, dans l'étiologie de la DMLA.
- ➔ L'étude ALIENOR confirme que le tabagisme est un facteur de risque majeur de la DMLA. Cela est vrai pour les fumeurs actifs, mais également pour les anciens fumeurs, surtout s'il s'agit de gros fumeurs (au moins 20 paquets-années).
- ➔ L'étude ALIENOR montre une nette diminution du risque de DMLA chez les forts consommateurs d'acides gras oméga-3 à longue chaîne (DHA, DPA, EPA).

fumé plus de 20 paquets-années, il doit être considéré comme ayant un risque élevé de développer une DMLA. Cela est d'autant plus vrai s'il présente des anomalies précoces, telles que des drusen foveolaires, ou couvrant une grande surface, ou des anomalies pigmentaires. De tels patients devraient probablement bénéficier d'un suivi ophtalmologique renforcé, afin de détecter au plus tôt l'apparition d'une DMLA néovasculaire et de la traiter. Il est également important d'inciter fortement les fumeurs actifs à arrêter de fumer dès la quarantaine, d'autant plus s'ils présentent des signes, mêmes mineurs, de maculopathie liée

à l'âge (drusen, même petits, anomalies pigmentaires).

DMLA et apports alimentaires en acides gras oméga-3

Nous avons également montré une diminution du risque de DMLA chez les personnes ayant des apports élevés en acides gras oméga-3 à longue chaîne [3]. Les acides gras oméga-3 comprennent un précurseur (acide alpha-linolénique [ALA]) et trois dérivés à longue chaîne (EPA, DPA et DHA) (fig. 3). L'ALA est un nutriment dit essentiel, car les êtres humains sont incapables

• Les principaux oméga-3

– Acide alpha-linolénique (ALA) : C18:3 (n-3)
Essentiel (non synthétisable par l'Homme)



– EPA : c20:5 (n-3)

– DPA : c22:5 (n-3)

– DHA : c22:6 (n-3)

Oméga-3 "longue chaîne"



- Chez l'Homme, conversion faible de l'ALA en oméga-3 longue chaîne : dépendance forte des apports alimentaires en longue chaîne

FIG. 3 : Les acides gras oméga-3.

REVUES GÉNÉRALES

Micronutrition

de le synthétiser de novo, et dépendent donc de l'alimentation comme unique source (principalement à partir d'huiles végétales, de noix et de légumes verts). La synthèse des dérivés à longue chaîne est également faible chez les êtres humains, qui dépendent donc essentiellement de leur apport alimentaire, principalement par la consommation de poisson. Nous avons montré que les apports alimentaires en acides gras oméga-3 sont insuffisants dans la population française [7, 8].

Les acides gras oméga-3 à longue chaîne ont d'importantes fonctions structurales et protectives dans la rétine, et pourraient exercer un effet protecteur vis-à-vis de la DMLA [9]. Ainsi, dans l'étude ALIENOR, les personnes qui consommaient beaucoup d'oméga-3 à longue chaîne en 2001-2002 présentaient un risque diminué de 74 % de présenter une DMLA néovasculaire en 2006-2008 (fig. 4). Le risque de maculopathie liée à l'âge (MLA) de type 1 (drusen séreux seuls ou anoma-

lies pigmentaires seules) était également significativement diminué. Les associations allaient dans le même sens pour la MLA2 (drusen séreux associés à des anomalies pigmentaires) et la DMLA atrophique, mais n'atteignaient pas la signification statistique. Globalement, le risque de DMLA (atrophique et/ou néovasculaire) était diminué de 41 %. Ces résultats sont cohérents avec plus d'une quinzaine d'études épidémiologiques, au niveau mondial, dont 6 études prospectives (dont les apports alimentaires ont été évalués plusieurs années avant le diagnostic de DMLA) (fig. 5).

L'ensemble de ces données épidémiologiques suggère donc fortement que les acides gras oméga-3 pourraient avoir un effet protecteur vis-à-vis de la DMLA. Il reste cependant à démontrer que ce risque peut être modifié, au travers d'études interventionnelles augmentant les apports nutritionnels en acides gras oméga-3 (par des modifications des habitudes alimentaires et/ou des suppléments). C'est, en particulier, l'un des objectifs de l'étude AREDS2, qui teste actuellement l'effet d'un supplément en acides gras oméga-3 à longue chaîne (DHA et EPA) pour diminuer le risque de développer une DMLA chez des patients atteints de MLA.

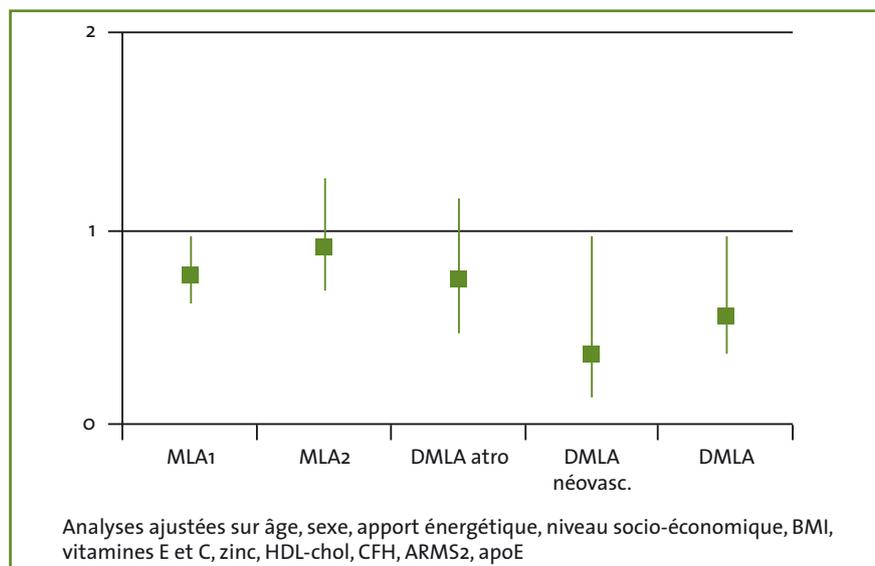


FIG. 4 : Risque de DMLA chez les forts consommateurs d'acides gras oméga-3 à longue chaîne.

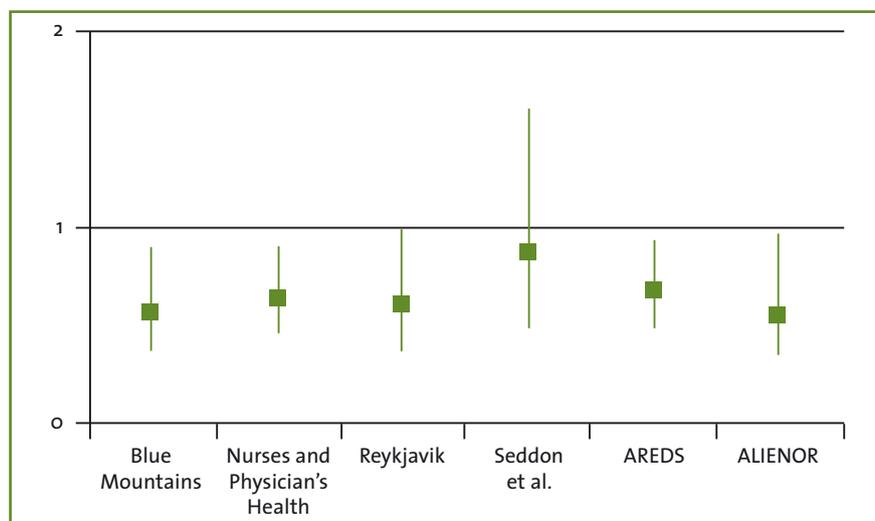


FIG. 5 : Risque de DMLA chez les forts consommateurs d'oméga-3 dans les études de cohortes.

Conclusion

Bien que d'importants facteurs génétiques aient été découverts pour la DMLA, cette maladie apparaît également fortement affectée par le mode de vie (tabagisme, nutrition). Cela laisse espérer que des stratégies de prévention pourront voir le jour, afin de diminuer l'incidence de cette pathologie invalidante dans nos populations.

Par ailleurs, l'analyse des données de l'étude ALIENOR ne fait que commencer. De nombreux résultats devraient être obtenus dans les prochaines années, sur le rôle d'autres nutriments (caroténoïdes,

antioxydants), d'autres facteurs de risque (génétiques, vasculaires, exposition au soleil...), dans d'autres pathologies (glaucome, cataracte, sécheresse oculaire). L'apport des techniques innovantes d'investigation oculaire (SD-OCT, Optomap, ORA) devrait également être majeur.

Bibliographie

1. DELCOURT C, KOROBELNIK JF, BARBERGER-GATEAU P *et al.* Nutrition and Age-Related Eye Diseases: The ALIENOR (Antioxydants, Lipides Essentiels, Nutrition et Maladies Oculaires) Study. *J Nutr Health Aging*, 2010; 14: 854-861.
2. DELCOURT C, DELYFER MN, ROUGIER MB *et al.* Associations of Complement Factor H and Smoking with Early Age-Related Macular Degeneration: The ALIENOR Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011; 52: 5955-5962.
3. 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.
4. THORNTON J, EDWARDS R, MITCHELL P *et al.* Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. *Eye*, 2005; 19: 935-944.
5. JAGER RD, MIELER WF, MILLER JW. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2606-2617.
6. DELCOURT C, DIAZ JL, PONTON-SANCHEZ A *et al.* Smoking and age-related macular degeneration. The POLA Study. *Pathologies Oculaires Liees a l'Age. Arch Ophthalmol*, 1998; 116: 1031-1035.
7. CARRIERE I, DELCOURT C, LACROUX A *et al.* Nutrient intake in an elderly population in southern France (POLANUT): deficiency in some vitamins, minerals and omega-3 PUFA. *Int J Vitam Nutr Res*, 2007; 77: 57-65.
8. FEART C, JUTAND MA, LARRIEU S *et al.* Energy, macronutrient and fatty acid intake of French elderly community dwellers and association with socio-demographic characteristics: data from the Bordeaux sample of the Three-City Study. *Br J Nutr*, 2007; 98: 1046-1057.
9. 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.

Conflits d'intérêts: consultante pour les laboratoires Théa, Bausch+Lomb et Novartis.