

# Nutrition et dégénérescences maculaires liées à l'âge

T. Desmettre, J.-M. Lecerf

*La pathogénie de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) fait intervenir des facteurs nutritionnels liés au stress oxydant. En effet, les micronutriments antioxydants, les antiradicalaires ou les micronutriments protégeant de la lumière bleue jouent un rôle dans la protection vis-à-vis de la maladie. Ces facteurs nutritionnels sont intriqués avec des facteurs environnementaux tels que le tabagisme ou l'exposition chronique à la lumière bleue. Les données expérimentales et épidémiologiques sont maintenant concordantes et cohérentes, mais le rôle protecteur de ces micronutriments antioxydants et surtout la dose utile et dépourvue d'effets secondaires restent incomplètement établis. Par ailleurs, les études d'intervention comportant une supplémentation en acides gras poly-insaturés à longue chaîne (AGPI) de la famille oméga-3 (acide docosahexanoïque [DHA]) représentent aussi une avancée importante pour la prévention primaire de la maladie. En pratique, une supplémentation en AGPI oméga-3 pourrait être proposée chez certains sujets à risque de DMLA à titre de prévention primaire et une supplémentation comportant un cocktail de micronutriments antioxydants et protecteurs de la lumière bleue pourrait être proposée à des patients présentant une DMLA aux stades 3 et 4, ou à des sujets ayant un déséquilibre nutritionnel à titre de prévention secondaire. Ces éventuelles supplémentations sont bien entendu compatibles avec des conseils alimentaires simples. Une meilleure formulation et une optimisation de la dose des suppléments actuellement proposés pourraient accroître leur intérêt. De nouvelles recherches et de nouvelles études cliniques restent nécessaires pour valider définitivement ces formulations et peut-être leur permettre d'accéder au statut de médicament.*

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Dégénérescence maculaire liée à l'âge ; Nutrition ; Antioxydants

## Plan

■ Introduction	1
■ Facteurs de risque	2
■ Mécanismes	2
Lésions précurseurs	2
Stress oxydant	2
Systèmes antioxydants	2
Vieillessement des couches choriocapillaires favorisant le stress oxydatif	2
Lipides	3
Tabagisme	3
■ Quelques notions sur les vitamines et minéraux	3
Vitamine C	3
Vitamine E	3
β-carotène	3
Zinc	3
Sélénium	4
Étude « Age-Related Eye Disease Study »	4
■ Pigments maculaires	5
Structure physicochimique	5
Rôle de la lutéine et de la zéaxanthine	5
Supplémentation	5
Sources de caroténoïdes	6

■ Lipides	6
Acide docosahexaénoïque et acide eicosapentaénoïque : des oméga-3	7
Arguments épidémiologiques en ophtalmologie	7
Sources alimentaires et localisation rétinienne de l'acide docosahexaénoïque	7
Rôles multiples pour un effet protecteur vis-à-vis de la dégénérescence maculaire liée à l'âge	7
Intérêt d'une supplémentation	7
■ Conclusion	8

## ■ Introduction

En France, sur la base des études épidémiologiques américaines et à partir des données de l'Institut national des statistiques et études économiques (INSEE), on peut évaluer à plus de 2 millions le nombre de sujets âgés de plus de 65 ans atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et à environ 400 000 le nombre de patients présentant une DMLA exsudative dans cette tranche d'âge. [1] Le retentissement fonctionnel et la fréquence de cette pathologie en font à l'évidence un problème de santé publique.

Depuis le début des années 2000, plusieurs publications telles que le rapport numéro 8 de l'étude AREDS (Age-Related Eye

Disease Study Research Group) en 2002, [2] l'étude LAST (Lutein Antioxidant Supplementation Trial) [3] ont incité à une modification des règles de prise en charge de la DMLA aux stades précoces. Plus récemment, la publication de deux méta-analyses concernant les antioxydants à haute dose et les résultats de l'étude SU.VI.MAX (Supplémentation en Vitamine et Minéraux Anti-oxydants) ont incité à la prudence concernant les doses des antioxydants qui sont prescrits. [4-7]

Pour toutes ces raisons, il a semblé utile de faire ici le point sur les données relatives aux aspects nutritionnels de la maculopathie liée à l'âge (MLA) [8] et de la DMLA.

## ■ Facteurs de risque

On distingue habituellement les facteurs de risque génétiques, constitutionnels et environnementaux de la DMLA.

Les *facteurs génétiques* font intervenir le polymorphisme de l'apolipoprotéine E (apoE) [9-11] et le gène *ABCR*. [12, 13] Le gène *ABCR* pourrait être impliqué dans certaines formes atrophiques de la DMLA (outre la maladie de Stargardt).

Les pathologies cardiovasculaires, l'hypertension artérielle et l'iris clair constituent les principaux *facteurs constitutionnels* identifiés [14-18] auxquels s'est récemment ajoutée l'obésité. [19]

Enfin, les *facteurs de risque environnementaux* de la DMLA sont d'abord représentés par le tabagisme, [20-23] puis par l'exposition chronique à la lumière bleue [24, 25] des carences en vitamines et oligoéléments [2, 26-28] et les déséquilibres en acides gras. [29, 30]

En outre, une fois que les lésions de la maculopathie liée à l'âge sont installées, elles semblent évoluer pour leur propre compte, constituant elles-mêmes des facteurs de risque de complication néovasculaire. Ainsi, l'association des drusen et des remaniements pigmentaires constitue elle-même un facteur de risque du développement de néovascularisation choroïdienne au cours des années à venir.

## ■ Mécanismes

### Lésions précurseurs

La MLA regroupe l'association des éléments précurseurs de la DMLA, c'est-à-dire les drusen et remaniements pigmentaires. Suivant la taille et la confluence des drusen, on définit différents stades de la MLA, évoluant progressivement vers la DMLA (Tableau 1).

En histologie, le premier stade de la maladie est constitué par l'accumulation de dépôts laminaires basaux au niveau de la membrane de Bruch. [31] Par la suite, la formation des drusen séreux de nature lipidique à la face interne de la membrane de

**Tableau 1.**

Classification internationale de la maculopathie liée à l'âge (MLA) et de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). [8]

Stades de la DMLA	Définitions
0	0a Pas de signe de maculopathie liée à l'âge 0b Drusen miliaires < 63 µm uniquement
1	1a Drusen séreux (≥ 63 µm) restant individualisés uniquement 1b Migrations pigmentaires uniquement sans drusen séreux
2	2a Drusen séreux en voie de coalescence (≥ 125 µm) ou drusen cuticulaires 2b Drusen séreux restant individualisés (≥ 63 µm) avec migrations pigmentaires
3	3 Drusen séreux en voie de coalescence (≥ 125 µm) ou drusen cuticulaires associés à des migrations pigmentaires
4	4 Atrophie géographique ou néovascularisation choroïdienne

Bruch représente un pas vers le développement d'une DMLA avec la possibilité d'évolution vers une forme exsudative ou vers une forme atrophique de la maladie. [32-34]

## Stress oxydant

Lors du métabolisme cellulaire, l'oxygène moléculaire peut conduire à la formation de radicaux libres oxygénés (RLO). Ces espèces chimiques ont une grande réactivité et peuvent provoquer d'importants désordres moléculaires liés à l'oxydation des lipides, des protéines, de l'ADN. Ces phénomènes d'oxydation peuvent être générateurs de lésions cellulaires. [35, 36] À l'état physiologique, la haute réactivité des RLO est compensée par de nombreux systèmes antioxydants. [37, 38] On parle de stress oxydant (ou oxydatif) lorsque l'équilibre entre la production de RLO et les systèmes antioxydants est rompu. [39]

## Systèmes antioxydants

Plusieurs systèmes préviennent la survenue d'un stress oxydant au niveau de la rétine et en particulier de la rétine maculaire.

Comme pour les autres tissus de l'organisme, le principal système de défense repose sur les systèmes antioxydants circulants avec en première ligne des enzymes spécifiques dont la plupart nécessitent la présence de cofacteurs métalliques (zinc, cuivre, sélénium, manganèse) [40, 41] et en deuxième ligne des piègeurs radicalaires tels que les vitamines E, C, A et les caroténoïdes. [38, 42] L'équilibre des apports lipidiques entre les acides gras de la famille des oméga-3 et les acides gras de la famille des oméga-6 pourrait influencer sur la bonne marche du premier système. Les apports de pigments et de micronutriments pourraient influencer sur le bon fonctionnement du second système. De nombreuses études ont cherché à démontrer et à quantifier les relations entre la DMLA et les antioxydants apportés par l'alimentation.

De manière plus spécifique en ophtalmologie, un second système de défense repose sur le pigment maculaire, principalement constitué de deux caroténoïdes, la lutéine (L) et la zéaxanthine (Z). Le pigment jaune maculaire possède une absorption entre 400 et 550 nm avec un pic à 460 nm permettant de jouer un rôle de filtre et de protéger les photorécepteurs fovéaux de la toxicité de la lumière bleue. [43] En outre, un rôle pour optimiser la vision fovéale a été démontré. [44, 45] Enfin, la lutéine et son métabolite, la zéaxanthine, ont des propriétés antioxydantes par leur capacité à neutraliser l'oxygène singulet. [42, 46-48] Ces molécules ont donc ainsi un rôle protecteur vis-à-vis du stress oxydant de la neurorétine et de l'épithélium pigmentaire.

Enfin, le remplacement continu des disques des articles externes des photorécepteurs, qui en représentent la partie la plus photosensible, peut représenter un troisième système antioxydant. Les disques les plus récents, synthétisés par le photorécepteur, sont situés à la partie interne de l'empilement et les disques les plus anciens sont situés à la partie externe de l'empilement adossés à l'épithélium pigmentaire (EP). [49, 50] Ces disques anciens sont régulièrement phagocytés par l'EP et le segment externe de chaque photorécepteur est renouvelé en 10 jours environ. Certains produits de dégradation sont recyclés, mais la plupart sont éliminés par la circulation choroïdienne. [51, 52] L'intégrité de la rétine repose donc en partie sur la capacité de l'EP à digérer les segments externes des photorécepteurs, et sur la capacité à éliminer les déchets vers la circulation. [48, 53]

## Vieillesse des couches choroïdiniennes favorisant le stress oxydatif

Avec le vieillissement, la concentration en lipofuscine augmente dans les cellules de l'épithélium pigmentaire, ce qui diminue leur capacité de phagocytose. On observe ainsi un déséquilibre du cycle de régénération du matériel des disques des articles externes des photorécepteurs. [54] L'accumulation de matériel sous l'épithélium pigmentaire diminue les échanges

entre la choriocapillaire, l'EP et les photorécepteurs, ce qui est un facteur de stress oxydatif au niveau de l'EP et de la neuro-rétine. Encore à ce niveau, la lumière bleue déclenche la production de RLO à partir d'une excitation des composants de la lipofuscine [24, 55] et ces RLO contribuent à entretenir un stress oxydatif. Pour des raisons encore indéterminées, chez les patients atteints de DMLA, ces phénomènes seraient plus précoces au niveau des bâtonnets de la couronne fovéale. [56] De cette manière, au cours de la maladie, les mécanismes de défense vis-à-vis du stress oxydatif seraient diminués et la production de ces radicaux libres augmentée.



## Lipides

Des notions récemment décrites à propos du rôle des lipides au cours de la DMLA s'intègrent dans la pathogénie de ces stades précoces. Un régime riche en graisses saturées administré à l'animal induit la formation de dépôts au niveau de la membrane de Bruch avec une vacuolisation et une microfragmentation de cette membrane donnant un aspect similaire aux dépôts laminaux basaux observés chez l'homme. [9, 57, 58] Chez l'homme, plusieurs types d'argument montrent un rôle des lipides dans la DMLA :

- le principal facteur génétique mis en évidence au cours de la DMLA exsudative avec drusen, le gène de l'apolipoprotéine E, est un gène de transport des lipides. Il joue un rôle dans le transport des lipides sanguins, mais aussi dans le transport des lipides au niveau de la rétine. Dans la population générale, les individus porteurs de l'allèle ε4 du gène de l'apoE ont un risque relatif d'être atteints de DMLA exsudative avec drusen séreux diminué par 4,8 ; [11]
- les études de Bird et Pauleikhoff [51] et de Curcio [9] comportant une histologie s'accordent sur l'importance de l'accumulation des débris lipidiques au niveau de la membrane de Bruch aux stades précoces de la maladie ;
- des études épidémiologiques ont montré que le risque relatif de DMLA était multiplié par 4 chez les individus présentant une hypercholestérolémie et par 1,7 chez les individus présentant une hypertriglycéridémie.

## Tabagisme

Une majoration du risque de MLA chez les fumeurs avait d'abord été notée par Paekau en 1978. [59] De nombreuses études ont vérifié l'association entre le tabagisme et la DMLA. [20-23, 60-64] Cette association est particulièrement mise en évidence pour les formes exsudatives de la maladie [23] avec un effet dose. Deux études ont par ailleurs montré une diminution du risque en fonction de la durée après l'arrêt d'un tabagisme. [23, 65] L'importance de l'association entre le tabagisme et la DMLA a justifié qu'un lien causal soit évoqué [66] d'autant que plusieurs mécanismes viennent sous-tendre ces notions. D'une part, la fumée du tabac produit des espèces oxydantes, [67, 68] d'autre part, les fumeurs ont des taux plasmatiques d'antioxydants circulants plus faibles que les non-fumeurs. [69] De plus, la densité du pigment maculaire est un peu moindre chez les fumeurs. [70]

On retrouve ici une augmentation de la production des molécules oxydantes associée à une diminution des systèmes de défense vis-à-vis des RLO, déterminant un état de stress oxydatif.

## ■ Quelques notions sur les vitamines et minéraux

### Vitamine C

La vitamine C est un antioxydant permettant en particulier de réduire la vitamine E oxydée. Les propriétés antioxydantes de cette molécule trouvent une fonction logique dans le cristallin en raison de sa concentration à ce niveau. La concentration en

vitamine C n'est cependant pas substantielle au niveau de la rétine maculaire. Deux études cas-témoins [26, 71] et deux études prospectives [72, 73] ne sont pas parvenues à montrer de lien significatif entre les taux plasmatiques ou les apports alimentaires de vitamine C et les lésions de MLA ou DMLA. D'autres études ont montré des résultats soit non significatifs, soit diminuant de façon peu importante le risque d'une atteinte maculaire lors d'une supplémentation. [27, 71] L'intérêt d'une supplémentation en vitamine C pour la prévention du stress oxydatif au niveau de la macula reste donc controversé actuellement. Pourtant, le rapport 8 de l'étude AREDS a montré un résultat significatif, pour la prévention de complications secondaires de la DMLA, d'un cocktail de micronutriments à hautes doses comportant de la vitamine C. [2]

### Vitamine E

La vitamine E est également un antioxydant ayant un rôle protecteur du stress oxydatif. Des études expérimentales avaient montré l'apparition de dégénérescences rétinienne en cas de carence en vitamine E. Sur le plan épidémiologique, le taux plasmatique de vitamine E est inversement corrélé à la survenue d'une DMLA dans l'étude cas-témoins (Eye Disease Case-Control Study Group [EDCCS]) [27] et dans une étude prospective (Baltimore Longitudinal Study of Aging), [74] mais de façon non significative (du fait d'un grand intervalle de confiance). Par ailleurs, dans ces deux études, la concentration plasmatique de vitamine E n'est pas ajustée sur les lipides plasmatiques (CLDL). L'étude POLA a en revanche démontré une diminution significative de 80 % du risque de survenue de DMLA chez les sujets ayant des concentrations plasmatiques plus élevées en vitamine E. [26] Le métabolisme de la vitamine E est complexe, impliquant entre autres le métabolisme des lipides et une protéine de transport spécifique. [75] De plus, le niveau tissulaire de la vitamine E ne présente pas de lien fort avec les apports alimentaires. [76, 77, 78] Le cocktail de micronutriments de l'étude AREDS contenait également de la vitamine E à haute dose. [2] Enfin, une étude récente a mis en question l'innocuité de l'administration des hautes doses de vitamine E par voie orale à titre de prévention.

### β-carotène

Le β-carotène ou provitamine A est une molécule de la famille des caroténoïdes possédant des propriétés antioxydantes importantes. Cette molécule n'est pas retrouvée à haute concentration dans la rétine (comme le sont par exemple d'autres caroténoïdes tels que la lutéine ou la zéaxanthine dans la zone fovéale avec un rôle protecteur qui découle à la fois des propriétés et de la localisation). Le rôle de cette molécule en tant que protecteur du stress oxydatif maculaire n'est pas définitivement établi. Des effets secondaires potentiels chez les fumeurs ou les anciens fumeurs avaient été mis en évidence pour des supplémentations à doses supérieures aux apports journaliers recommandés. [79-83] Aux États-Unis, le Food and Nutrition Board recommande actuellement des apports de 3 à 6 mg j<sup>-1</sup>. [84] Enfin très récemment, une méta-analyse, reprenant les données de 14 essais comportant des cocktails vitaminiques antioxydants, a remis en question l'administration de hautes doses de β-carotène.

### Zinc

Le zinc est un cofacteur de la catalase et de la superoxyde dismutase qui interviennent dans le captage des radicaux libres et il contribue ainsi à lutter contre le stress oxydatif. [40, 41] Le zinc est également un cofacteur de la *retinol deshydrogenase* qui joue un rôle dans le métabolisme des pigments visuels et dans le métabolisme de la *retinol binding protein* transportant la vitamine A. La concentration en zinc de la rétine est élevée, ce qui est également un argument pour un rôle protecteur local.

**Tableau 2.**

Apports journaliers recommandés (AJR), apport nutritionnels conseillés (ANC) et doses de l'étude AREDS (Age-Related Eye Disease Study Research Group).

	AJR	ANC homme	ANC femme	AREDS
Vitamine C (mg)	60	110	110	500
Vitamine E (mg)	10	12	12	268 (400 UI)
β-carotène (mg)	4,8	2,1	2,1	15
Zinc (mg)	15	1,2	10	80
Cu (2,5 mg)	2,5	2,0	1,5	2

UI : unités internationales.

Une seule étude avait montré un effet protecteur du zinc vis-à-vis des lésions de la DMLA. [41] Les autres études réalisées n'avaient pas montré de diminution du risque relatif de lésions de la DMLA. [71, 72, 85] Le rôle d'une supplémentation en zinc dans le cadre de l'AREDS est évoqué au paragraphe suivant.

## Sélénium

Le sélénium est un cofacteur de la glutathion peroxydase. [86-89] Cette enzyme permet de réduire les peroxydes lipidiques et joue donc un rôle dans le contrôle du stress oxydatif. Certains auteurs ont montré une diminution des taux de sélénium chez des patients présentant une DMLA. [89]

## Étude « Age-Related Eye Disease Study »

### Conception et résultats

L'étude AREDS est une étude randomisée multicentrique avec témoins réalisée dans les conditions d'un essai clinique de phase III de médicament. Des patients ont été inclus jusqu'en 1998, ce qui a permis l'inclusion de 3 557 patients de 55 à 80 ans avec un suivi moyen de 6,3 ans. Ces patients étaient répartis en quatre catégories suivant la gradation des lésions en rapport avec la MLA ou la DMLA. Dans chaque catégorie, les patients étaient groupés par tirage au sort dans quatre groupes de traitement : placebo, antioxydants, zinc, antioxydants et zinc.

Les doses de vitamine C, vitamine E et de zinc de l'étude AREDS dépassaient souvent largement les apports journaliers recommandés (AJR) (Tableau 2). De plus, les deux tiers des participants de l'étude prenaient des suppléments vitaminiques correspondant à environ 100 % des apports recommandés. À 1 et 5 ans, les participants avaient l'augmentation qui pouvait être attendue (selon les groupes supplémentés considérés) des taux sériques de vitamine C, de vitamine E, de β-carotène et de zinc. On observait également une diminution des taux de lutéine et de zéaxanthine (diminution d'environ 22 % dans les groupes antioxydants par rapport à 7 % dans le groupe placebo). Les deux critères de jugement principaux étaient la progression de la maladie (survenue d'une complication ou d'une évolution) et l'acuité visuelle (évaluée une fois par an).

Le résultat principal de l'étude a été une diminution de 25 % du risque de progression de la maladie dans le groupe recevant à la fois du zinc et des antioxydants chez les sujets présentant des drusen de taille intermédiaire ou de grands drusen (stade 3) ou une DMLA avancée au niveau du « premier œil » (stade 4) (le risque de progression passait de 16 à 12 % à 5 ans). Chez ces patients, le risque de baisse d'acuité était également diminué (diminution de 27 % du risque de perte de 15 lettres sur une échelle *Early Treatment Diabetic Retinopathy Survey* [ETDRS]).

### Commentaires

Le rapport numéro 8 de l'étude AREDS représente un pas important pour la prise en charge de la DMLA dans la mesure où jusqu'ici aucune thérapeutique n'avait été validée pour les formes précoces de la maladie. Pourtant, la durée de cette étude et l'amélioration des connaissances concernant la pathogénie de la DMLA depuis son début permettent de faire quelques remarques concernant la conception de l'étude et les conclusions.

La publication de l'étude LAST en 2004 est largement postérieure au début de l'étude AREDS. Ainsi, lorsque l'AREDS a

## “ Mise au point

Sur la base des résultats de l'étude AREDS, les auteurs ont conclu à l'intérêt de proposer un complément en vitamines et minéraux chez les patients présentant des drusen sévères dont la taille est supérieure à 125 µm ou dont la surface totale représente plus du 1/5<sup>e</sup> de la surface papillaire, et chez les patients présentant une DMLA avancée unilatérale ou une atrophie.

débuté, les notions concernant les pigments maculaires étaient récentes et aucun supplément en lutéine et zéaxanthine n'était disponible. [90] Plusieurs auteurs ont fait remarquer que le cocktail vitaminique « AREDS » ne comporte ni lutéine (L) ni zéaxanthine (Z). [48, 90, 91] La diminution des taux sériques de L et Z dans les groupes traités de l'étude AREDS permet même de penser que la supplémentation en β-carotène du cocktail a diminué l'absorption intestinale de L et Z, par effet compétitif. [92]

Le choix du β-carotène en tant que caroténoïde provitamine A possédant des propriétés antioxydantes n'a pas été justifié dans l'étude, de même que les doses importantes utilisées. On remarque, à ce niveau, l'intérêt d'une molécule proche, le lycopène, qui présente 11 doubles liaisons, ce qui implique a priori des propriétés antioxydantes importantes. [93, 94]

Certains auteurs ont fait remarquer que l'oxyde de zinc utilisé dans l'étude AREDS a une biodisponibilité peu importante. [95] L'effet et le risque d'une toxicité du zinc auraient probablement été plus importants si du sulfate ou du gluconate de zinc avaient été utilisés. [91] De même, l'oxyde de cuivre ajouté au cocktail vitaminique en prévention d'une anémie parfois induite lors des supplémentations en zinc est souvent considéré comme inerte, non absorbé par les animaux non ruminants. [95] Pour certains auteurs, il est probable que l'oxyde de cuivre administré dans l'étude n'a pas eu grand effet ni sur la toxicité du zinc, ni sur l'effet de la supplémentation en oxyde de zinc. [91]

Sur le plan de la conception statistique, on note que si l'étude AREDS a été réalisée sous une forme prospective, dans les conditions d'un essai clinique, c'est a posteriori que des sous-groupes ont été repérés et isolés. Ce type d'analyse retire à l'analyse le caractère « causal » du tirage au sort. Ainsi cette partie de résultats présentés dans le rapport 8 de l'étude AREDS concernant la protection rétinienne des suppléments micronutritionnels est surtout l'analyse rétrospective d'une étude initialement prospective.

### Après l'« Age-Related Eye Disease Study »

La publication récente des résultats de deux méta-analyses mettant en question l'innocuité des hautes doses de micronutriments antioxydants à des doses voisines de celles de l'étude AREDS, mais dans des domaines autres que celui de l'ophtalmologie, a provoqué une certaine diminution de l'enthousiasme des prescripteurs. Dans l'étude de Bjelakovic, [4, 5] c'est surtout

le  $\beta$ -carotène qui est mis en cause. Dans l'étude de Miller, c'est la vitamine E qui est désignée comme potentiellement préjudiciable lorsqu'elle est administrée à haute dose. [7]

L'étude de Bjelakovic reprend les données de 14 essais randomisés totalisant l'étude de 170 525 sujets et évaluant l'intérêt d'une supplémentation en vitamines antioxydantes (A, C, E,  $\beta$ -carotène, sélénium) pour la prévention de cancers digestifs. Dans cette méta-analyse, non seulement les antioxydants cités, administrés seuls ou en combinaison, n'ont pas montré de résultat significatif sur la prévention des cancers digestifs mais surtout, la mortalité des sujets traités a été augmentée dans des groupes traités. Cet effet délétère était déjà constaté dans sept essais dont la qualité méthodologique était optimale alors que dans les essais de qualité méthodologique moindre, on n'observait pas de surcroît de mortalité dans les groupes placebo. En revanche, les résultats globaux, pondérés par la méthode de méta-analyse, donnent bien un résultat global de surmortalité chez les sujets traités. Il faut remarquer toutefois que dans la plupart de ces études, l'objectif n'était pas la réduction des cancers digestifs, c'est donc une analyse critiquable. Comme lors de l'étude AREDS, la plupart des essais analysés dans les méta-analyses n'ont pas tenu compte des *recommended daily allowances* au cours de leur élaboration (l'équivalent français est *apports nutritionnels conseillés*, eux-mêmes supérieurs aux apports journaliers recommandés [AJR] – valeurs réglementaires pour l'étiquetage alimentaire). Les doses administrées sont ainsi 3 à 10 fois supérieures aux AJR pour le  $\beta$ -carotène ou la vitamine C, jusqu'à 60 fois pour la vitamine E. Les auteurs ont calculé que suivant les données analysées et en tenant compte d'un risque de mortalité de 6,7 % dans le groupe placebo et d'un risque relatif de surmortalité de 1,06 dans le groupe traité, à chaque fois que 112 sujets sont traités, on enregistre un décès supplémentaire dans le groupe traité.

Dans l'étude de Miller, 135 967 participants provenant de 19 essais cliniques ont été analysés. La vitamine E était administrée seule ou en association. Les dosages se situaient entre 16,5 et 2 000 UI  $j^{-1}$ . Cette analyse a montré une relation statistiquement significative entre le dosage de la vitamine E et la mortalité toutes causes confondues des sujets, avec un risque accru pour les doses supérieures à 150 UI  $j^{-1}$ . On remarque que les hautes doses (400 UI  $j^{-1}$ ) concernaient souvent de petits échantillons comportant des patients avec des maladies chroniques. La généralisation des résultats aux adultes en bonne santé reste donc incertaine. De même, l'évaluation précise d'un seuil à partir duquel le risque augmente est difficile. Les auteurs concluent que les suppléments à hautes doses de vitamine E (400 UI  $j^{-1}$ ) peuvent augmenter la mortalité des sujets et devraient être évités.

Ces données ne remettent en cause ni la problématique du stress oxydant au cours de la DMLA, ni l'intérêt d'apports nutritionnels modérément supérieurs aux ANC, tels que dans l'étude SU.VI.MAX. dont les résultats ont été récemment publiés. [6] Ces notions seront reprises en conclusion.

## ■ Pigments maculaires

Le terme de *macula lutea* désignait initialement le reflet lié à la zone d'accumulation du pigment jaune ou xanthophylle, c'est-à-dire principalement la lutéine et la zéaxanthine au centre de la dépression fovéale. [43, 96] Ce terme *macula lutea* s'est progressivement abrégé en « macula » alors que le concept s'est, au contraire, élargi pour désigner la zone des 3 à 4 mm autour de la fovéola.

### Structure physicochimique

La lutéine et la zéaxanthine, les composants principaux du pigment maculaire ont été identifiés depuis les années 1980. Un troisième composant, la mésozéaxanthine, est en proportion moindre. La lutéine et la zéaxanthine sont des isomères du

$\beta$ -carotène, non précurseurs de la vitamine A. Leur origine est purement alimentaire. Ils ne sont pas synthétisés par l'organisme. La zéaxanthine est cependant un métabolite de la lutéine. L'activité antioxydante de la lutéine et de la zéaxanthine du pigment jaune maculaire et le rôle protecteur vis-à-vis du stress oxydatif qui en découle ont surtout été étudiés à partir des années 1990. [46, 48, 97-101]

La densité du pigment xanthophylle varie dans les 2 mm centraux. Au centre de la zone fovéale, 50 à 94 % de la lumière incidente peuvent être absorbés par ce pigment. Le pic d'absorption à 460 nm correspond au pic d'absorption des cônes S. Ainsi, ces cônes sont protégés de façon quasi spécifique par le pigment xanthophylle. [45, 56, 102] La lutéine et la zéaxanthine sont localisées dans la couche des fibres de Henle au centre de la fovéola. [43, 48, 96] Dans la zone juxtafovéale, les pigments restent superficiels et sont localisés en partie dans la plexiforme interne. Par ailleurs, les concentrations respectives de lutéine et de zéaxanthine varient entre le centre de la fovéola et la zone juxtafovéale, la zéaxanthine étant prépondérante au niveau de la fovéola alors que c'est la lutéine qui est le pigment principal plus en périphérie. Au niveau cellulaire, ces pigments sont retrouvés aux axones des photorécepteurs, à leur segment externe et au niveau des cellules de l'épithélium pigmentaire. [48]

### Rôle de la lutéine et de la zéaxanthine

La relative épargne de la zone fovéale aux stades précoces des formes atrophiques comme des formes exsudatives de DMLA peut traduire l'effet protecteur du pigment xanthophylle. Ainsi les drusen sont longtemps coalescents à la partie temporale de la macula avant de parvenir dans la zone fovéale. Dans les formes atrophiques, on observe longtemps une épargne fovéale. [103, 104] Cette hypothèse reposant sur la protection du couple épithélium pigmentaire/photorécepteur par le pigment maculaire rejoint la notion selon laquelle la maladie commence au niveau des bâtonnets.

On considère qu'au cours d'une vie de 90 ans, environ 30 % des bâtonnets compris dans les 4 mm autour du centre de la fovéola sont perdus et que le pourcentage de perte des bâtonnets est le plus important au niveau d'un anneau entre 0,5 et 3 mm à partir du centre. [56, 105, 106] C'est aussi au niveau de cet anneau que les lésions de la DMLA apparaissent en premier lieu. [107]

L'exposition chronique à la lumière bleue entraîne la production de radicaux libres au niveau de la neurorétine par le biais d'un stress oxydatif. Compte tenu de la focalisation de la lumière extérieure par la cornée et le cristallin, l'exposition de la rétine fovéale correspond à 10 à 100 fois celle de la peau. Par ailleurs, un certain nombre de conditions locales (taux d'oxygène élevé, densité des acides gras poly-insaturés, présence de lipofuscine) favorisent la formation de radicaux libres au niveau de la rétine et au niveau de l'épithélium pigmentaire. Enfin, au cours du vieillissement cellulaire, les cellules de l'épithélium pigmentaires se chargent en lipofuscine. Ce pigment peut être activé par la lumière et provoquer des réactions photochimiques faisant intervenir le stress oxydatif. [42, 108]

Les propriétés antioxydantes de la lutéine et de son métabolite, la zéaxanthine, plus importantes que celles des autres caroténoïdes, trouvent donc ici un rôle protecteur de la neuro-rétine et de l'épithélium pigmentaire. [42, 46, 48]

### Supplémentation

Si le pigment xanthophylle maculaire a bien un rôle double de protection du stress oxydatif de la rétine et de l'épithélium pigmentaire par un effet filtre et un effet antioxydant, il apparaît logique d'évaluer les variations de sa densité chez les patients atteints ou non de DMLA. Il apparaît également opportun d'augmenter sa densité pour augmenter son rôle protecteur.

Certains auteurs ont effectivement montré la possibilité d'une augmentation de la densité du pigment maculaire obtenue en

## “ Point fort

Alors que les autres caroténoïdes tels que le  $\beta$ -carotène sont également abondants dans le sang, seules la lutéine et la zéaxanthine sont présentes à haute concentration au niveau de la rétine maculaire. À ce niveau, la présence des groupements hydroxyles sur les cycles hydrophobes aux extrémités de ces molécules pourrait jouer un rôle. Ces groupements sont en effet absents de la molécule de  $\beta$ -carotène. Ils pourraient jouer un rôle vis-à-vis des phospholipides constitutifs de la paroi des cônes et des bâtonnets permettant une meilleure orientation spatiale que celle du  $\beta$ -carotène. [109]

quelques semaines après l'instauration d'un régime riche en L et Z. [110] Cette augmentation persiste d'ailleurs plusieurs mois lorsque ce régime a été interrompu. [99] Les auteurs ont noté qu'il existe des sujets qui sont « répondeurs » et « non répondeurs » au régime riche en L et Z avec des variantes entre la réponse au niveau des taux sanguins et au niveau de la densité du pigment maculaire. [99] D'autres auteurs ont également montré qu'après l'instauration d'un régime riche en L et Z, la concentration en lutéine au niveau du tissu adipeux augmente après 8 semaines avec, à ce niveau, la possibilité d'un rôle de réservoir. [100, 111] Enfin, lors d'une supplémentation en L et Z, on note l'augmentation corrélée et successive des taux de L et Z plasmatiques puis du tissu adipeux et enfin l'augmentation de la densité du pigment maculaire. [100, 112] Le délai entre l'augmentation de la densité du pigment maculaire et l'instauration d'un régime riche en lutéine et zéaxanthine pourrait être expliqué par la nécessité d'un transport des molécules. Il s'agit en effet de grosses molécules hydrophobes. [48, 111]

L'étude LAST de supplémentation en lutéine à faible dose a récemment montré l'intérêt d'une supplémentation au cours des formes atrophiques de la DMLA. On note que cette étude a fait l'objet d'une publication dans une revue d'optométrie. Il s'agissait d'une étude randomisée en double insu, avec placebo, réalisée sur 12 mois chez des vétérans américains en milieu hospitalier entre août 1999 et mai 2001. Quatre-vingt-dix patients présentant une DMLA atrophique ont été référés par des ophtalmologistes vers deux centres médicaux. Les patients du groupe 1 (L) ont reçu de la lutéine 10 mg  $j^{-1}$  ; dans le groupe 2, la lutéine 10 mg était associée à un cocktail de supplémentation d'antioxydants à doses importantes (vitamine A, vitamines du groupe B, vitamine C, vitamine D, vitamine E, glutathion, zinc, sélénium etc.) ; dans le groupe 3, un placebo de maltodextrine était administré. Dans les groupes 1 L et 2 L/A, la densité optique du pigment maculaire a augmenté (approximativement de 0,09 unités log par rapport à la ligne de base). L'acuité visuelle s'est améliorée de 5,4 lettres ETDRS dans le groupe 1 (L) et de 3,5 lettres pour le groupe 2 (L/A), et la sensibilité de contraste s'est également améliorée. Il y avait également une amélioration subjective nette des déformations et/ou des scotomes évaluées avec une grille d'Amsler dans le groupe 1 (L). Les questionnaires concernant l'éblouissement (VFO-14) montraient une différence presque significative à 4 mois pour le groupe 2 (L/A). Chez les patients ayant reçu le placebo (groupe 3), aucun changement significatif des paramètres évalués n'a été observé. Ainsi, bien que le recul soit relativement court et que les critères étudiés soient souvent subjectifs, un certain nombre de paramètres ont été améliorés au cours de l'étude. D'autres études restent nécessaires avec davantage de patients et un recul plus important pour évaluer les effets à long terme de la lutéine sur la fonction visuelle des patients présentant une DMLA atrophique.

### Sources de caroténoïdes

Les caroténoïdes sont des pigments largement distribués dans la nature. Le lycopène est retrouvé dans les tomates, le raisin,

**Tableau 3.**

Micronutriments : quantités pour 100 g d'aliments à teneur élevée (pour le  $\beta$ -carotène, la lutéine et la zéaxanthine, les chiffres ne sont pas actuellement disponibles mais les aliments à teneur élevée ont été listés). Pour 100 g.

<b>Vitamine C</b>	Agrumes	40-50 mg
	Kiwi	80 mg
	Fraises	60 mg
	Poivron	100 mg
	Jus d'orange	30-50 mg
<b>Vitamine E</b>	Huiles végétales	30-100 mg
	Margarines végétales	10-80 mg
	Germe de blé	22 mg
<b>Zinc</b>	Foie	4 mg
	Légumes secs	2-5 mg
	Pain complet	5 mg
	Viande	4 mg
	Crustacés	2 mg
	Huîtres-coquillages	20-30 mg
	Jaune d'oeuf	4 mg
<b>EPA-DHA</b>	Poisson maigre	0,3 g
	Fruits de mer	0,2-0,4 g
	Poisson gras	3-5 g
<b>Sélénium</b>	Champignon	1 400 $\mu$ g
	Moules	300 $\mu$ g
	Crevettes	200 $\mu$ g
	Poisson	100-200 $\mu$ g
	Huîtres	80 $\mu$ g
	Viande	60-160 $\mu$ g
	Pain complet	100 $\mu$ g
	Muesli	180 $\mu$ g
	<b><math>\beta</math>-carotène (chiffres non disponibles)</b>	Carotte
Persil		Céleri
Fenouil		Piment doux
Épinard		Chanterelle
Brocolis		Pêche
Abricot		
<b>Lutéine (chiffres non disponibles)</b>	Brocolis	Céleri
	Persil	Mangue
	Fenouil	Germe de soja
	Épinard	Salade
	Endive	Carotte
<b>Zéaxanthine (chiffres non disponibles)</b>	Amarante	Maïs doux
	Pêche	Orange
	Pépins d'agrumes	Millet

EPA : acide eicosapentaénoïque ; DHA : acide docosahexaénoïque.

la pastèque, le melon d'eau, le pamplemousse rose, la papaye, la goyave. La lutéine dans les légumes à feuilles vertes (chicorée, endive, amarante, épinards, salade), le soja vert, la mangue. La zéaxanthine dans le maïs doux, la pêche, les courges, les pépins d'agrumes. Alors que près de 800 caroténoïdes ont été identifiés dans la nature, une quarantaine seulement sont couramment consommés et 20 sont présents dans le sang et les tissus de l'homme. Certains de ces caroténoïdes sont précurseurs de la vitamine A comme le  $\beta$ -carotène (présent dans les carottes, les pêches, les abricots) (Tableau 3).

## ■ Lipides

Les lipides sont des molécules insolubles dans l'eau et au contraire solubles dans les solvants organiques. [113, 114] La richesse des propriétés de ces différentes molécules trouve probablement en partie son origine dans leur diversité. Elles sont apportées par l'alimentation et ont un rôle complexe pour

la prévention de certaines pathologies cardiovasculaires, neurologiques et oculaires, notamment concernant les acides gras poly-insaturés à longue chaîne de la famille des oméga-3. [29, 115-117]

Les apports alimentaires en acides gras poly-insaturés ont été inversement corrélés à l'apparition de la DMLA. [118, 119] Des différences importantes de risque relatif d'apparition de DMLA selon le type d'acides gras fréquemment ingérés ont été montrées. [117] Parmi les acides gras poly-insaturés à longue chaîne, ceux dont la dernière double liaison est en troisième position par rapport au groupement méthyle terminal – la famille des oméga-3 auraient un rôle protecteur vis-à-vis de la DMLA. [117]

Plus récemment, l'obésité en elle-même a été identifiée en tant que facteur de risque de la maladie. [19] De la même manière, il a été établi que la prise de statines, une classe de médicaments hypocholestérolémiants, réduisait le risque de DMLA. [120-122]

## Acide docosahexaénoïque et acide eicosapentaénoïque : des oméga-3

On met en évidence les acides gras de la famille des oméga-3 dans les produits marins et en particulier dans la chair des poissons gras des mers froides. Il s'agit principalement de l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et de l'acide docosahexaénoïque (DHA). Le rôle bénéfique de ces acides gras a été reconnu essentiellement dans les pathologies cardiovasculaires, mais aussi dans les pathologies inflammatoires systémiques [123-125] et dans les pathologies neurocognitives. [124-126]

Plusieurs mécanismes viennent expliquer ces propriétés multiples. En premier lieu l'EPA et le DHA entrent en compétition avec l'acide arachidonique pour l'utilisation de la cyclo-oxygénase, ce qui module la production des prostaglandines pro-inflammatoires. [127] On explique ainsi que l'EPA et le DHA sont susceptibles de diminuer les lésions inflammatoires survenant au cours de certaines pathologies systémiques telles que la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn. Les acides gras oméga-3 sont capables de modifier la composition et la perméabilité membranaire, ainsi que la distribution des récepteurs protéiques membranaires. Ces acides gras modifient également la biodisponibilité des lipides membranaires impliqués dans les voies de transmission intracellulaire. Enfin, l'EPA, le DHA et leurs dérivés modulent la production de NO (*nitric oxide*) par les macrophages. Ces mécanismes pourraient contribuer à expliquer les effets bénéfiques de ces acides gras sur l'abaissement de la pression artérielle, les taux de triglycérides, [128-130] et du cholestérol *high-density lipoprotein* (HDL), [131] la réduction importante du risque de mort subite après infarctus, [132-134] ou leur rôle bénéfique au cours de la maladie d'Alzheimer, de certaines démences et de certaines dépressions endogènes. Plusieurs auteurs ont ainsi montré le rôle important du DHA au niveau du système nerveux central. [29, 135-138]

## Arguments épidémiologiques en ophtalmologie

En ophtalmologie, quelques notions épidémiologiques ont permis d'envisager le rôle des acides gras. La fréquence des DMLA a longtemps été moindre chez les Japonais, grands consommateurs de poisson. [139, 140] Les DMLA exsudatives des patients japonais sont le plus souvent des formes particulières, sans drusen. [139] Actuellement, alors que cette population reste peu mélangée mais que ses pratiques alimentaires se diversifient avec une diminution de la consommation de poisson, la fréquence des DMLA est en augmentation au Japon. En Islande, où la consommation de poisson est également très importante, les formes exsudatives avec drusen séreux sont rares et ce sont les formes atrophiques qui prédominent.

## Sources alimentaires et localisation rétinienne de l'acide docosahexaénoïque

Le DHA est apporté par la mère pendant la grossesse, par le lait maternel à la naissance. Un apport correct en DHA serait essentiel pour le développement des performances visuelles chez le nouveau-né. Ultérieurement, le DHA est fourni soit à partir de l'élongation-désaturation de l'acide alphalinoléique provenant de l'alimentation, soit directement à partir des aliments animaux (poisson, jaune d'œuf de poules nourries avec des aliments riches en oméga-3). [141] Un apport en ovophospholipides ou en huile de poisson riche en DHA augmente la teneur en DHA des phospholipides de la rétine. [142] En cas de déficience en DHA, le système enzymatique désature d'autres acides gras pour aboutir à la formation d'un dérivé proche, le 22 : 5n-6, homologue en n-6 du DHA, qui n'en possède pas les propriétés. Au niveau de la rétine, le DHA est particulièrement concentré au niveau des membranes des disques des articles externes des photorécepteurs. [29]

## Rôles multiples pour un effet protecteur vis-à-vis de la dégénérescence maculaire liée à l'âge

La formation des photorécepteurs intervient relativement tardivement au cours de la fœtogenèse et chez les enfants prématurés. Un défaut d'apport en DHA est lié à une diminution de la sensibilité rétinienne, une élévation du seuil d'activation des bâtonnets et à une diminution de l'amplitude de l'onde a et de l'onde b de l'électrorétinogramme (ERG). [29]

Le rôle protecteur du DHA vis-à-vis de la DMLA interviendrait par plusieurs mécanismes. Il facilite la régénération de la rhodopsine au niveau du couple épithélium pigmentaire/ photorécepteur et surtout joue un rôle fondamental dans la création d'un environnement lipidique adéquat aux changements conformationnels de la métarhodopsine II, régulant ainsi son activité. [138] Le DHA a plusieurs propriétés démontrées sur la rétine : rôle structurel de maintien de la balance lipidique des segments externes des photorécepteurs, action antiapoptotique, antioxydante, augmentant l'activité mitochondriale. [143-152] Enfin, des expérimentations réalisées sur des cellules de l'épithélium pigmentaire de singe ont montré que les acides gras de la famille des oméga-3 augmentent l'activité de la lipase acide lysosomiale. [153] Cette enzyme joue un rôle fondamental dans l'hydrolyse et la dégradation des lipides intralysosomiaux des cellules de l'épithélium pigmentaire. [138] On pourrait ainsi expliquer une réduction de l'accumulation de lipofuscine au niveau des cellules de l'EP avec, comme exposé plus haut, des effets bénéfiques sur le stress oxydatif local. [153] Cette dernière hypothèse reste encore controversée. [154, 155]

## Intérêt d'une supplémentation

Sur la base de ces études, plusieurs auteurs ont proposé l'administration d'une supplémentation en DHA dans des pathologies chroniques telles que les rétinites pigmentaires ou plus récemment la DMLA. [156, 157] Une telle supplémentation viserait tout au moins à modifier le ratio de consommation des acides gras oméga-6 par rapport aux oméga-3 ( $\omega 6/\omega 3$ ) qui est particulièrement élevé dans les pays occidentaux. La société japonaise, pour les recommandations nutritionnelles concernant les lipides, recommande par exemple un ratio  $\omega 6/\omega 3$  de 2 : 1, [158] ce qui est nettement différent du ratio constaté aux États-Unis qui est de 10,6 : 1 [159] ou plus (15 : 1). [123] L'ambition serait de freiner l'évolution de ces pathologies chroniques avec une supplémentation en DHA. [157, 160] Chez des sujets à risques de DMLA, certains auteurs ont même envisagé une prévention primaire de la maladie, diminuant son incidence (Tableau 4). [156]

**Tableau 4.**

Prévention primaire et prévention secondaire pouvant être proposées au cours de la maculopathie liée à l'âge (MLA) et de la dégénérescences liée à l'âge (DMLA).

MLA ou DMLA	Type de prévention	Remarque
Lésions évoluées : – atrophie étendue à la zone fovéale – complication néovasculaire	Prévention secondaire d'éventuelles complications	Stade 4 de l'étude AREDS. La prévention vise à protéger l'œil adelphe
Lésions d'importance moyenne : – atrophie respectant la zone centrale – drusen diffus – drusen séreux dont la surface totale est supérieure à 125 µm	Prévention secondaire d'éventuelles complications	Stade 3 de l'étude AREDS. La prévention vise à protéger l'œil présentant les lésions citées, mais également l'œil adelphe s'il présente des lésions moins évoluées
Maculopathie liée à l'âge : – migrations pigmentaires – drusen séreux débutantes dont la surface totale est inférieure à 125 µm – drusen miliaires	Prévention primaire visant à retarder ou à empêcher l'apparition de la maladie	
Facteurs de risques de la DMLA : – facteurs familiaux – tabagisme – hypercholestérolémie – etc.		
Patients présentant un déficit nutritionnel de base		

La prévention primaire est basée sur des études d'intervention qui restent peu nombreuses et monocentriques. Cette prévention primaire passe par un bon équilibre nutritionnel et éventuellement par un apport en acide docosahexaénoïque (DHA). La prévention secondaire est réalisée sur la base des études épidémiologiques concernant les micronutriments et sur la base du rapport 8 de l'étude AREDS (Age-Related Eye Disease Study Research Group). Cette prévention secondaire pourrait être réalisée à travers un bon équilibre nutritionnel et à travers une éventuelle supplémentation par un cocktail multivitaminique comportant de la lutéine et de la zéaxanthine. Les doses des composants du cocktail, et en particulier celles de vitamine E et de β-carotène, restent l'objet d'études visant à déterminer la dose utile et dénuée d'effet secondaire.

Dans les études de la littérature, la posologie des suppléments en DHA varie de l'ordre de 400 mg à 2 500 mg j<sup>-1</sup> (cette dernière posologie correspondant à une supplémentation mixte en EPA et DHA). La dose maximum tolérée d'une supplémentation en EPA + DHA serait de 300 mg kg<sup>-1</sup>. [161] On note ici que les apports nutritionnels recommandés en DHA sont de 650 mg j<sup>-1</sup> aux États-Unis [162] alors qu'en France, les apports en acides gras ω3 sont de 500 mg dont 120 mg de DHA. [163] Concernant le DHA, l'absence d'effet secondaire d'une supplémentation à dose modérée a été montrée récemment, en particulier concernant le temps de saignement et l'agrégation plaquettaire. [156, 157] En France, l'étude NAT1 (*Nutritional AMD Treatment 1*) a montré la stabilité des lésions de DMLA chez des patients supplémentés en DHA. Cette première étude incite à réaliser une étude randomisée avec témoin pour démontrer l'avantage potentiel d'une supplémentation en DHA. [156]

## ■ Conclusion

L'épidémiologie des facteurs nutritionnels impliqués dans la DMLA permet de mieux comprendre la pathogénie de l'affection. Ces facteurs sont multiples et intriqués, parce qu'ils interviennent à divers niveaux. Actuellement, il est prouvé que la pathogénie de la DMLA fait intervenir des facteurs nutritionnels liés au stress oxydant et que les micronutriments antioxydants, les antiradicalaires ou les micronutriments protégeant de la lumière bleue jouent rôle dans la protection vis-à-vis de la maladie. On remarque que ces facteurs nutritionnels sont intriqués à des facteurs environnementaux tels que le tabagisme ou l'exposition chronique à la lumière bleue.

En pratique, les conseils alimentaires simples aux patients, de même que l'arrêt d'un tabagisme restent des mesures de bon sens aux stades précoces comme aux stades plus avancés de la pathologie. Alors que dans un premier temps, le concept élégant d'alimentation a pu inciter à proposer des doses élevées de micronutriments dans le dessein d'obtenir un effet thérapeutique, les méta-analyses publiées récemment mettent en cause l'innocuité de telles doses. Les résultats de l'étude SU.VI.MAX vont également dans le sens d'un effet préventif par une supplémentation micronutritionnelle à doses modérées. Par ailleurs, on retient que les études d'intervention comportant

une supplémentation en acides gras poly-insaturés à longue chaîne (AGPI) de la famille oméga-3 tels que le DHA représentent aussi une avancée importante pour la prévention primaire de la maladie.

Ainsi, sur la base des études publiées, une supplémentation en AGPI oméga-3 pourrait être proposée chez certains sujets à risque de DMLA, à titre de prévention primaire et une supplémentation comportant un cocktail de micronutriments antioxydants et protecteurs de la lumière bleue pourrait être proposée à des patients présentant une DMLA aux stades 3 et 4 ou à des sujets ayant un déséquilibre nutritionnel à titre de prévention secondaire.

Une optimisation de la formulation des suppléments actuellement proposés pourrait accroître leur intérêt. De nouvelles recherches et de nouvelles études cliniques restent nécessaires pour valider définitivement ces produits et peut-être leur permettre d'accéder au statut de médicament.

## ■ Références

- [1] Desmettre T, Cohen SY, Mordon S. Thérapie photodynamique et DMLA en 2000. *J Fr Ophthalmol* 2001;**24**:82-93.
- [2] 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.
- [3] Richer S, Stiles W, Statkute L, Pulido J, Frankowski J, Rudy D, et al. Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). *Optometry* 2004;**75**:216-30.
- [4] Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Glud C. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2004;**364**:1219-28.
- [5] Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti R, Glud C. Antioxidant supplements for preventing gastrointestinal cancers. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;**4** CD004183.



- [6] Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, et al. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med* 2004;**164**:2335-42.
- [7] Miller 3rd ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;**142**:60520-53.
- [8] World Population Prospects. The 2002 Revision. United Nations Population Division, 2002. <http://www.un.org/esa/population/publications/wpp2002/WPP2002-HIGHLIGHTSrev1.PDF>.
- [9] Dithmar S, Curcio CA, Le NA, Brown S, Grossniklaus HE. Ultrastructural changes in Bruch's membrane of apolipoprotein E-deficient mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;**41**:2035-42.
- [10] Simonelli F, Margaglione M, Testa F, Cappucci G, Manitto MP, Brancato R, et al. Apolipoprotein E polymorphisms in age-related macular degeneration in an Italian population. *Ophthalmic Res* 2001;**33**:325-8.
- [11] Souied EH, Benlian P, Amouyel P, Feingold J, Lagarde JP, Munnich A, et al. The epsilon4 allele of the apolipoprotein E gene as a potential protective factor for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1998;**125**:353-9.
- [12] Mata NL, Tzekov RT, Liu X, Weng J, Birch DG, Travis GH. Delayed dark-adaptation and lipofuscin accumulation in abcr +/- mice: implications for involvement of ABCR in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;**42**:1685-90.
- [13] Souied EH, Ducrocq D, Rozet JM, Gerber S, Perrault I, Munnich A, et al. ABCR gene analysis in familial exudative age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;**41**:244-7.
- [14] Klein R, Klein BE, Jensen SC. The relation of cardiovascular disease and its risk factors to the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997;**104**:1804-12.
- [15] Hyman L, Schachat AP, He Q, Leske MC. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Study Group. *Arch Ophthalmol* 2000;**118**:351-8.
- [16] Delcourt C, Michel F, Colvez A, Lacroux A, Delage M, Vernet MH. Associations of cardiovascular disease and its risk factors with age-related macular degeneration: the POLA study. *Ophthalmic Epidemiol* 2001;**8**:237-49.
- [17] Sandberg MA, Gaudio AR, Miller S, Weiner A. Iris pigmentation and extent of disease in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;**35**:2734-40.
- [18] Hammond Jr. BR, Fuld K, Snodderly DM. Iris color and macular pigment optical density. *Exp Eye Res* 1996;**62**:293-7.
- [19] Seddon JM, Cote J, Davis N, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. *Arch Ophthalmol* 2003;**121**:785-92.
- [20] Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol* 1992;**110**:1701-8.
- [21] Smith W, Mitchell P, Leeder SR. Smoking and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1996;**114**:1518-23.
- [22] Seddon JM, Willett WC, Speizer FE, Hankinson SE. A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. *JAMA* 1996;**276**:1141-6.
- [23] Vingerling JR, Hofman A, Grobbee DE, De Jong PT. Age-related macular degeneration and smoking. The Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* 1996;**114**:1193-6.
- [24] Mainster MA. Light and macular degeneration: a biophysical and clinical perspective. *Eye* 1987;**1**:304-10.
- [25] Taylor HR, Munoz B, West S, Bressler NM, Bressler SB, Rosenthal FS. Visible light and risk of age-related macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1990;**88**:163-78.
- [26] Delcourt C, Cristol JP, Tessier F, Leger CL, Descomps B, Papoz L. Age-related macular degeneration and antioxidant status in the POLA study. POLA Study Group. Pathologies oculaires liées à l'âge. *Arch Ophthalmol* 1999;**117**:1384-90.
- [27] Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, Hiller R, Blair N, Burton TC, et al. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group. *JAMA* 1994;**272**:1413-20.
- [28] Taylor HR, Tikellis G, Robman LD, McCarty CA, McNeil JJ. Vitamin E supplementation and macular degeneration: randomised controlled trial. *BMJ* 2002;**325**:11.
- [29] Jeffrey BG, Weisinger HS, Neuringer M, Mitchell DC. The role of docosahexaenoic acid in retinal function. *Lipids* 2001;**36**:859-71.
- [30] Sanders TA, Haines AP, Wormald R, Wright LA, Obeid O. Essential fatty acids, plasma cholesterol, and fat-soluble vitamins in subjects with age-related maculopathy and matched control subjects. *Am J Clin Nutr* 1993;**57**:428-33.
- [31] Green WR, Enger C. Age-related macular degeneration histopathologic studies. The 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture. *Ophthalmology* 1993;**100**:1519-35.
- [32] Green WR, McDonnell PJ, Yeo JH. Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmology* 1985;**92**:615-27.
- [33] Holz FG, Bellmann C, Margaritidis M, Schutt F, Otto TP, Volcker HE. Patterns of increased in vivo fundus autofluorescence in the junctional zone of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium associated with age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;**237**:145-52.
- [34] Spaide RF. Fundus autofluorescence and age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2003;**110**:392-9.
- [35] Rozanowska M, Korytowski W, Rozanowski B, Skumatz C, Boulton ME, Burke JM, et al. Photoreactivity of aged human RPE melanosomes: a comparison with lipofuscin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;**43**:2088-96.
- [36] Boulton M, Rozanowska M, Rozanowski B. Retinal photodamage. *J Photochem Photobiol B* 2001;**64**:144-61.
- [37] Cai J, Nelson KC, Wu M, Sternberg Jr. P, Jones DP. Oxidative damage and protection of the RPE. *Prog Retin Eye Res* 2000;**19**:205-21.
- [38] Winkler BS, Boulton ME, Gottsch JD, Sternberg P. Oxidative damage and age-related macular degeneration. *Mol Vis* 1999;**5**:32.
- [39] Elsayed NM. Antioxidant mobilization in response to oxidative stress: a dynamic environmental-nutritional interaction. *Nutrition* 2001;**17**:828-34.
- [40] Hirayama Y. Histochemical localization of zinc and copper in rat ocular tissues. *Acta Histochem* 1990;**89**:107-11.
- [41] Newsome DA, Swartz M, Leone NC, Elston RC, Miller E. Oral zinc in macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1988;**106**:192-8.
- [42] Beatty S, Koh H, Phil M, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000;**45**:115-34.
- [43] Snodderly DM, Auran JD, Delori FC. The macular pigment. II. Spatial distribution in primate retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984;**25**:674-85.
- [44] Wooten BR, Hammond BR. Macular pigment: influences on visual acuity and visibility. *Prog Retin Eye Res* 2002;**21**:225-40.
- [45] Hammond Jr. BR, Wooten BR, Snodderly DM. Preservation of visual sensitivity of older subjects: association with macular pigment density. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;**39**:397-406.
- [46] Gale CR, Hall NF, Phillips DI, Martyn CN. Lutein and zeaxanthin status and risk of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;**44**:2461-5.
- [47] Schubert H, Kroon BM, Matthijs HC. In vivo manipulation of the xanthophyll cycle and the role of zeaxanthin in the protection against photodamage in the green alga *Chlorella pyrenoidosa*. *J Biol Chem* 1994;**269**:7267-72.
- [48] Snodderly DM. Evidence for protection against age-related macular degeneration by carotenoids and antioxidant vitamins. *Am J Clin Nutr* 1995;**62**(suppl6):1448S-1461S.
- [49] Williams TP. Some properties of old and new rhodopsin in single Bufo rods. *J Gen Physiol* 1984;**83**:841-52.
- [50] Grierson I, Hiscott P, Hogg P, Robey H, Mazure A, Larkin G. Development, repair and regeneration of the retinal pigment epithelium. *Eye* 1994;**8**:255-62.
- [51] Holz FG, Sheraidah G, Pauleikhoff D, Bird AC. Analysis of lipid deposits extracted from human macular and peripheral Bruch's membrane. *Arch Ophthalmol* 1994;**112**:402-6.
- [52] Lois N, Owens SL, Coco R, Hopkins J, Fitzke FW, Bird AC. Fundus autofluorescence in patients with age-related macular degeneration and high risk of visual loss. *Am J Ophthalmol* 2002;**133**:341-9.
- [53] Gonzalez-Fernandez F. Evolution of the visual cycle: the role of retinoid-binding proteins. *J Endocrinol* 2002;**175**:75-88.
- [54] Nilsson SE, Sundelin SP, Wihlmark U, Brunk UT. Aging of cultured retinal pigment epithelial cells: oxidative reactions, lipofuscin formation and blue light damage. *Doc Ophthalmol* 2003;**106**:13-6.

- [55] Richer SP. Is there a prevention and treatment strategy for macular degeneration? *J Am Optom Assoc* 1993;**64**:838-50.
- [56] Curcio CA, Medeiros NE, Millican CL. Photoreceptor loss in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;**37**:1236-49.
- [57] Sharara N, Dithmar S, Grossniklaus H. Basal Linear Deposits (BlinD) and Basal Lamina Deposits (BlamD) accumulation and composition in high fat diet mouse as a model of age-related macular degeneration (ARMD). *ARVO Meeting Abstracts* 2002;**43**:2811.
- [58] Cousins SW, Espinosa-Heidmann DG, Alexandridou A, Sall J, Dubovy S, Csaky K. The role of aging, high fat diet and blue light exposure in an experimental mouse model for basal lamina deposit formation. *Exp Eye Res* 2002;**75**:543-53.
- [59] Paetkau ME, Boyd TA, Grace M, Bach-Mills J, Winship B. Senile disciform macular degeneration and smoking. *Can J Ophthalmol* 1978;**13**:67-71.
- [60] Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris 3rd FL, Fine SL. Senile macular degeneration: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1983;**118**:213-27.
- [61] Stryker WS, Kaplan LA, Stein EA, Stampfer MJ, Sober A, Willett WC. The relation of diet, cigarette smoking, and alcohol consumption to plasma beta-carotene and alpha-tocopherol levels. *Am J Epidemiol* 1988;**127**:283-96.
- [62] Christen WG, Glynn RJ, Manson JE, Ajani UA, Buring JE. A prospective study of cigarette smoking and risk of age-related macular degeneration in men. *JAMA* 1996;**276**:1147-51.
- [63] Hammond Jr. BR, Wooten BR, Snodderly DM. Cigarette smoking and retinal carotenoids: implications for age-related macular degeneration. *Vis Res* 1996;**36**:3003-9.
- [64] Klein R, Klein BE, Moss SE. Relation of smoking to the incidence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol* 1998;**147**:103-10.
- [65] Delcourt C, Diaz JL, Ponton-Sanchez A, Papoz L. Smoking and age-related macular degeneration. The POLA Study. Pathologies oculaires liées à l'âge. *Arch Ophthalmol* 1998;**116**:1031-5.
- [66] van Leeuwen R. Age-related macular disease: studies on incidence, risk factors, and prognosis [PhD thesis]. Rotterdam: Erasmus university; 2003.
- [67] Duthie GG, Arthur JR, James WP. Effects of smoking and vitamin E on blood antioxidant status. *Am J Clin Nutr* 1991;**53**(suppl4):1061S-1063S.
- [68] Burke A, Fitzgerald GA. Oxidative stress and smoking-induced vascular injury. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;**46**:79-90.
- [69] Traber MG, van der Vliet A, Reznick AZ, Cross CE. Tobacco-related diseases. Is there a role for antioxidant micronutrient supplementation? *Clin Chest Med* 2000;**21**:173-87.
- [70] Hammond Jr. BR, Caruso-Avery M. Macular pigment optical density in a Southwestern sample. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;**41**:1492-7.
- [71] Smith W, Mitchell P, Webb K, Leeder SR. Dietary antioxidants and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1999;**106**:761-7.
- [72] VandenLangenberg GM, Mares-Perlman JA, Klein R, Klein BE, Brady WE, Palta M. Associations between antioxidant and zinc intake and the 5-year incidence of early age-related maculopathy in the Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol* 1998;**148**:204-14.
- [73] Christen WG. Antioxidant vitamins and age-related eye disease. *Proc Assoc Am Physicians* 1999;**111**:16-21.
- [74] West S, Vitale S, Hallfrisch J, Munoz B, Muller D, Bressler S, et al. Are antioxidants or supplements protective for age-related macular degeneration? *Arch Ophthalmol* 1994;**112**:222-7.
- [75] Traber MG. Biokinetics of vitamin E. In: Cadenas E, Packer L, editors. *Handbook of antioxidants*. New York: Marcel Dekker; 1996. p. 43-61.
- [76] Willett WC, Stampfer MJ, Underwood BA, Speizer FE, Rosner B, Hennekens CH. Validation of a dietary questionnaire with plasma carotenoid and alpha-tocopherol levels. *Am J Clin Nutr* 1983;**38**:631-9.
- [77] Willett WC, Stampfer MJ, Underwood BA, Taylor JO, Hennekens CH. Vitamins A, E, and carotene: effects of supplementation on their plasma levels. *Am J Clin Nutr* 1983;**38**:559-66.
- [78] Gascon-Vila P, Garcia-Closas R, Serra-Majem L, Pastor MC, Ribas L, Ramon JM, et al. Determinants of the nutritional status of vitamin E in a non-smoking Mediterranean population. Analysis of the effect of vitamin E intake, alcohol consumption and body mass index on the serum alpha-tocopherol concentration. *Eur J Clin Nutr* 1997;**51**:723-8.
- [79] Virtamo J, Pietinen P, Huttunen JK, Korhonen P, Malila N, Virtanen MJ, et al. Incidence of cancer and mortality following alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation: a postintervention follow-up. *JAMA* 2003;**290**:476-85.
- [80] Should ex-smokers avoid beta-carotene? *Johns Hopkins Med. Lett. Health After* 50 2003;15:8.
- [81] Paolini M, Abdel-Rahman SZ, Sapone A, Pedulli GF, Perocco P, Cantelli-Forti G, et al. Beta-carotene: a cancer chemopreventive agent or a co-carcinogen? *Mutat Res* 2003;**543**:195-200.
- [82] Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *J Natl Cancer Inst* 1996;**88**:1550-9.
- [83] Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;**334**:1150-5.
- [84] <http://www.nap.edu/books/0309069351/html/>. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids (Site de la National Academy Press) publiant les rapports de l'Institute of Medicine (<http://www.iom.edu/>).
- [85] Cho E, Stampfer MJ, Seddon JM, Hung S, Spiegelman D, Rimm EB, et al. Prospective study of zinc intake and the risk of age-related macular degeneration. *Ann Epidemiol* 2001;**11**:328-36.
- [86] Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000;**356**:233-41.
- [87] McGahan MC, Grimes AM. Selenium concentration in ocular tissues and fluids. *Ophthalmic Res* 1991;**23**:45-50.
- [88] Tsang NC, Penfold PL, Snitch PJ, Billson F. Serum levels of antioxidants and age-related macular degeneration. *Doc Ophthalmol* 1992;**81**:387-400.
- [89] Mayer MJ, Van Kuijk FJ, Ward B, Glucs A. Whole blood selenium in exudative age-related maculopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;**76**:62-7.
- [90] Delcourt C. Le rôle du stress oxydant dans les pathologies liées à l'âge. *Age Nutr* 2002;**13**:44-50.
- [91] Hammond Jr. BR, Johnson MA. The age-related eye disease study (AREDS). *Nutr Rev* 2002;**60**:283-8.
- [92] Van den Berg H. Carotenoid interactions. *Nutr Rev* 1999;**57**:1-0.
- [93] Di Mascio P, Kaiser S, Sies H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Arch Biochem Biophys* 1989;**274**:532-8.
- [94] Handelman GJ. The evolving role of carotenoids in human biochemistry. *Nutrition* 2001;**17**:818-22.
- [95] Johnson MA, Smith MM, Edmonds JT. Copper, iron, zinc, and manganese in dietary supplements, infant formulas, and ready-to-eat breakfast cereals. *Am J Clin Nutr* 1998;**67**(suppl5):1035S-1040S.
- [96] Snodderly DM, Brown PK, Delori FC, Auran JD. The macular pigment. I. Absorbance spectra, localization, and discrimination from other yellow pigments in primate retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984;**25**:660-73.
- [97] Beatty S, Murray IJ, Henson DB, Carden D, Koh H, Boulton ME. Macular pigment and risk for age-related macular degeneration in subjects from a Northern European population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;**42**:439-46.
- [98] Hammond Jr. BR, Wooten BR, Curran-Celentano J. Carotenoids in the retina and lens: possible acute and chronic effects on human visual performance. *Arch Biochem Biophys* 2001;**385**:41-6.
- [99] Hammond Jr. BR, Johnson EJ, Russell RM, Krinsky NI, Yeum KJ, Edwards RB, et al. Dietary modification of human macular pigment density. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;**38**:1795-801.
- [100] Johnson EJ, Hammond BR, Yeum KJ, Qin J, Wang XD, Castaneda C, et al. Relation among serum and tissue concentrations of lutein and zeaxanthin and macular pigment density. *Am J Clin Nutr* 2000;**71**:1555-62.
- [101] Snellen EL, Verbeek AL, Van Den Hoogen GW, Cruysberg JR, Hoyng CB. Neovascular age-related macular degeneration and its relationship to antioxidant intake. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;**80**:368-71.
- [102] Snodderly DM, Sandstrom MM, Leung IY, Zucker CL, Neuringer M. Retinal pigment epithelial cell distribution in central retina of rhesus monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;**43**:2815-8.
- [103] Cohen SY, Quentel G. Dégénérescence maculaire liée à l'âge. In: Cohen SY, Quentel G, editors. *Diagnostic angiographique des maladies rétiniennees*. Paris: Elsevier; 1997. p. 154-76.
- [104] Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye* 1988;**2**:552-77.
- [105] Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, Hendrickson AE. Human photoreceptor topography. *J Comp Neurol* 1990;**292**:497-523.

- [106] Curcio CA, Allen KA, Sloan KR, Lerea CL, Hurley JB, Klock IB, et al. Distribution and morphology of human cone photoreceptors stained with anti-blue opsin. *J Comp Neurol* 1991;**312**:610-24.
- [107] Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of soft drusen in age-related macular degeneration. *Eye* 1994;**8**:269-83.
- [108] Delori FC, Goger DG, Dorey CK. Age-related accumulation and spatial distribution of lipofuscin in RPE of normal subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;**42**:1855-66.
- [109] Ourisson G, Nakatani Y. Bacterial carotenoids as membrane reinforcers: a general role for polyterpenoids: membrane stabilization. In: Krinsky NI, Mathews-Roth MM, Taylor RF, editors. *Carotenoids: chemistry and biology*. New York: Plenum Press; 1989. p. 237-45.
- [110] Berendschot TT, Goldbohm RA, Klopping WA, Van de Kraats J, Van Norel J, Van Norren D. Influence of lutein supplementation on macular pigment, assessed with two objective techniques. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;**41**:3322-6.
- [111] Landrum JT, Bone RA, Joa H, Kilburn MD, Moore LL, Sprague KE. A one year study of the macular pigment: the effect of 140 days of a lutein supplement. *Exp Eye Res* 1997;**65**:57-62.
- [112] Broekmans WM, Berendschot TT, Klopping-Ketelaars IA, De Vries AJ, Goldbohm RA, Tijburg LB, et al. Macular pigment density in relation to serum and adipose tissue concentrations of lutein and serum concentrations of zeaxanthin. *Am J Clin Nutr* 2002;**76**:595-603.
- [113] Lecerf JM. Les acides gras essentiels. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-542-F-10, 2000: 10p.
- [114] Moussard C. *Biochimie structurale et métabolique*. Bruxelles: De Boeck; 2002.
- [115] Bourre JM. Nature, origine et rôle des acides gras au niveau du système nerveux central: l'apport d'un acide gras essentiel, l'acide alpha-linoléique provoque des changements dans la structure et les fonctions cérébrales. *Bull Acad Natl Med* 1989;**173**:1137-48.
- [116] Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Wolk A, Colditz GA, et al. Dietary intake of alpha-linolenic acid and risk of fatal ischemic heart disease among women. *Am J Clin Nutr* 1999;**69**:890-7.
- [117] Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, Yannuzzi L, Haller JA, Blair NP, et al. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2001;**119**:1191-9.
- [118] Smith W, Mitchell P, Leeder SR. Dietary fat and fish intake and age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2000;**118**:401-4.
- [119] Smith W, Mitchell P, Leeder SR, Wang JJ. Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors, and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1998;**116**:583-7.
- [120] Hall NF, Gale CR, Syddall H, Phillips DI, Martyn CN. Risk of macular degeneration in users of statins: cross sectional study. *BMJ* 2001;**323**:375-6.
- [121] McGwin Jr. G, Owsley C, Curcio CA, Crain RJ. The association between statin use and age related maculopathy. *Br J Ophthalmol* 2003;**87**:1121-5.
- [122] Klein R, Klein BE, Tomany SC, Danforth LG, Cruickshanks KJ. Relation of statin use to the 5-year incidence and progression of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2003;**121**:1151-5.
- [123] Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr* 1991;**54**:438-63.
- [124] Simopoulos AP. Omega-3 Fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr* 2002;**21**:495-505.
- [125] Simopoulos AP. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr* 1999;**70**(suppl3):560S-569S.
- [126] Willatts P. Long chain polyunsaturated fatty acids improve cognitive development. *J Fam Health Care* 2002;**12**:5.
- [127] Tapiero H, Ba GN, Couvreur P, Tew KD. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) and eicosanoids in human health and pathologies. *Biomed Pharmacother* 2002;**56**:215-22.
- [128] Leaf A. Omega-3 fatty acids and prevention of ventricular fibrillation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1995;**52**:197-8.
- [129] Malle E, Sattler W, Prenner E, Leis HJ, Hermetter A, Gries A, et al. Effects of dietary fish oil supplementation on platelet aggregability and platelet membrane fluidity in normolipemic subjects with and without high plasma Lp(a) concentrations. *Atherosclerosis* 1991;**88**:193-201.
- [130] Nelson GJ, Schmidt PC, Corash L. The effect of a salmon diet on blood clotting, platelet aggregation and fatty acids in normal adult men. *Lipids* 1991;**26**:87-96.
- [131] Lecerf J. Poissons, oméga 3 et risque cardiovasculaire : données épidémiologiques. *Cah Nutr Diét* 2003;**39**:143-50.
- [132] Stone NJ. The Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardio (GISSI)-Prevenzione Trial on fish oil and vitamin E supplementation in myocardial infarction survivors. *Curr Cardiol Rep* 2000;**2**:445-51.
- [133] Horrocks LA, Yeo YK. Health benefits of docosahexaenoic acid (DHA). *Pharmacol Res* 1999;**40**:211-25.
- [134] Thies F, Garry JM, Yaqoob P, Rerkasem K, Williams J, Shearman CP, et al. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;**361**:477-85.
- [135] Uauy R, Hoffman DR, Peirano P, Birch DG, Birch EE. Essential fatty acids in visual and brain development. *Lipids* 2001;**36**:885-95.
- [136] Litman BJ, Niu SL, Polozova A, Mitchell DC. The role of docosahexaenoic acid containing phospholipids in modulating G protein-coupled signaling pathways: visual transduction. *J Mol Neurosci* 2001;**16**:237-84.
- [137] Neuringer M. Infant vision and retinal function in studies of dietary long-chain polyunsaturated fatty acids: methods, results, and implications. *Am J Clin Nutr* 2000;**71**:256-67.
- [138] 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.
- [139] Uyama M, Takahashi K, Ida N, Miyashiro M, Ando A, Takahashi A, et al. The second eye of Japanese patients with unilateral exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2000;**84**:1018-23.
- [140] Yuzawa M, Tamakoshi A, Kawamura T, Ohno Y, Uyama M, Honda T. Report on the nationwide epidemiological survey of exudative age-related macular degeneration in Japan. *Int Ophthalmol* 1997;**21**:1-3.
- [141] Sprecher H, Luthria D, Mohamed B, Baykousheva S. Reevaluation of the pathways for the biosynthesis of polyunsaturated fatty acids. *J Lipid Res* 1995;**36**:2471-7.
- [142] Alessandri JM, Goustard B, Guesnet P, Durand G. Docosahexaenoic acid concentrations in retinal phospholipids of piglets fed an infant formula enriched with long-chain polyunsaturated fatty acids: effects of egg phospholipids and fish oils with different ratios of eicosapentaenoic acid to docosahexaenoic acid. *Am J Clin Nutr* 1998;**67**:377-85.
- [143] Miyauchi O, Mizota A, Adachi-Usami E, Nishikawa M. Protective effect of docosahexaenoic acid against retinal ischemic injury: an electroretinographic study. *Ophthalmic Res* 2001;**33**:191-5.
- [144] Mizota A, Sato E, Taniai M, Adachi-Usami E, Nishikawa M. Protective effects of dietary docosahexaenoic acid against kainate-induced retinal degeneration in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;**42**:216-21.
- [145] Bazan NG. The metabolism of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the eye: the possible role of docosahexaenoic acid and docosanoids in retinal physiology and ocular pathology. *Prog Clin Biol Res* 1989;**312**:95-112.
- [146] Carrie I, Smirnova M, Clement M, De JD, Frances H, Bourre JM. Docosahexaenoic acid-rich phospholipid supplementation: effect on behavior, learning ability, and retinal function in control and n-3 polyunsaturated fatty acid deficient old mice. *Nutr Neurosci* 2002;**5**:43-52.
- [147] Rotstein NP, Aveldano MI, Barrantes FJ, Politi LE. Docosahexaenoic acid is required for the survival of rat retinal photoreceptors in vitro. *J Neurochem* 1996;**66**:1851-9.
- [148] Rotstein NP, Politi LE, German OL, Girotti R. Protective effect of docosahexaenoic acid on oxidative stress-induced apoptosis of retina photoreceptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;**44**:2252-9.
- [149] Rotstein NP, Aveldano MI, Barrantes FJ, Roccamo AM, Politi LE. Apoptosis of retinal photoreceptors during development in vitro: protective effect of docosahexaenoic acid. *J Neurochem* 1997;**69**:504-13.
- [150] Polit L, Rotstein N, Carri N. Effects of docosahexaenoic acid on retinal development: cellular and molecular aspects. *Lipids* 2001;**36**:927-35.
- [151] Weisinger HS, Vingrys AJ, Bui BV, Sinclair AJ. Effects of dietary n-3 fatty acid deficiency and repletion in the guinea pig retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;**40**:327-38.
- [152] Weisinger HS, Armitage JA, Jeffrey BG, Mitchell DC, Moriguchi T, Sinclair AJ, et al. Retinal sensitivity loss in third-generation n-3 PUFA-deficient rats. *Lipids* 2002;**37**:759-65.
- [153] Elner VM. Retinal pigment epithelial acid lipase activity and lipoprotein receptors: effects of dietary omega-3 fatty acids. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2002;**100**:301-38.
- [154] Du C, Sato A, Watanabe S, Wu CZ, Ikemoto A, Ando K, et al. Cholesterol synthesis in mice is suppressed but lipofuscin formation is not affected by long-term feeding of n-3 fatty acid-enriched oils compared with lard and n-6 fatty acid-enriched oils. *Biol Pharm Bull* 2003;**26**:766-70.
- [155] Rozanowska MB, Rozanowski B, Pawlak A, Sarna T, Simon JD. Peroxidized docosahexaenoic fatty acid as a photogenerator of reactive oxygen species in the retina. *ARVO Meeting Abstracts* 2003;**44**:3966.

- [156] Souied EH, Benlian P, Chanu B, Roquet W, Coscas G, Soubrane G. NAT1: A Feasibility Study of Oral DHA Supplementation as a Nutritional AMD Treatment. *ARVO Meeting Abstracts* 2003;**44**:4994.
- [157] Wheaton DH, Hoffman DR, Locke KG, Watkins RB, Birch DG. Biological safety assessment of docosahexaenoic acid supplementation in a randomized clinical trial for X-linked retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 2003;**121**:1269-78.
- [158] Okuyama H. Recommended LNA/LA ratio for the prevention of chronic elderly diseases (Abstract). *88th American Oil Chemist's Society Annual Meeting and Expo, Seattle*. 1997.
- [159] Kris-Etherton PM, Taylor DS, Yu-Poth S, Huth P, Moriarty K, Fishell V, et al. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in the United States. *Am J Clin Nutr* 2000;**71**(suppl1):179S-188S.
- [160] Hoffman DR, Wheaton DH, Locke KG, Fish GE, Birch DG. Four-Year Outcomes from a Randomized Clinical Trial of Docosahexaenoic Acid (DHA) Supplementation in X-Linked Retinitis Pigmentosa (XLRP). *ARVO Meeting Abstracts* 2003;**44**:4851.
- [161] Burns CP, Halabi S, Clamon GH. Phase I clinical study of fish oil fatty acid capsules for patients with cancer cachexia. *Clin Cancer Res* 1999;**5**:3942-7.
- [162] Simopoulos AP, Leaf A, Salem NJ. Conference report: workshop on the essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. *J Am Coll Nutr* 1999;**18**:487-9.
- [163] Legrand P, Bourre JM, Descomps B, Durand G, Renaud S. Lipides. In: *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*. Paris: Doc Lavoisier; 2001.

---

T. Desmettre (desmettre@lille.inserm.fr).

Centre d'imagerie, laser, et réadaptation basse vision, Lambersart ; pavillon Vancostenobel, UPRESS 2689, Inserm IFR 114, CHU, Lille ; service d'ophtalmologie, hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise-Paré, 75475 Paris cedex 10, France.

J.-M. Lecerf.

Service de nutrition, institut Pasteur, 1, rue du Professeur-Calmette, 59000 Lille, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Desmettre T., Lecerf J.-M. Nutrition et dégénérescences maculaires liées à l'âge. EMC (Elsevier SAS, Paris), Ophtalmologie, 21-249-A-25, 2005.

Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)



Arbres décisionnels



Iconographies supplémentaires



Vidéos / Animations



Documents légaux



Information au patient



Informations supplémentaires



Auto-évaluations