

Maisons-Alfort, le 30 avril 2008

AVIS

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments
relatif à l'évaluation du fondement scientifique des allégations relatives
à la protection de la rétine et du cristallin contre le stress oxydatif, pour
un complément alimentaire**

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

Par courrier reçu le 16 avril 2007, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 11 avril 2007 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (Dgcrf) d'une demande d'évaluation du fondement scientifique des justificatifs concernant des allégations relatives à la protection de la rétine et du cristallin contre le stress oxydatif, pour un complément alimentaire.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » réuni le 27 septembre 2007, l'Afssa rend l'avis suivant :

En ce qui concerne l'allégation revendiquée et la composition du produit

L'allégation revendiquée est la suivante : « le complément alimentaire contient 9 nutriments différents, aux actions complémentaires et synergiques. Ces derniers contribuent à protéger et à nourrir la rétine et le cristallin pour lutter contre les agressions de l'âge et du milieu extérieur (pollution, tabac, forte lumière, ...) ». Les 9 principes actifs contenus dans le complément alimentaire sont par capsule : l'EPA (24,5 mg), le DHA (16,3 mg), les vitamines C (30 mg) et E (10 mg), le bêta-carotène (1,1 mg), la lutéine (2 mg), les anthocyanes (2,1 mg), le zinc (15 mg) et le sélénium (38 µg).

En ce qui concerne les données scientifiques actuellement reconnues concernant la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

La DMLA est la cause première de cécité après 55 ans. Elle touche, après 75 ans, près du quart de la population (Soubrane, 2007).

En ce qui concerne l'intérêt de la supplémentation en acides gras polyinsaturés oméga 3 ou AGPI n-3

De nombreuses études soulignent leur triple rôle « oculaire » bénéfique sur les plans structurel, fonctionnel et protecteur. Les AGPI oméga 3 sont des précurseurs des eicosanoïdes des séries 3 et 5 dont plus précisément l'acide docosahexaénoïque (DHA), qui exerce un rôle majeur dans la rétine.

Pour compenser les dommages oxydatifs continus, les segments externes des photorécepteurs sont renouvelés en permanence. Le DHA joue un rôle structurel dans le renouvellement des photorécepteurs car il constitue jusqu'à 50% des acides gras au niveau des membranes des disques des segments externes des photorécepteurs (contre seulement 1 à 5% dans les autres tissus). Un déficit en DHA diminue la fluidité membranaire et induit de sévères modifications morphologiques et fonctionnelles des photorécepteurs.

Concernant le rôle fonctionnel du DHA dans la rétine, un déficit d'apport en DHA peut induire des altérations de la fonction visuelle, notamment au cours du développement. Il a été montré chez la souris que le DHA et l'EPA (acide eicosapentaénoïque) sont capables de prévenir l'angiogénèse pathologique de la rétinopathie des prématurés (Connor et al., 2007).

Concernant les rôles protecteurs du DHA : rôles anti-apoptotique, anti-ischémique, anti-inflammatoire et rôle dans l'élimination des débris lipidiques impliquant l'enzyme lipase acide lysosomale de l'épithélium pigmentaire de la rétine, c'est le rôle protecteur vis à vis de la peroxydation de la rétine qui est l'un des mécanismes invoqués dans la phototoxicité rétinienne.

Les autres acides gras oméga 3 (acide alpha-linolénique ou acide eicosapentaénoïque) s'avèrent moins efficaces que le DHA pour augmenter les taux rétinien et cérébraux en DHA. La dose optimale d'apport journalier de DHA n'est actuellement pas déterminée. Cependant, il semble que dans le but de prévenir l'évolution d'une DMLA, une dose comprise entre 500 et 1000 mg par jour puisse être retenue (Soubrane, 2007). À ce niveau d'apport, aucun effet secondaire n'a jusqu'à présent été observé. Cependant, la preuve des effets du DHA ne pourra être apportée que par une étude prospective randomisée interventionnelle.

En ce qui concerne l'intérêt de la supplémentation en lutéine et zéaxanthine

Le pigment maculaire est essentiellement concentré sur la tache jaune centrale de la rétine. Il est constitué d'hydroxycaroténoïdes, de lutéine et de zéaxanthine, et exerce un effet protecteur à la fois physique par la filtration de la lumière bleue et chimique par ses propriétés antioxydantes. Le risque de DMLA est accru si ce pigment se trouve en concentration insuffisante.

Les données histochimiques mettent en évidence une baisse du taux de lutéine et zéaxanthine dans les yeux atteints de DMLA. Des études physiques de mesures *in vivo* (réflectométrie) ont montré que chez des volontaires sains la densité du pigment diminue avec l'âge et ce dès les stades les plus précoces de la DMLA.

Par ailleurs, des études épidémiologiques contribuent à la validation du rôle protecteur de la lutéine et de la zéaxanthine vis à vis de la DMLA. La consommation de fruits et légumes frais, riches en ces pigments, serait ainsi un facteur de réduction du risque. En revanche, le tabagisme et potentiellement la lumière sont responsables d'une augmentation du stress oxydatif qui porte atteinte à la protection pigmentaire, augmentant alors le risque de DMLA.

Un faisceau d'arguments épidémiologiques, expérimentaux et cliniques suggère donc pour ces pigments un rôle dans la prévention de la DMLA, mais les données actuelles restent insuffisantes pour valider formellement cette hypothèse. Des études randomisées devraient être menées pour apporter la preuve de cette association.

En ce qui concerne les effets des antioxydants

La rétine est particulièrement sensible aux effets de l'oxygène. Elle constitue un substrat vulnérable dans un environnement riche en oxygène et absorbant de la lumière bleue hautement énergétique, ce qui constitue les conditions idéales de lésions oxydatives. Il existe une majoration synergique entre certains antioxydants alimentaires. Ainsi la zéaxanthine, l'acide ascorbique et l'alpha-tocophérol apportent ensemble une protection bien supérieure à celle de chacun d'entre eux utilisé séparément.

L'étude AREDS (Age Related Eye Disease Study : étude américaine prospective interventionnelle multicentrique) a montré un effet protecteur dans le cas de DMLA avancée (25 % de réduction en 5 ans) mais pour des doses 3 à 30 fois plus élevées que celles proposées dans ce complément alimentaire (bêta-carotène 15 mg ; vitamine C 500 mg ; vitamine E 400 UI ; zinc 80 mg). Les résultats d'une méta-analyse récente confortent ces données (Chong et al, 2007).

Les facteurs de risque impliqués dans le développement de la cataracte sont connus. Ce sont l'âge, l'exposition à la lumière, l'exposition aux radiations, l'exposition à des taux élevés d'oxygène, le tabac, l'hygiène de vie. Les moyens de défense contre l'altération du cristallin, notamment la protection contre l'agression photo-oxydative, peuvent être envisagés comme impliquant la défense primaire qui protégerait les protéines cristalliniennes et les autres constituants par des antioxydants.

En ce qui concerne l'évaluation du fondement scientifique des justifications des allégations revendiquées par le pétitionnaire pour ce complément alimentaire

En ce qui concerne *l'analyse toxicologique*, elle repose sur un certificat d'expert présenté en annexe ne contenant que quelques indications ayant trait à l'évaluation toxicologique :

- concernant le sélénium, seul est transmis le protocole d'évaluation ;
- concernant le bêta-carotène : aucun effet n'est déclaré ;
- concernant la vitamine C : une DL50 de 12 g/kg par voie orale est transmise pour la souris, ainsi que la mention du statut GRAS ;
- concernant la vitamine E : ce point n'est pas traité ;
- concernant la lécithine de soja, l'absence de toxicité est affirmée (sans aucune référence) ;
- concernant l'huile de soja, le cassis : aucune donnée bibliographique n'est citée ;

- concernant l'oxyde de fer noir, une DL50 (évaluée sur la peau du rat) de 10 g/kg est indiquée ;
- concernant le pigment candurine : il est indiqué qu'il n'existe pas d'effet génotoxique jusqu'à 2 g/kg.

En ce qui concerne *l'analyse nutritionnelle*, les doses pour chacun des constituants sont justifiées dans un tableau mal rédigé présentant indifféremment AJR (apport journalier recommandé) et ANC (apport nutritionnel conseillé). Cependant, dans un certificat d'analyse du produit fini présenté en annexe, ce sont les valeurs « surdosées » que l'on retrouve. Pour le bêta-carotène, une dose quotidienne de 15 mg à 20 mg peut être atteinte avec l'apport alimentaire, ce qui entraîne des risques chez un sujet fumeur.

Une étude de simulation de consommation devait être jointe au dossier.

En ce qui concerne l'évaluation *des justifications scientifiques*, elle est réalisée par principe actif et constituée par un très bref résumé de quelques études :

- vitamine C : 3 études d'observation montrent une réduction de risque de la cataracte associée à des consommations élevées de vitamine C (212 mg/j). Dans l'une de ces études ni la vitamine E ni les caroténoïdes ne montrent un effet. Dans l'étude AREDS (2001a), plus de 3000 sujets suivis pendant 7 ans ont reçu : bêta-carotène (15 mg), vitamine C (500 mg) et vitamine E (400 UI) et/ou zinc (80 mg). La conclusion de cette étude d'intervention montre une réduction significative de 0,72 (IC : 0,52-0,98) obtenue seulement après l'association d'antioxydants et de zinc et ceci chez les patients présentant un stade avancé de DMLA. De plus, cet article est accompagné (AREDS, 2001b) d'une étude portant sur les sujets sans signes de DMLA, traités seulement par les antioxydants (bêta-carotène, vitamine C, vitamine E) et pour lesquels on ne note aucun effet sur le développement et la progression de cataracte et la perte d'acuité visuelle (suivi 7 ans) ;
- vitamine E : l'étude prospective conduite dans le sud de la France (Delcourt et al, 1999) montre une corrélation négative de la DMLA avec le taux sérique de vitamine E, et une association inverse significative avec les signes précoces de la DMLA (0,72 ; IC : 0,53-0,98), cependant aucune association avec la vitamine C n'a été observée ;
- bêta-carotène : les seules références portent sur le pouvoir antioxydant du bêta-carotène sans lien avec la DMLA ;
- lutéine : deux études d'observation sont rapportées :

- une étude cas (356 patients avec des signes avancés de DMLA) et témoins (520 autres affections oculaires, de même zone de résidence) a montré une réduction de risque de cette pathologie pour une consommation élevée de caroténoïdes (OR 0,57; IC, 0,35 à 0,92; p=0,02). L'association la plus forte est pour la lutéine, et aucune association n'a été observée avec les vitamines E et C (Seddon et al., 1994). Le même auteur, dans une revue de 2007 (Seddon et al, 2007), conclut : les résultats des études d'observation suggèrent qu'un style de vie sain avec une alimentation riche en antioxydants, notamment lutéine et zéaxanthine, ainsi que les acides gras n-3 paraît bénéfique vis-à-vis de la DMLA et éventuellement de la cataracte ;
- une étude a porté sur le dosage chez 376 sujets (âgés de 18 à 75 ans) des caroténoïdes et du cholestérol sériques (Berendschot et al., 2002). La densité optique du cristallin et de la macula ont été mesurées et les corrélations avec les antioxydants ont été recherchées. Les résultats obtenus sont négatifs, mais comme la densité optique du cristallin est inversement corrélée à celle de la macula, et que la macula est riche en lutéine et zéaxanthine (les seuls caroténoïdes présents dans le cristallin), les auteurs en déduisent que la lutéine et la zéaxanthine peuvent jouer un rôle protecteur du cristallin.

Cependant, des auteurs (Bone et al, 2003) ont démontré après une supplémentation de 30 mg/j de lutéine que le plateau sérique ainsi obtenu était corrélé avec une augmentation de la densité optique de la macula (r = 0,58, P < 0,001).

- les anthocyanes : le dossier mentionne une liste d'articles non référencés ;
- le DHA : le dossier mentionne une liste de références non pertinentes car elles s'adressent uniquement au développement des nourrissons, alors qu'il existe des études sur la relation pathologie oculaire et acides gras n-3 ;
- l'EPA : aucune indication n'est donnée ;
- le zinc : la Cochrane Database Syst Review est citée par le pétitionnaire (Evans, 2002) : 88% des 4119 sujets (répartis dans 7 essais) présentant des signes de DMLA, sont issus de l'étude AREDS. Les 6 autres essais, menés sur de faibles effectifs, montrent des résultats contradictoires.

Une mise à jour, publiée en 2006 (Evans, 2006), non citée par le pétitionnaire porte sur 8 essais : les conclusions sur l'effet des antioxydants sur la DMLA sont identiques à la précédente revue mais avec la précision suivante : bêta-carotène et risque de cancer du poumon chez les fumeurs, risque augmenté d'atteinte cardiaque chez les sujets présentant une maladie vasculaire ou un diabète ;

- le sélénium : une étude clinique d'observation (Karakucuk et al, 1995) (48 sujets avec cataracte comparés à des témoins « appropriés ») portant sur les dosages de sélénium dans 48 échantillons de sérum et 9 échantillons d'humeur aqueuse, a montré que les taux de sélénium sont plus bas chez les sujets présentant une cataracte.

En ce qui concerne le dossier du pétitionnaire

La faible qualité du dossier, sur la forme et sur le fond scientifique, est soulignée. Le dossier ne contient aucun élément mettant en avant l'intérêt de ce mélange de principes actifs, sinon des assertions insuffisamment confortées par la bibliographie.

Même si l'implication du stress oxydatif dans la DMLA est documentée ainsi que les effets bénéfiques des antioxydants sur le stress oxydatif dans certaines situations, la preuve de l'effet de l'ensemble des nutriments contenus dans le produit sur la DMLA n'est pas apportée.

Ainsi l'allégation du produit sur la protection de la rétine et du cristallin contre le stress oxydatif n'est pas justifiée et ne pourrait l'être que sur la base d'une étude réalisée avec le produit.

Mots-clés : DMLA ; acides gras n-3 ; antioxydants ; lutéine ; zéaxanthine

Bibliographie :

AREDS (2001a). A randomized placebo-controlled clinical trial of high dose supplementation with vitamin C, vitamin E and beta-carotene for age-related cataract and vision loss. *Arch Ophthalmol* 119: 1417-6.

AREDS (2001b). A randomized placebo-controlled clinical trial of high dose supplementation with vitamin C, vitamin E and beta-carotene for age-related cataract and vision loss. *Arch Ophthalmol* 119: 1439-52.

Berendschot TT, Broekmans WM, Klöpping-Ketelaars IA, Kardinaal AF, Van Poppel G, Van Norren D (2002). Lens aging in relation to nutritional determinants and possible risk factors for age-related cataract. *Arch Ophthalmol* 120: 1732-7.

Bone RA, Landrum JT, Guerra LH, Ruiz CA (2003). Lutein and zeaxanthin dietary supplements raise macular pigment density and serum concentrations of these carotenoids in humans. *J Nutr* 133: 992-8.

Chong EW, Wong TY, Kreis AJ, Simpson JA, Guymer RH (2007). Dietary antioxidants and primary prevention of age related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 335: 755-62.

Connor KM, SanGiovanni JP, Lofqvist C, Aderman CM, Chen J, Higuchi A, Hong S, Pravda EA, Majchrzak S, Carper D, Hellstrom A, Kang JX, Chew EY, Salem N Jr, Serhan CN, Smith LE (2007) Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med* 13 :868-73.

Delcourt C, Cristol JP, Tessier F, Léger CL, Descomps B, Papoz L (1999). Age-related macular degeneration and antioxidant status in the POLA study. POLA Study Group. Pathologies Oculaires Liées à l'Age. *Arch Ophthalmol* 117: 1384-90.

Evans JR. (2002) Antioxidant vitamin and mineral supplements for age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*;(2): CD000254.

Evans JR (2006). Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*; (2): CD000254.

Karaküçük S, Ertugrul Mirza G, Faruk Ekinciler O, Saraymen R, Karaküçük I, Ustdal M (1995). Selenium concentrations in serum, lens and aqueous humour of patients with senile cataract. *Acta Ophthalmol Scand* 73: 329-32.

Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, Hiller R, Blair N, Burton TC, Farber MD, Gragoudas ES, Haller J, Miller DT, et al (1994). Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group. *JAMA*; 272: 1413-20.

Seddon JM (2007). Multivitamin-multimineral supplements and eye disease: age-related macular degeneration and cataract. *Am J Clin Nutr* 85: 304S-307S.

Soubrane G (2007). Les DMLAs. Rapport de la Société française d'ophtalmologie, *Masson-Elsevier*, Paris.

La Directrice Générale

Pascale BRIAND