



PAR LE **DOCTEUR JEAN-PIERRE LAGACÉ**
OPTOMÉTRISTE, M.Sc.

ARTICLE 2

.....

Que penser de l'étude « DREAM » ?

Les optométristes recommandent depuis longtemps des suppléments d'acides gras oméga-3 à leurs patients atteints de sécheresse oculaire. Les résultats d'une étude récente montrent que si les oméga-3 offrent des bienfaits, ils n'ont pas donné de bien meilleurs résultats qu'un placebo à l'huile d'olive.

L'étude *Dry Eye Assessment and Management (DREAM)*¹ a été financée par le National Eye Institute, qui fait partie du National Institute of Health, et a randomisé plus de 500 patients, les suivant pendant plus d'un an. Cet essai bien contrôlé remet en question les idées actuelles qui amènent les optométristes à recommander des suppléments d'oméga-3 à leurs patients souffrant de sécheresse oculaire.

**Mais qu'en est-il au juste ?
Le placebo était-il vraiment un placebo ?
Nous y reviendrons.**

Les sujets des 27 centres cliniques de l'étude ont été répartis au hasard dans le groupe recevant les suppléments actifs ou le groupe placebo ; l'analyse de l'étude primaire a porté sur 349 et 186 patients, respectivement.

Les critères d'admissibilité étaient les suivantes : 18 ans ou plus, la présence de symptômes oculaires pendant au moins 6 mois, l'utilisation ou le désir d'utiliser des larmes artificielles en moyenne deux fois par jour et un score de 25 à 80 pour le questionnaire *Ocular Surface Disease Index (OSDI)*.

Les patients admissibles avaient également besoin de deux des quatre signes de sécheresse oculaire dans au moins un œil : coloration conjonctivale au vert de lissamine de 1+ ou plus, coloration à la fluorescéine cornéenne de 4+ ou plus, temps de rupture des larmes (TBUT) ≤ 7 secondes et un test de Schirmer avec un résultat anesthésique de 1 à 7 mm en 5 minutes.

Les sujets de l'étude prenaient cinq gélules de gélatine molle par jour. Les capsules du groupe actif contenaient des oméga-3 avec 400 mg d'EPA et 200 mg de DHA; les capsules du groupe placebo contenaient 100 mg d'huile d'olive raffinée (68% d'acide oléique, 13% d'acide palmitique et 11% d'acide linoléique). Les deux gélules contenaient également 3 mg de vitamine E.

Les patients participant à l'étude ont été autorisés à poursuivre leur traitement actuel contre la sécheresse oculaire.

Les effets positifs de l'huile d'olive ont surpris les chercheurs de DREAM et d'autres acteurs de l'industrie.

« Je pense que nous ne nous attendions pas à ce que l'huile d'olive ait un effet aussi robuste parce que les patients se sont suffisamment améliorés dans ce groupe pour que les différences ne soient pas statistiquement significatives », dit Scott G. Hauswirth, OD, FAAO, membre du comité consultatif de rédaction de l'*Optometry Times*, qui a travaillé comme clinicien dans un établissement du Minnesota. « Nous avons appris de cette étude que les graisses/constituants sains de l'huile d'olive (acide oléique, acide linoléique et acide palmitique) semblent également avoir des effets bénéfiques sur la sécheresse oculaire, et une alimentation saine peut et doit être considérée comme une référence pour aider ceux souffrant de sécheresse oculaire. »

Zac Denning, spécialiste en science des produits chez *Science Based Health*, souligne que d'autres acides gras oméga étudiés dans l'œil sec, comme l'acide gamma-linolénique (AGL), n'ont pas été inclus dans cette étude.

« L'huile d'olive s'est avérée être une surprise, dit-il. Comme les deux huiles ont amélioré les signes et symptômes de sécheresse oculaire au cours de l'essai, DREAM a fini par comparer essentiellement deux traitements, ce qu'il ne devait pas faire initialement. L'huile d'olive n'était clairement pas un placebo approprié, et l'absence de différence claire par rapport au traitement actif a créé la confusion. »

Mais selon la Dre Asbell (auteure principale), l'huile d'olive est utilisée comme placebo dans les essais sur les oméga-3 pour d'autres maladies, comme les maladies cardiovasculaires et la polyarthrite rhumatoïde.

« D'après ce que nous avons pu déterminer, l'huile d'olive n'est pas considérée comme ayant un effet significatif sur la sécheresse oculaire », dit-elle.

Sans doute, l'erreur du choix du placebo a eu un effet désastreux sur toute l'étude. L'étude en question est si importante qu'il vaudrait sans doute la peine de recommencer une étude similaire avec un placebo complètement inactif.

.....

« L'huile d'olive s'est avérée être une surprise, dit-il. Comme les deux huiles ont amélioré les signes et symptômes de sécheresse oculaire au cours de l'essai, DREAM a fini par comparer essentiellement deux traitements, ce qu'il ne devait pas faire initialement. L'huile d'olive n'était clairement pas un placebo approprié, et l'absence de différence claire par rapport au traitement actif a créé la confusion. »

.....

Les sujets du groupe d'étude actif ont reçu environ 1 cuillère à café d'huile d'olive par jour, ce qui est inférieur à la quantité associée au régime méditerranéen.

Les chercheurs de l'étude DREAM ont prélevé des échantillons de sang sur des sujets au départ, à 6 mois et à 12 mois. En examinant les globules rouges, les chercheurs ont découvert que les composants oméga-3 EPA et DHA ont augmenté de façon significative, selon la Dre Asbell; l'EPA a augmenté environ cinq fois par rapport aux valeurs initiales et dans le groupe placebo.

D'autres données de l'étude DREAM seront disponibles sous peu, dit la Dre Asbell, y compris des critères d'évaluation secondaires qui ne sont pas abordés dans les principaux résultats. D'autres critères d'évaluation exploratoires comprennent d'autres tests comme la mesure des MMP-9, l'osmolarité lacrymale et l'imagerie de la surface oculaire du TBUT non invasif.

Dans l'intervalle, les optométristes doivent décider eux-mêmes de continuer à recommander des suppléments d'oméga-3 à leurs patients souffrant de sécheresse oculaire.

« Les symptômes des patients se sont améliorés, de même que le piqueté conjonctival et cornéen et le TBUT par rapport aux valeurs initiales, ce qui signifie que les oméga-3 et d'autres gras sains comme l'huile d'olive sont utiles pour traiter la sécheresse oculaire », dit le Dr Hauswirth. « Elle souligne l'importance d'une alimentation saine chez les patients atteints de sécheresse oculaire. »

RÉFÉRENCES

1. The Dry Eye Assessment and Management Study Research Group. n-3 Fatty Acid Supplementation for the Treatment of Dry Eye Disease. *N Engl J Med*. 2018 Apr 13. doi: 10.1056/NEJMoa1709691. [Epub ahead of print]
2. Hom MM, Asbell P, Barry B. Omegas and Dry Eye: More Knowledge, More Questions. *Optom Vis Sci*. 2015 Sep;92(9):948-56.

Critiques

De nombreuses critiques ont été publiées quant à l'emploi de l'huile d'olive comme placebo dans cette étude. Le Dr BR Bistrrian affirme ce qui suit :

« Dans l'article du *Dry Eye Assessment and Management (DREAM) Study Research Group* sur les suppléments en acides gras n-3 dans le traitement de la sécheresse oculaire (numéro du 3 mai)¹, aucun avantage significatif n'a été démontré dans le groupe recevant une dose élevée d'huile de poisson par rapport au groupe recevant l'huile d'olive, bien que les deux huiles aient donné un résultat nettement amélioré. Bien que les auteurs affirment que l'huile d'olive a été considérée comme neutre dans son effet sur la sécheresse oculaire, ce n'est presque certainement pas vrai. L'acide oléique, qui est le principal composant d'acide gras, et les polyphénols présents dans l'huile d'olive se sont avérés avoir des effets anti-inflammatoires profonds dans le cadre d'autres expériences^{2,3} et de vastes études par observation⁴, l'huile d'olive étant un composant majeur du régime méditerranéen⁵. Sur les 10 essais cités par les auteurs qui ont montré des bénéfices significatifs avec l'huile de poisson, 7 essais ont utilisé pour placebo une huile végétale contenant principalement de l'acide linoléique (4 essais), un triglycéride à chaîne moyenne (2) ou de la vitamine E seule (1), l'acide linoléique étant pro-inflammatoire et le triglycéride à chaîne moyenne et la vitamine E étant effectivement neutre par rapport à leur action pro - ou anti-inflammatoire. Ainsi, une autre interprétation serait possible : des quantités modestes d'huile d'olive ou d'huile de poisson seraient tout aussi efficaces dans cette condition. »

Bruce R. Bistrrian, M.D., Ph.D., Ph.D.
Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA

RÉFÉRENCES

1. The Dry Eye Assessment and Management Study Research Group. n3 Fatty acid supplementation for the treatment of dry eye disease. *N Engl J Med* 2018;378:1681-90.
2. Rodriguez-Pacheco F, Gutierrez-Repiso C, Garcia-Serrano S, et al. The pro-/anti-inflammatory effects of different fatty acids on visceral adipocytes are partially mediated by GPR120. *Eur J Nutr* 2017;56:1743-52.
3. Montserrat-de la Paz S, Naranjo MC, Bermudez B, et al. Postprandial dietary fatty acids exert divergent inflammatory responses in retinal-pigmented epithelium cells. *Food Funct* 2016; 7:1345-53.
4. George ES, Marshall S, Mayr HL, et al. The effect of highpolyphenol extra virgin olive oil on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2018 April 30 [Epub ahead of print].
5. Hodge AM, Bassett JK, Dugué PA, et al. Dietary inflammatory index or Mediterranean diet score as risk factors for total and cardiovascular mortality. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018; 28:461-9.

Les résultats de l'étude DREAM ont inspiré une gamme de réponses d'autres ophtalmologistes et intervenants du domaine de la DED⁵. Certains ont remis en question la conception de l'étude, en mettant particulièrement l'accent sur l'utilisation de l'huile d'olive comme placebo ; d'autres ont décrit l'étude comme étant bien faite, approfondie et tenant compte des conditions du monde réel de manière appropriée.

Alice T. Epitropoulos, M.D., spécialiste des maladies de la surface oculaire au *Eye Center of Columbus*, Ohio, et professeure adjointe clinique au *Ohio State University Wexner Medical Center* à Columbus, a dit qu'elle prévoit continuer de recommander un supplément d'oméga-3 réestérifié à ses patients atteints de DED (dry eye disease).

« Un oméga-3 réestérifié de bonne qualité est de plus en plus largement accepté comme thérapie primaire pour les patients souffrant de sécheresse oculaire », a déclaré la Dre Epitropoulos. Elle est la première auteure d'un article récemment publié qui a démontré les bienfaits des suppléments d'oméga-3 réestérifiés chez les patients atteints de DED dans une étude multicentrique, prospective, interventionnelle, contrôlée par placebo et à double insu³. « Les patients ont été exclus de notre étude s'ils utilisaient la cyclosporine topique, les corticostéroïdes topiques et les acides gras oméga-3 oraux dans les 3 semaines suivant leur dépistage ou à tout moment durant l'étude », a-t-elle expliqué. « Nos résultats ont montré une réduction statistiquement significative de l'osmolarité lacrymale, notre principal point d'étude, dans le groupe oméga-3, aux semaines 6 et 12, par rapport au groupe témoin. Nous avons également constaté une amélioration statistiquement significative de l'indice TBUT, des niveaux d'oméga-3 (indiquant une bonne absorption), ainsi qu'une réduction significative des scores de symptômes du questionnaire OSDI et de la positivité de la métallopeptidase 9 (MMP9). » L'étude a été financée par *Physician Recommended Nutraceuticals* (PRN).

La Dre Asbell a souligné que les chercheurs de DREAM ont également analysé les résultats pour les seuls patients de DREAM qui auraient rempli les critères d'admissibilité de l'étude de la Dre Epitropoulos. « La combinaison d'une osmolarité élevée et d'une légère maladie des glandes de Meibomius [MGD] requise pour l'étude de la Dre Epitropoulos et de ses collaborateurs était rare dans DREAM », dit-elle. « Les centres DREAM n'avaient pas tous l'osmomètre TearLab, donc seulement 375 des 535 patients DREAM ont pu être classés. Parmi ces 375 patients, seulement 24 (6%) auraient satisfait aux critères d'admissibilité, surtout en raison de l'exigence d'osmolarité lacrymale de 312 mOsm/L ou plus élevée dans au moins un œil.

Les critères d'admissibilité comprenaient également une DMG légère (les patients atteints de DMG modérée à grave ont été exclus), et les patients ont été exclus s'ils prenaient de la cyclosporine topique à 0,05%, des corticostéroïdes topiques, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des médicaments contre le glaucome ou des acides gras oméga-3 oraux. Avec seulement 17 patients sous oméga-3 et 7 sous placebo, aucune analyse significative n'a pu être effectuée.»

Laura M. Periman, M.D., ophtalmologiste en pratique privée dans la région de Seattle et spécialiste des maladies de la surface oculaire, a déclaré qu'elle continuera également de recommander des suppléments d'oméga-3 à ses patients atteints de DED, même si elle estime que l'étude DREAM est « bien faite » et qu'elle tient compte des conditions plus réelles. Elle a ajouté qu'il est important de garder à l'esprit « qu'il est scientifiquement fallacieux de tirer des comparaisons et des conclusions entre des études utilisant des matériaux, des méthodes, des conceptions et des paramètres d'évaluation primaires complètement différents ».

Elle a été l'une des chercheuses principales de l'étude Epitropoulos sur les suppléments oraux en oméga-3 réestérifiés³, qui a montré que « les oméga-3 sous la forme et la dose correctes ont une signification statistique par rapport au placebo dans les paramètres connus de la sécheresse oculaire », comme l'indiquait le *Tear Film and Ocular Surface Society Dry Eye Workshop II*⁴, notamment l'osmolarité des larmes, le TBUT, la coloration cornéenne. Elle a ajouté que les résultats de DREAM n'auront aucune incidence sur ses habitudes de prescription. « Ma triade de départ continuera d'être des larmes artificielles sans agent de conservation, des oméga-3 dans une formulation de triglycérides réestérifiés et un masque chauffant de Bruder. »

L'huile d'olive comme placebo

La Dre Asbell a expliqué que l'utilisation d'huile d'olive comme placebo n'a pas dilué la force des résultats DREAM pour plusieurs raisons. Tout d'abord, a-t-elle fait remarquer, 1 cuillère à thé d'huile d'olive par jour est inférieure à ce qu'une personne moyenne pourrait consommer dans sa vinaigrette quotidienne et à l'huile d'olive consommée quotidiennement dans l'assiette populaire.

Le régime méditerranéen est 12 fois supérieur à la quantité quotidienne utilisée dans l'étude DREAM. Deuxièmement, l'étude DREAM a utilisé de l'huile d'olive raffinée, qui n'inclut pas tous les composants de l'huile d'olive typique, comme les polyphénols. Troisièmement, et c'est peut-être le plus important, les mesures des taux sanguins d'acides gras liés à l'huile d'olive, une mesure objective, étaient essentiellement les mêmes au départ pour le groupe actif et pour le groupe placebo et n'ont pas changé au cours de l'année de l'étude. « L'acide oléique et l'acide alpha-linolénique n'étaient pas très élevés au départ, et ils sont demeurés à peu près les mêmes après 6 et 12 mois. »

« Rien ne prouve que l'huile d'olive, que ce soit par volume ou par analyse sanguine, ait joué un rôle important dans les résultats », a déclaré la Dre Asbell.

.....
« Si ces deux marqueurs sur les globules rouges avaient augmenté au cours de l'année dans un groupe et non dans l'autre, alors je pourrais aussi penser qu'il y avait une différence, mais nous n'avons vu aucune différence au départ et nous n'avons vu aucune différence au cours de l'année, et les niveaux observés n'étaient pas très élevés; ils étaient normaux pour la population américaine », a dit la Dre Asbell.
.....

La chercheuse aurait aimé utiliser l'eau comme placebo, mais cela ne faisait pas partie de ses options. Les capsules de gel doivent être remplies d'huile. L'eau ne peut pas être utilisée parce qu'elle s'écoulerait⁵.

Les concepteurs de l'étude DREAM ont passé beaucoup de temps à décider quel devrait être le placebo, a déclaré la Dre Asbell. Artemis P. Simopoulos, MD, FACN, faisait partie des nombreux experts en nutrition qui ont été consultés. « Il a été porté à notre attention par le Dr Simopoulos que les essais sur les oméga-3, y compris ceux sur les maladies cardiovasculaires, l'asthme, la polyarthrite rhumatoïde et d'autres maladies, utilisaient souvent l'huile d'olive comme placebo. Ce n'était donc pas un choix inhabituel pour nous d'utiliser également de l'huile d'olive », dit-elle. Le Dr Simopoulos a été membre fondateur de l'*International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids* et est le fondateur et président du *Center for Genetics, Nutrition and Health*, une organisation éducative à but non lucratif, à DC.


La Dre Periman a noté que, bien qu'elle aurait aimé voir un groupe d'observation sans traitement dans l'étude DREAM, elle convient que « l'huile de poisson n'a pas d'avantages sur l'huile d'olive; elles semblent toutes deux être bénéfiques ». Elle souligne que les paramètres utilisés peuvent être plus problématiques que la conception de l'étude ou le choix du placebo. « Je pense que l'étude DREAM, ainsi que les 14 échecs à l'approbation de la FDA pour de nouveaux traitements DED, met en évidence un problème plus large avec les essais de sécheresse oculaire. Nous n'avons pas d'indicateurs de résultats ayant une bonne sensibilité et une bonne spécificité. Nous n'avons pas de délimitation claire entre les différents sous-types d'yeux secs. Peut-être que la population des maladies de la surface oculaire est en fait de 10 à 20 maladies au lieu de deux à trois », dit-elle. « Les mesures traditionnelles telles que la coloration et les scores de Schirmer et le *Standardized Patient Evaluation of Eye Dryness* ont une faible sensibilité et une faible spécificité. Il est donc difficile de distinguer le signal du bruit. Nous avons besoin de méthodes plus précises pour étudier l'activité de la maladie aux niveaux immunologique et neurologique. Donc, si les données ne montrent aucun effet, il se peut qu'il n'y ait vraiment aucun effet, ou que la population étudiée et l'état de la maladie ne soient pas homogènes, ou que le mauvais critère d'évaluation ait été étudié, ou qu'il nous faille un autre instrument de mesure. »

Le Dr Sheppard a souligné que les résultats de l'étude DREAM sont en contradiction directe avec les résultats de l'étude utilisant une combinaison d'oméga-3 et d'acide gamma-linolénique [AGL] sous forme d'huile de pépins de cassis⁶, ainsi que la vaste étude prospective multicentrique, contrôlée par placebo du groupe Epitropoulos sur un autre type de supplément en oméga-3. Il a toutefois noté que ces deux études étaient parrainées par l'industrie.

«Ainsi, peut-être qu'une étude à double insu avec un produit commercial contenant de l'AGL, sans commandite commerciale, corroborant l'analyse de l'étude DREAM pourrait nous donner des résultats plus cohérents avec certaines des populations que nous voyons comme chirurgiens», a-t-il proposé. «La réponse thérapeutique équivalente dans les deux groupes DREAM éveille logiquement les soupçons que même de faibles doses d'huile d'olive raffinée à très faible teneur phénolique peuvent avoir un effet thérapeutique significatif, en particulier dans des scénarios réels où la qualité globale des apports alimentaires est souvent sous-optimale. L'acide oléique, l'acide gras prédominant dans l'huile d'olive, compense l'effet inflammatoire d'un régime riche en acides gras et peut contrecarrer l'acide arachidonique^{9,10}.»

La Dre Matossian a fait remarquer que les résultats de l'étude DREAM ont fait l'objet d'une couverture importante dans les médias grand public avec des manchettes telles que «*Fish Oil Supplements Ineffective Against Dry Eye*¹¹» et qu'il s'agit d'une préoccupation parce que cela peut influencer les patients.

« J'espère que les patients consulteront leur médecin avant de modifier leur traitement contre la sécheresse oculaire, s'il comprend des oméga-3 », a-t-elle ajouté.

«L'étude a été vaguement contrôlée, et je ne crois pas que les résultats aient été assez solides pour fournir des preuves à l'industrie des soins oculaires, y compris aux patients, qu'il fallait cesser de prendre des oméga-3.» 

BIBLIOGRAPHIE

1. Dry Eye Assessment and Management Study Research Group; 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(18):1681-1690.
2. Dry Eye Syndrome PPP - 2013. American Academy of Ophthalmology. www.aao.org/preferred-practice-pattern/dry-eye-syndrome-ppp-2013. Accessed May 22, 2018.
3. Epitropoulos AT, Donnenfeld ED, Shah ZA, et al. Effect of oral re-esterified omega-3 nutritional supplementation on dry eyes. *Cornea*. 2016;35(9):1185-1191.
4. DRY eye redefined: TFOS DEWS II Report. Tear Film & Ocular Surface Society. www.tfosdewreport.org/. Site consulté le 22 mai 2018.
5. Neeley CK. How to dissolve gel caps. July 27, 2017. <https://healthfully.com/dissolve-gel-caps-8241095.html>. Site consulté le 22 mai 2018.
6. Sheppard JD Jr, Singh R, McClellan AJ, et al. Long-term supplementation with n-6 and n-3 PUFAs improves moderate-to-severe keratoconjunctivitis sicca: a randomized double-blind clinical trial. *Cornea*. 2013;32(10):1297-1304.
7. Kokke KH, Morris JA, Lawrenson JG. Oral omega-6 fatty acid treatment in contact lens associated dry eye. *Cont Lens Anterior Eye*. 2008;31(3):141-146.
8. Aragona P, Bucolo C, Spinella R, et al. Systemic omega-3 essential fatty acid treatment and PGE1 tear content in Sjogren's syndrome patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:4474-4479.
9. Basu A, Devaraj S, Jialal I. Dietary factors that promote or retard inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:995-1001.
10. Hostmark A, Haug A. Percentages of oleic acid and arachidonic acid are inversely related in phospholipids of human sera. *Lipids Health Dis*. 2013;12:106.
11. Emery G. Fish oil supplements ineffective against dry eye. Reuters. April 13, 2018. www.reuters.com/article/us-health-dryeye-fishoil-trial/fish-oil-supplements-ineffective-against-dry-eye. Site consulté le 22 mai 2018.

RÉFÉRENCES

1. <http://www.optometrytimes.com/dry-eye/omega-3s-no-better-placebo-dry-eye>
2. Asbell PA, Maguire MG, Peskin E, Bunya VY, Kuklinski EJ; Dry Eye Assessment and Management (DREAM[®]) Study Research Group. Dry Eye Assessment and Management (DREAM[®]) Study: Study design and baseline characteristics. *Contemp Clin Trials*. 2018 Aug;71:70-79. doi: 10.1016/j.cct.2018.06.002. Epub 2018 Jun 6.
3. Asbell PA, Maguire MG, Pistilli M, Ying GS, Szczotka-Flynn LB, Hardten DR, Lin MC, Shtein RM. Dry Eye Assessment and Management Study Research Group, n-3 Fatty Acid Supplementation for the Treatment of Dry Eye Disease. *N Engl J Med*. 2018 May 3;378(18):1681-1690. doi: 10.1056/NEJMoa1709691. Epub 2018 Apr 13.
4. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc1807693>
5. <https://crstoday.com/articles/june-2018/dream-interpretations-abound-following-surprising-dry-eye-study-findings/>