

# ARVO Seattle 4-9 mai 13 résultats de *AREDS 2* et autres études

JAMA, Published online May 5, 2013

*I. Akin, Golfe Juan*



## Objectifs de l'étude

Déterminer si l'addition de **Lutéine (L) + Zéaxanthine (Z)** et/ou **DHA/EPA** à la formulation initiale de l'AREDS diminue le risque de cataracte et de progression vers DMLA avancée

Evaluer l'effet de l'élimination du  $\beta$ -carotène et/ou de la diminution de la dose de Zinc de la formulation de l'AREDS 1

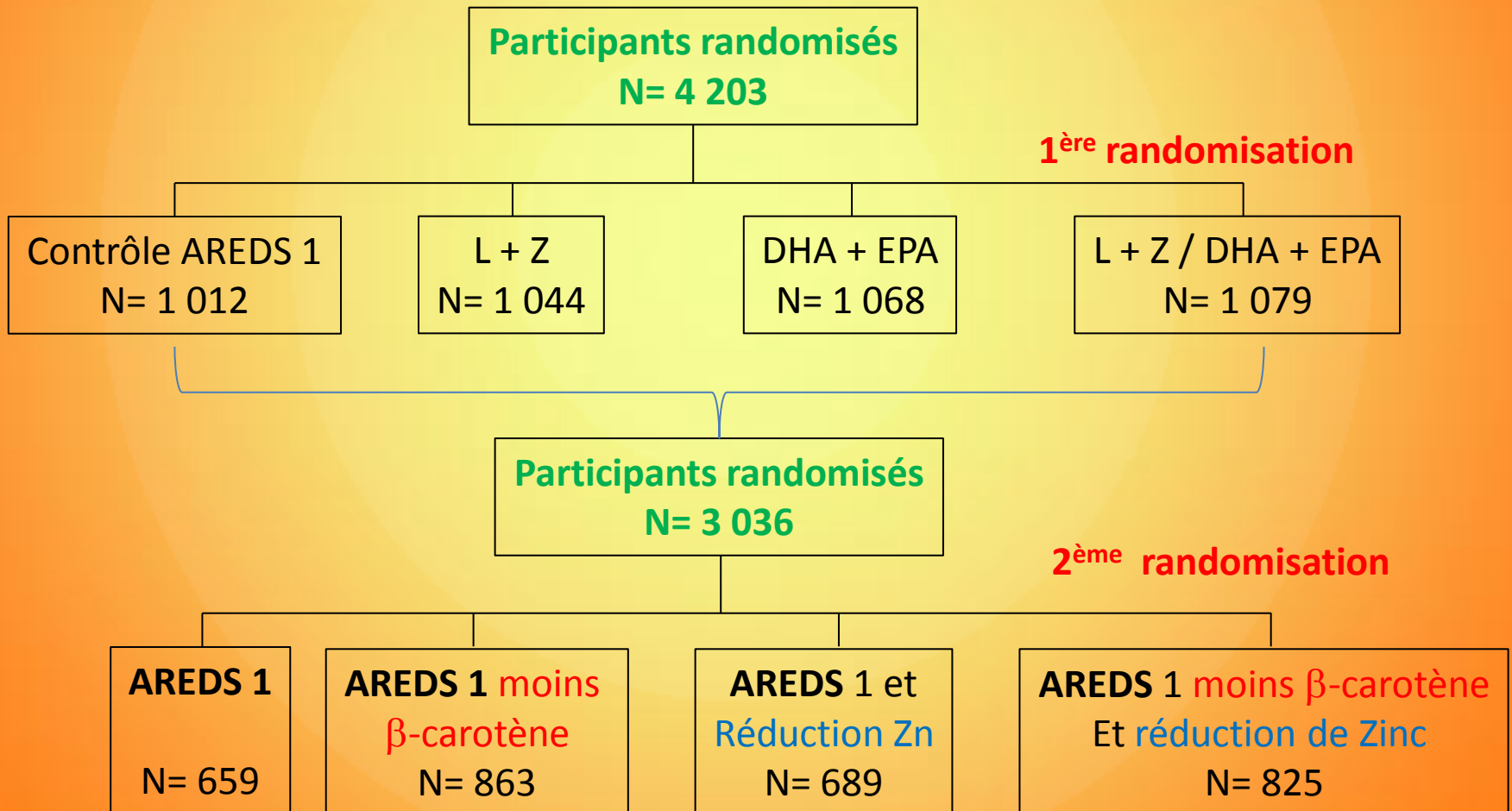
Sur une population 65% MLA 35% DMLA

**Tous les patients même les témoins ont AREDS 1**

- pas de vrai groupe témoin
- beaucoup de sous groupes

# Méthodologie

- **Design de l'étude:** Etude multicentrique, randomisée, double-insu et contrôlée vs placebo



## Formulation AREDS

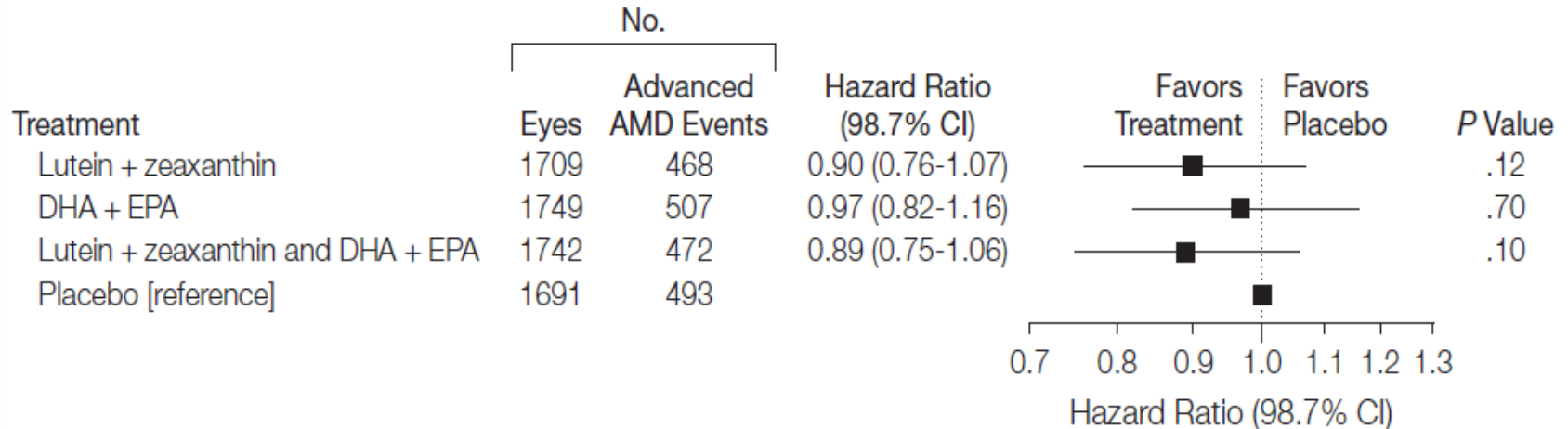
Vitamine C	500 mg
Vitamine E	400 UI
B-carotène	15 mg
Oxyde de zinc	80 mg
Oxyde de cuivre	2 mg

**Formulation  
de  
l'AREDS 1**

<b>Lutéine</b>	<b>10 mg</b>	
<b>Zéaxanthine</b>	<b>2 mg</b>	
<b>DHA (acide docosahexaénoïque)</b>	<b>350 mg</b>	
<b>EPA (acide eicosapentaénoïque)</b>	<b>650 mg</b>	

## Résultats

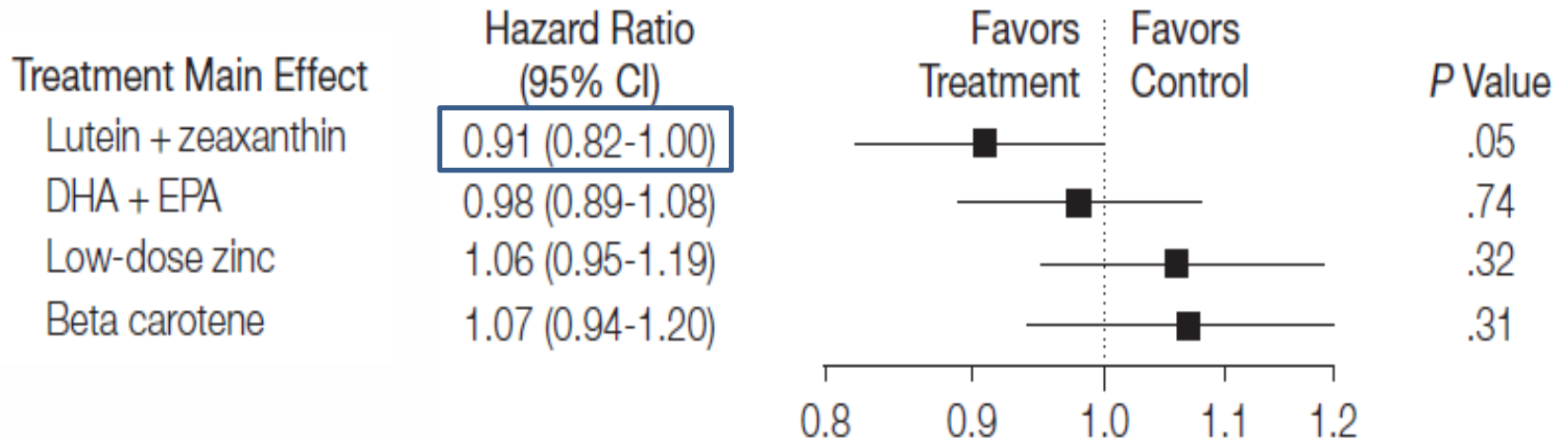
*Analyse primaire sur l'effet de lutéine + zéaxanthine + w3 sur la progression vers DMLA*



**Absence de réduction du risque pour tous les groupes versus AREDS 1**

## Résultats

*Effet de l'addition lutéine + zéaxanthine, addition d' $\omega$ 3, réduction du zinc et suppression du  $\beta$ -carotène sur la progression vers stade avancé de DMLA*



L'addition de **lutéine + zéaxanthine** permet une **réduction moyenne de 10%** du risque de **progression vers un stade avancé de DMLA** par rapport à **AREDS 1**

**Absence d'effet de EPA/DHA**

## Conclusions d'AREDS 2

<i>Vitamine C</i>	<i>500 mg</i>
<i>Vitamine E</i>	<i>400 UI</i>
<del><i>B carotène</i></del>	<del><i>15 mg</i></del>
<i>Oxyde de zinc</i>	<i>80 mg</i>
<i>Oxyde de cuivre</i>	<i>2 mg</i>
<i>Lutéine</i>	<i>10 mg</i>
<i>Zéaxanthine</i>	<i>2 mg</i>
<del><i>DHA (acide docosahexaénoïque)</i></del>	<del><i>350 mg</i></del>
<del><i>EPA (acide eicosapentaénoïque)</i></del>	<del><i>650 mg</i></del>

## Limites de l'étude

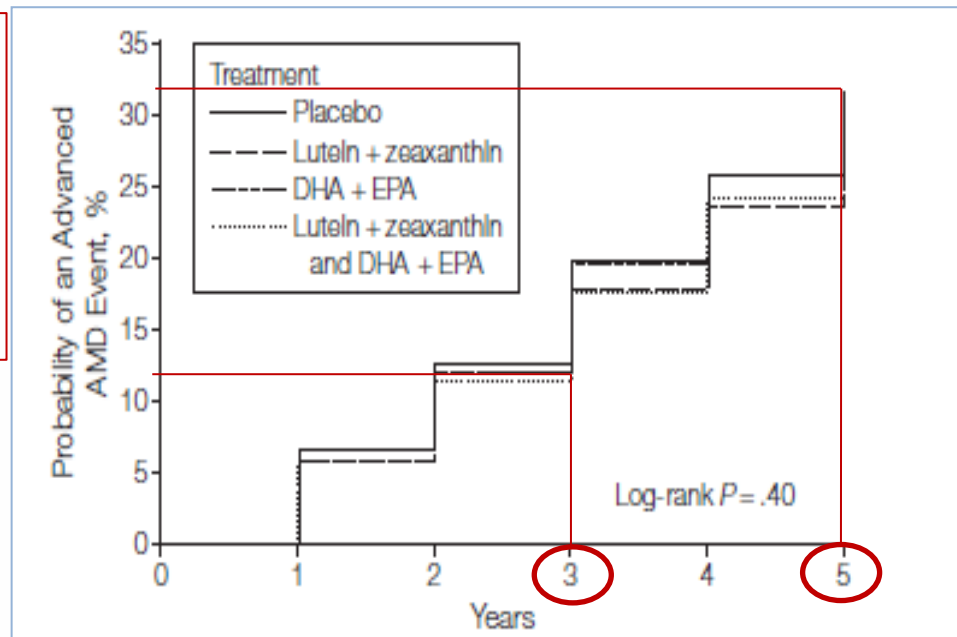
- **Grande complexité** du protocole incluant une **2ème randomisation** ayant pu affecter la capacité à démontrer l'efficacité de l'addition de L+Z et/ou DHA+EPA aux formules AREDS
- Pas de vrai groupe placebo : tous les participants sous AREDS 1
- Design de l'étude conçu pour montrer un bénéfice supplémentaire de **25 % en plus de l'effet connu de 25%** de la formule AREDS 1 : très ambitieux (si l'effet réel est par ex de 20%, l'étude ne le détectera pas)

## Limites de l'étude

Tous les patients  
sous formule AREDS

- Vit.C : 500 mg  
- Vit.E : 400 UI  
- Cu<sup>2+</sup> : 2 mg

± Zn<sup>2+</sup> : 80/25 mg  
± β-Carotène : 15 mg



Incidence

→ **31 %**

→ **12 %**

- Le taux estimé de DMLA avancée à 5 ans dans le groupe «placebo» était de 36% et dans les groupes traités de 28% (1)
- Or, en réalité, placebo : 31% et les 3 autres groupes entre 29 et 31%
- => Incidence plus basse qu'attendue

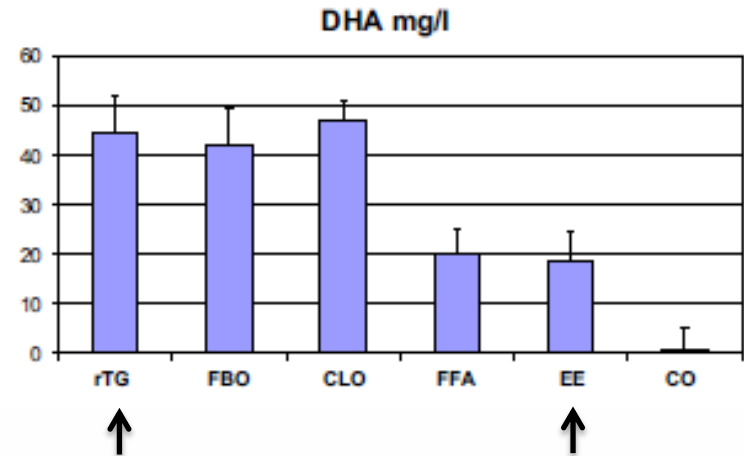
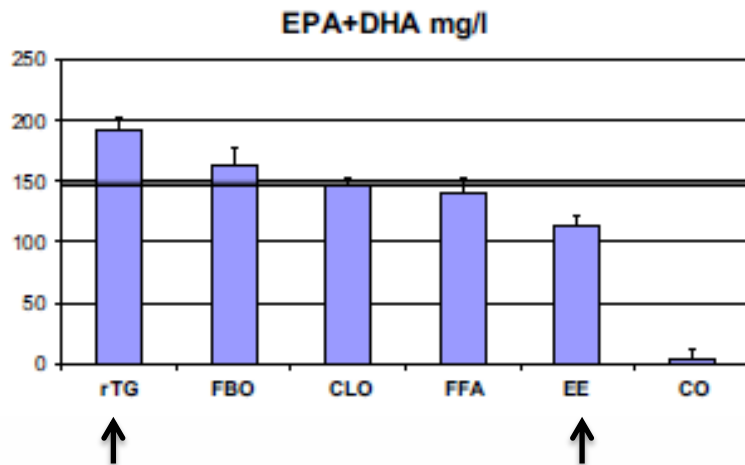
## Limites de l'étude

- Ces résultats ne sont peut être pas généralisables du fait de la sélection de la population de l'étude => participants avec un haut niveau d'éducation et **très bien nourris** :
- taux sériques de Lutéine, Zéaxanthine, DHA et EPA **supérieurs** à ceux de la population générale de > 60 ans d'une grande cohorte américaine (Nutritional Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006)
- **Prise de suppléments** par les participants eux mêmes

Nutrients	Serum Levels of Study Cohorts Geometric Mean (95% Confidence Intervals)		P-Value
	NHANES	AREDS2	
Lutein + zeaxanthin µg/dL)	15.0 (14.4-15.7)	17.9 (17.1-18.8)	<0.001
DHA (mmol/L)	142 (131-155)	161 (155-168)	<0.01
EPA (mmol/L)	49.0 (42.5-56.5)	65.1 (61.9-68.4)	<0.001

## Absence d'effet d'EPA/DHA?

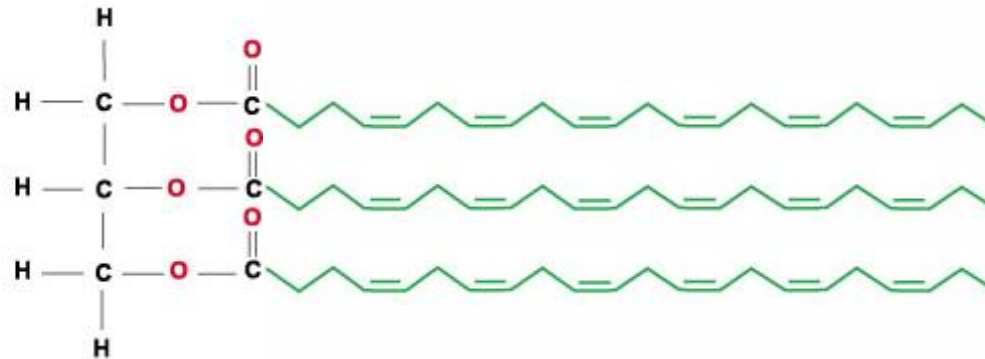
- Les oméga 3 de la formulation ne sont pas des triglycérides
- Mais des esters éthyliques : **très mauvaise biodisponibilité**



rTG : Re-esterified Triglycerides; FBO: Fish Body Oil; CLO: Cod Liver Oil; FFA : Free Fatty Acids; EE: Ethyl-Esters; CO: Corn Oil

## Absence d'effet d'EPA/DHA?

- Les oméga 3 de la formulation ne sont pas des triglycérides



glycérol

radical d'acide gras (n=1)

- Mais des esters éthyliques : **très mauvaise biodisponibilité**



fonction éthanol

radical d'acide gras (n=1)

## Absence d'effet d'EPA/DHA?

- Les Triglycérides (TG) sont la forme moléculaire **naturelle**: Les AG oméga-3 contenus dans les poissons sont présents presque exclusivement sous forme de TG. Les TG sont formés des 3 acides gras (par ex EPA , DHA) liés à une molécule de glycérol.
- Les Esters éthyliques (EE) sont obtenus de façon **synthétique** au cours d'un procédé industriel par réaction entre les acides gras libres et l'éthanol. Les acides gras esters éthyliques ne se trouvent **pas naturellement** dans l'alimentation.

## Absence d'effet d'EPA/DHA?

- Le ratio EPA/ DHA utilisé ( beaucoup d'EPA et peu de DHA) peut être pas le bon...(dans NAT 2 c'était l'inverse)
- 11% des « placebo » prenaient d'eux-mêmes du DHA + EPA
- l'EPA est plutôt impliqué dans les anti-inflammation à court terme, le DHA (neuroprotectine D1) est anti-inflammatoire à long terme
- la population est à 65% des MLA avec seulement 35% de DMLA avérée (NAT 2 100% de DMLA avérée)
- beaucoup d'études contradictoires (NAT, Pimavosa...)
- **EPA/DHA inefficaces dans cette formulation spécifique sur cette population spécifique**

## Conclusion 1

<i>Vitamine C</i>	<i>500 mg</i>
<i>Vitamine E</i>	<i>400 UI</i>
<del><i>B carotène</i></del>	<del><i>15 mg</i></del>
<i>Oxyde de zinc</i>	<i>80 mg</i>
<i>Oxyde de cuivre</i>	<i>2 mg</i>
<b>Lutéine</b>	<b>10 mg</b>
<b>Zéaxanthine</b>	<b>2 mg</b>
<i>DHA (acide docosahexaénoïque)</i>	<i>650 mg?</i>
<i>EPA (acide eicosapentaénoïque)</i>	<i>350 mg?</i>

## Législation !!!

<i>Vitamine C</i>	<i>500 mg</i>	<i>180 mg</i>
<i>Vitamine E</i>	<i>400 UI soit 268 mg</i>	<i>30 mg</i>
<del><i>B carotène</i></del>	<del><i>15 mg</i></del>	
<i>Oxyde de zinc</i>	<i>80 mg</i>	<i>15 mg</i>
<i>Oxyde de cuivre</i>	<i>2 mg</i>	
<b>Lutéine</b>	<b>10 mg</b>	
<b>Zéaxanthine</b>	<b>2 mg</b>	
<i>DHA (acide docosahexaénoïque)</i>	<i>800 mg?</i>	
<i>EPA (acide eicosapentaénoïque)</i>	<i>200 mg?</i>	

## Conclusion 2

<i>Vitamine C</i>	<i>180 mg</i>
<i>Vitamine E</i>	<i>30 mg</i>
<del><i>B carotène</i></del>	<del><i>15 mg</i></del>
<i>Oxyde de zinc</i>	<i>15 mg</i>
<i>Oxyde de cuivre</i>	<i>2 mg</i>
<b>Lutéine</b>	<b>10 mg</b>
<b>Zéaxanthine</b>	<b>2 mg</b>
<i>DHA (acide docosahexaénoïque)</i>	<i>650 mg</i>
<i>EPA (acide eicosapentaénoïque)</i>	<i>350 mg</i>