

Nutrition et dégénérescence maculaire liée à l'âge

T. Desmettre (1, 2, 3), J.-M. Lecerf (4), E.-H. Souied (5)

(1) Centre d'Imagerie, Laser et Réadaptation Basse Vision, Lambersart, France.

(2) Pavillon Vancostenobel, UPRESS 2689, INSERM IFR 114, CHU, Lille, France.

(3) Service d'Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, Paris, France.

(4) Service de Nutrition, Institut Pasteur, Lille, France.

(5) Service d'Ophtalmologie, Hôpital Intercommunal, Créteil, France

Correspondance : T. Desmettre. E-mail : desmettre@lille.inserm.fr

Nutrition and age-related macular degeneration

T. Desmettre, J.-M. Lecerf, E.-H. Souied

J. Fr. Ophtalmol., 2004, 27, 9: 3S38-3S56

The nutritional factors involved in the pathogenesis of age-related macular degeneration (AMD) include antioxidants or antioxidant cofactors: vitamins A, C, etc.; zinc, etc.; anti-free-radicals such as β -carotene and carotenoids, including lutein and zeaxanthin; micronutrients protecting from blue light such as lutein and zeaxanthin; and finally components of the membranes of the photoreceptors docosahexaenoic acid (DHA). These nutritional factors are closely related to environmental risk factors such as smoking and chronic blue light exposure.

Although the experimental and epidemiological data are concordant and coherent, the protective role of these micronutrients is not clearly established, mainly because there are very few clinical studies. However, a first observation study showed positive effects at stages 3 and 4 of AMD. Report #8 of the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) provides important results for preventing complications of AMD (secondary prevention), and the cocktail of micronutrients proposed even encourages complementary studies on, for example, lutein and zeaxanthin instead of β -carotene. The outcome of observation studies including a supplementation of long-chain polyunsaturated fatty acids (PUFA) of the omega-3 family (DHA) is also important, as it addresses primary prevention of the disease.

A supplementation of omega-3 PUFAs could be proposed to certain subjects at risk for AMD for primary prevention and a supplementation with an antioxidant cocktail of micronutrients could be proposed to patients presenting AMD at stages 3 or 4 or to subjects with a nutritional imbalance. These conceivable supplementations are compatible with simple dietary advice. The supplements currently proposed could be optimized to increase their advantages. New research and new clinical studies are necessary to definitively validate these formulations in order to grant them an authentic drug status.

Key-words: AMD, nutrition, retina, epidemiology.

Nutrition et dégénérescence maculaire liée à l'âge

Les facteurs nutritionnels impliqués dans la pathogénie de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) font intervenir des antioxydants ou des cofacteurs d'enzymes antioxydantes (certaines vitamines (A, C...), le zinc), des antiradicalaires (β -carotène et caroténoïdes - dont la lutéine et la zéaxanthine), ou des micronutriments protégeant de la lumière bleue (lutéine, zéaxanthine), et enfin des éléments structurels des membranes des photorécepteurs. Ces facteurs nutritionnels sont étroitement liés à d'autres facteurs de risque environnementaux tels que le tabagisme et l'exposition chronique à la lumière bleue.

Bien que les données expérimentales et épidémiologiques soient concordantes et cohérentes, le rôle protecteur de ces micronutriments n'est pas définitivement établi car les études cliniques sont peu nombreuses. Pourtant, une première étude d'observation a été réalisée, montrant des effets positifs aux stades 3 et 4 de la maladie. Le rapport 8 de l'étude *Age Related Eye Disease Study* (AREDS) représente ainsi une avancée importante pour la prévention des complications de la DMLA (prévention secondaire) et le cocktail de micronutriments proposé incite même à réaliser des études complémentaires comportant par exemple de la lutéine et de la zéaxanthine au lieu du β -carotène. Les études d'observation comportant une supplémentation en acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPI) de la famille oméga-3 (DHA) représentent également une avancée importante pour la prévention primaire de la maladie.

Une supplémentation en AGPI oméga-3 pourrait être proposée en prévention primaire chez certains sujets à risque de DMLA 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. Ces éventuelles supplémentsations sont compatibles avec des conseils alimentaires simples. Une

INTRODUCTION

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) représente la principale cause de cécité après l'âge de 50 ans dans tous les pays industrialisés [1]. Une méta analyse récente a estimé que 5,6 millions d'Américains présentaient une DMLA et 1,65 million présentaient une maculopathie liée à l'âge (MLA). Ces auteurs ont montré que le nombre d'individus susceptibles d'évoluer vers une cécité centrale en rapport avec la maladie allait augmenter de 41 % au cours des 20 prochaines années [2]. En France, à partir des études épidémiologiques américaines et sur la base des données de l'INSEE, on peut estimer à plus de 2 millions le nombre de sujets âgés de plus de 65 ans atteints de DMLA et à environ 400 000 le nombre de patients présentant une DMLA exsudative dans cette tranche d'âge [3]. La fréquence et le retentissement fonctionnel de cette pathologie en font à l'évidence un problème de santé publique.

Depuis la publication de Seddon en 1994 [4] et la publication du rapport numéro 8 de l'étude AREDS en 2002 [5], les facteurs nutritionnels de la maladie et la possibilité d'une prévention primaire des stades précoces de la DMLA ou secondaire de ses complications sont venus au premier plan de l'actualité thérapeutique. A la faveur de ces notions récentes, les stades précoces de la maladie font actuellement l'objet

optimisation de la formulation des suppléments actuellement proposés pourrait accroître leur intérêt. De nouvelles recherches et de nouvelles études cliniques sont nécessaires pour valider définitivement ces formulations et leur permettre d'accéder au statut de médicament.

Mots-clés : DMLA, nutrition, rétine, épidémiologie.

d'une modification des règles de prise en charge. Pour cette raison, il a semblé utile de faire ici le point sur les données relatives aux aspects nutritionnels de la DMLA.

FACTEURS DE RISQUE

La reconnaissance de facteurs de risque de la DMLA par des études épidémiologiques guide la prévention de la maladie. Elle permet également une meilleure compréhension de sa pathogénie. Les facteurs de risque de la DMLA sont habituellement répartis en facteurs génétiques, constitutionnels et environnementaux.

Les facteurs génétiques sont multiples et font notamment intervenir le polymorphisme de l'apolipoprotéine E (apoE) [6-9] et le gène ABCR [10-12]. Le gène ABCR serait impliqué dans certaines formes atrophiques de la DMLA (outre la maladie de Stargardt). Par ailleurs, l'apoE, impliquée dans les formes exsudatives de la DMLA joue un rôle majeur dans le métabolisme des lipoprotéines plasmatiques.

Les pathologies cardiovasculaires, l'hypertension artérielle et l'iris clair constituent les principaux *facteurs constitutionnels* identifiés [13-20] auxquels s'est récemment ajoutée l'obésité [21]. Les œstrogènes jouent un rôle particulier qui sera discuté plus loin.

Enfin, *les facteurs de risque environnementaux* de la DMLA sont d'abord représentés par le tabagisme [22-28], puis par l'exposition chronique à la lumière bleue [29-32] des carences en vitamines et oligo-éléments [4, 5, 33-39] et les déséquilibres en acides gras [40-43].

MÉCANISMES

Lésions précurseurs

L'association des éléments précurseurs de la DMLA i.e. drusen et remaniements pigmentaires a été récemment désignée par le terme maculopathie liée à l'Age ou MLA (*tableau I*). Les études histologiques montrent en effet que le premier stade de la maladie est probablement constitué par l'accumulation de dépôts laminaires basaux au niveau de la membrane de Bruch [44]. Ensuite, la formation des drusen séreux de nature lipidique à la face interne de la membrane de Bruch représenterait un stade clef de l'initiation d'une DMLA avec la possibilité d'évolution vers une forme exsudative ou vers une forme atrophique de la maladie [41, 45-48].

3539

Tableau I

Classification internationale de la maculopathie liée à l'âge et de la dégénérescence maculaire liée à l'âge [206].

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

Stress oxydant

Lors du métabolisme cellulaire, l’oxygène moléculaire peut conduire, sous l’action du rayonnement UV, à la formation de radicaux libres oxygénés (RLO). Ces espèces chimiques ont une très grande réactivité et peuvent entraîner d’importants désordres moléculaires liés à l’oxydation des lipides (entraînant la production de lipoperoxydes), des protéines, de l’ADN nucléaire ou de l’ADN mitochondrial [49] modulant les phénomènes d’apoptose. Tous ces phénomènes d’oxydations sont potentiellement générateurs de lésions cellulaires [50, 51]. A l’état physiologique, la haute réactivité des RLO est compensée par de nombreux systèmes antioxydants [39, 52-55] (tableau II et fig. 1). On parle de stress oxydant (ou oxydatif) lorsque l’équilibre entre la production radicalaire et les systèmes antioxydants est rompu [56].

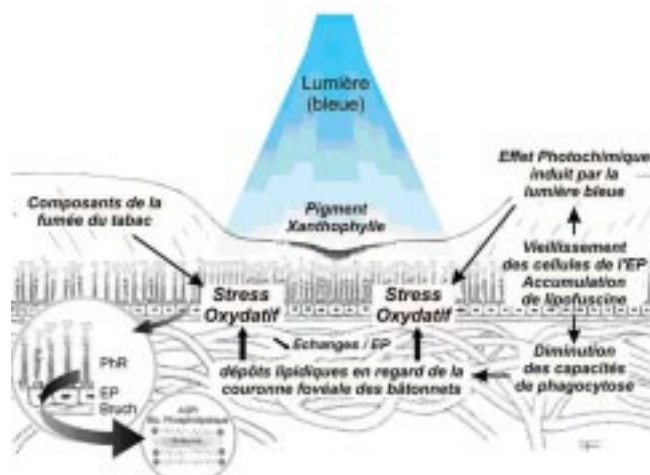


Figure 1 : Schématisation des mécanismes intriqués pour la pathogénie du stress oxydatif au niveau de la couronne fovéale des bâtonnets au cours du vieillissement et des premiers stades de la DMLA. On illustre ainsi le rôle du tabagisme, de la faible pigmentation oculaire et de l’exposition au soleil qui sont classiquement décrits en tant que facteurs de risque de la DMLA certainement en rapport avec le stress oxydatif (PhR : photorécepteur ; EP : épithélium pigmentaire ; Bruch : membrane de Bruch ; AGPI : acides gras polyinsaturés ; Bic Phospholipidique : bicouche phospholipidique des disques des articles externes des photorécepteurs).

Différents systèmes antioxydants

Trois grands systèmes de défense préviennent la survenue d’un stress oxydant au niveau de la rétine et en particulier de la rétine maculaire.

Le premier système de défense est représenté par le remplacement continu des disques des articles externes des photorécepteurs qui en représentent la partie la plus photosensible. 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) [57, 58]. 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 [41, 59]. 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 [60-62].

3540

Tableau II

Molécules antioxydantes et ordre de grandeur de leur concentration maculaire [39, 70, 72, 109, 207-212].

Antioxydants	Présence au niveau de la rétine
Piégeurs radicalaires hydrosolubles Vitamine C GSH (glutathion)	+ ++
Piégeurs radicalaires liposolubles Non-caroténoïdes Vitamine E Caroténoïdes Lutéine et zéaxanthine β-carotène	++ ++++ Traces
Cofacteurs des enzymes antioxydantes Zinc + (cofacteur de la catalase, de la superoxyde dismutase, de la <i>retinol binding protein</i>) Cuivre + sélénium + manganèse	++ ++

Le second système de défense repose sur le pigment maculaire, principalement constitué de deux caroténoïdes, la lutéine et la zéaxanthine. 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 [63]. En outre, un rôle pour optimiser la vision fovéale a été montré [64, 65]. Enfin, la lutéine et son métabolite, la zéaxanthine ont des propriétés antioxydantes par leur capacité à neutraliser l'oxygène singulet [62, 66-69]. Ces molécules ont donc ainsi un rôle protecteur vis-à-vis du stress oxydant de la neurorétine et de l'épithélium pigmentaire.

Le troisième 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...) [70-72] et en deuxième ligne des piègeurs radicalaires tels que les vitamines E, C, A, les caroténoïdes [39, 68, 73] (tableau II).

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 et du troisième système. De nombreuses études ont cherché à démontrer et quantifier les relations entre la DMLA et les antioxydants apportés par l'alimentation (tableau III).

Vieillesse des couches chorioretiniennes et stress oxydatif

Au cours du vieillissement, les cellules de l'épithélium pigmentaire se chargent en lipofuscine, ce qui diminue leur capacité de phagocytose, déséquilibrant ainsi le cycle de régénération du matériel provenant de la dégradation des disques des articles externes des photorécepteurs [74]. A ce niveau, une carence en vitamines et oligo-éléments diminue l'activité des enzymes digérant le matériel provenant de la dégradation de ces disques. 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 neurorétine. Encore à ce niveau, la lumière bleue déclenche la production de RLO à partir d'une excitation des composants de la lipofuscine [31, 53, 75-79] et ces RLO contribuent à entretenir un stress oxydatif. Chez les patients présentant des lésions de DMLA, tous ces phénomènes seraient plus précoces au niveau des bâtonnets de la couronne fovéale [80]. Ainsi, au cours de la DMLA, les mécanismes de défense vis-à-vis du stress oxydant seraient diminués et la production de ces radicaux libres augmentée (fig. 1).

Place du métabolisme des lipides

Certaines notions ont été récemment décrites concernant le rôle des lipides au cours de la DMLA. Chez l'animal, un régime riche en graisses saturées induit la formation de dépôts au niveau de la membrane de Bruch avec une vacuolisation et une microfragmentation de cette membrane donnant un aspect qui est similaire aux dépôts laminaires basaux observés chez l'homme [6, 81, 82]. Chez l'homme, plusieurs lignes d'arguments convergent pour mettre en évidence le rôle des lipides dans la DMLA. (i) Sur le plan génétique, le principal facteur impliqué dans la DMLA exsudative avec drusen, le gène de l'apolipoprotéine E, est un gène de transport des lipides. Il est impliqué non seulement dans le transport des lipides sanguins, mais également dans le transport des lipides au niveau de la rétine. Dans la population générale, les individus porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ du gène de l'apoE ont un risque relatif d'être atteints de DMLA exsudative avec drusen séreux diminué par 4,8 [9]. (ii) Les études histologiques de Bird et Pauleikhoff [41] et de Dithmar *et al.* [6] s'accordent sur l'importance de l'accumulation des débris lipidiques au niveau de la membrane de Bruch lors des stades initiaux de la DMLA. (iii) Enfin, des études épidémiologiques ont démontré que le risque relatif de DMLA était multiplié par 4 chez les individus hypercholestérolémiques et par 1,7 chez les individus hypertriglycéridémiques.

Le rôle protecteur des acides gras de la famille des oméga-3 sera développé dans la section « lipides ».

3541

Facteurs hormonaux

Le rôle des œstrogènes fait intervenir plusieurs facteurs impliquant les antioxydants liposolubles. Les femmes bénéficiant d'une supplémentation en œstrogènes après la ménopause ont un risque de DMLA moindre que celles ne bénéficiant pas d'une supplémentation [22]. Les œstrogènes modifient le métabolisme des lipides, augmentant les taux de HDL cholestérol et de cholestérol total. L'équilibre des facteurs de coagulation est également modifié [83, 84].

Les œstrogènes peuvent avoir une action antioxydante [85]. Par ailleurs, le métabolisme des lipides peut influencer les mécanismes antioxydants liposolubles par deux biais. (1) La répartition de la vitamine E diffère entre l'homme et la femme [86] et est influencée par la concentration de HDL cholestérol [87]. (2) La distribution des caroténoïdes dans l'organisme est influencée par le rapport des différentes fractions des lipoprotéines. Alors que la lutéine est distribuée de façon relativement uniforme, le β -carotène est préférentiellement associé aux LDL [88, 89]. Ainsi les modifications des rapports des différentes lipoprotéines plasmatiques induites par une supplémentation hormonale peuvent modifier le transport des antioxydants liposolubles.

Tableau III

Principales études épidémiologiques concernant les associations entre la DMLA et les antioxydants apportés par l'alimentation.

Auteur, étude	Année (Pays)	(N) Population, (n) cas de DMLA	Type	Antioxydants étudiés	Association
Eye Disease Case Control Study [128]	1993 (USA)	N = 1 036 n = 421	Cas-témoin	L, Z (plasma) L, Z (alimentation) Vit E (plasma) Vit E (alimentation) Vit C (plasma) VitC (alimentation)	OR = 0,3 [0,2-0,6] OR = 0,4 [0,2-0,7] OR = 0,6 [0,4-1,04] OR = 1,1 [0,6-1,8] OR = 0,7 [0,5-1,2] OR = 1 [0,6-1,7]
West <i>et al.</i> Baltimore Longitudinal Study of Aging [103]	1994 (USA)	N = 800 n = 12	Transversale	Vit E (plasma)	OR = 0,3 [0,05-1,9]
Mares-Perlman <i>et al.</i> Beaver Dam Study [213]	1996 (USA)	N = 1 968 n = 30	Transversale	L, Z (plasma) Vit E (alimentation) Vit C (alimentation)	OR = 1,6 [0,5-5,5] OR = 1,5 [0,5-4,6] OR = 0,6 [0,2-2,0]
Smith <i>et al.</i> Blue Mountain Eye Study [101]	1999 (Australie)	N = 2 900 n = 46	Transversale	Vit C (alimentation)	OR = 1,3 [0,5-3,4]
Delcourt <i>et al.</i> Etude POLA [35]	1999 (France)	N = 2 157 n = 38	Transversale	Vit E (plasma) Vit C (plasma)	OR = 0,2 [0,05-0,7] OR = 1,8 [0,6-5,9]
Mares-Perlman <i>et al.</i> NHANES [214]	2001 (USA)	N = 3 904 n = 47	Transversale	L, Z (plasma) L, Z (alimentation)	OR = 0,3 [0,2-0,6] OR = 0,3 [0,2-0,6]

L, Z : lutéine et zéaxanthine, Vit C : vitamine C, Vit E : vitamine E.

L'odds ratio (OR) est une valeur approchée du risque relatif : un OR à 2 peut être interprété comme un risque de DMLA 2 fois plus élevé chez les personnes ayant des valeurs élevées par rapport aux personnes ayant des valeurs basses. À l'inverse un OR à 0,5 peut être interprété comme une diminution du risque de 50 %. D'après Delcourt *et al.* [116].

Rôle du tabagisme

Une augmentation du risque de MLA chez les fumeurs avait d'abord été notée par Paekau en 1978 [90]. Depuis lors, la plupart des études ont vérifié l'association entre le tabagisme et la DMLA [22, 23, 25, 26, 28, 91-94]. Cette association est particulièrement importante pour les formes exsudatives de la maladie [28] et semble relever d'un effet dose. Il est aussi intéressant de noter que deux études ont montré une diminution du risque en fonction de la durée après l'arrêt d'un tabagisme [28, 95]. L'importance de l'association entre le tabagisme et la DMLA justifie

qu'un lien causal soit évoqué [96] et plusieurs mécanismes ont été évoqués. D'une part, la fumée du tabac produit des espèces oxydantes [97-99]. D'autre part, les fumeurs ont des taux plasmatiques d'antioxydants circulants plus faibles que les non fumeurs [97, 98]. De plus, la densité du pigment maculaire est un peu moindre chez les fumeurs [93, 100].

On retrouve ici la notion d'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.

VITAMINES ET MINÉRAUX

Les apports nutritionnels conseillés pour la population française (ANC) sont des repères établis à partir des données scientifiques (cliniques, expérimentales et épidémiologiques) et des habitudes alimentaires dans un objectif de santé publique. Ce sont des données qui sont donc évolutives et proches des RDA (*Recommended Dietary Allowances*) américaines. Les apports journaliers recommandés (AJR) sont des valeurs établies comme référence pour la législation et l'industrie. Ces valeurs sont un peu décalées par rapport aux données scientifiques et ne tiennent pas compte du sexe.

La vitamine C est un antioxydant qui permet en particulier de régénérer la vitamine E oxydée. Des études expérimentales ont montré un effet protecteur de la vitamine C sur des phototraumatismes induits [39]. Les propriétés antioxydantes de la vitamine C trouvent une fonction logique dans le cristallin en raison de sa concentration dans ce tissu. En revanche, au niveau de la rétine maculaire, la concentration en vitamine C n'est pas substantielle. Deux études cas témoin récentes [35, 101] et deux études prospectives [73, 102] n'ont pas montré 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 nuls soit diminuant de façon peu significative le risque relatif d'une atteinte maculaire lors d'une supplémentation [4, 101]. L'intérêt d'une supplémentation en vitamine C pour la prévention du stress oxydatif au niveau de la macula reste donc relativement 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 comportant de la vitamine C [5].

La vitamine E est également un antioxydant ayant un rôle protecteur du stress oxydatif induit par les radicaux libres. Des études expérimentales ont montré l'apparition de dégénérescences rétinienne en cas de carence en vitamine E. Sur le plan épidémiologique des études cas témoin ont étudié le lien entre la consommation de la vitamine E et les lésions de la DMLA avec des résultats dont l'interprétation reste difficile [37, 38, 103]. Le métabolisme de la vitamine E est complexe, impliquant entre autres le métabolisme des lipides et une protéine de transport spécifique [104]. De plus le niveau tissulaire de la vitamine E ne présente pas de lien fort avec les apports alimentaires [105-107]. Le cocktail de micronutriments de l'étude AREDS contenait également de la vitamine E à haute dose [5].

Le zinc est un cofacteur de la catalase et de la superoxyde-dismutase qui interviennent dans le captage des radicaux libres [70, 71]. Il est également un cofacteur de la rétinol-deshydrogénase qui intervient dans le métabolisme des pigments visuels et dans le métabolisme

de la *retinol binding protein* qui transporte la vitamine A. La concentration en zinc de la rétine est élevée. Jusqu'ici, une seule étude avait montré un effet protecteur du zinc vis-à-vis des lésions de la DMLA [71]. Les autres études réalisées n'ont pas montré de diminution du risque relatif de lésions de la DMLA [34, 101, 102]. Le rôle d'une supplémentation en zinc dans le cadre de l'AREDS sera discuté dans la section suivante.

Le sélénium est un cofacteur de la glutathion-péroxydase [38, 108-110]. 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 [110].

ÉTUDE AREDS ET INTÉRÊT DES SUPPLÉMENTATIONS D'ANTIOXYDANTS AUTRES QUE LA LUTÉINE ET LA ZÉAXANTHINE

Plusieurs essais cliniques randomisés ont évalué l'effet d'une supplémentation associant plusieurs vitamines antioxydantes et minéraux au cours de la DMLA avec, comme illustré plus haut, des résultats souvent différents d'une étude à l'autre. En 1994, une étude cas témoins concluait d'ailleurs que l'efficacité d'une supplémentation en vitamines et minéraux dans la DMLA restait encore à démontrer bien que les résultats soient prometteurs [4, 111, 112]. Pourtant en Amérique du Nord, plus de 50 % des adultes prennent une supplémentation et les dépenses liées à ces médicaments avoisineraient les 12 milliards d'euros. L'existence de suppléments multiples contraste avec le caractère inéluctable du vieillissement de l'organisme et est bien entendu un facteur de perplexité pour les patients comme pour les médecins [113].

Pour toutes ces raisons, l'étude AREDS (*Age Related Eye Disease Study*) a été débutée en 1992 à l'initiative et avec le soutien du National Eye Institute dans 11 sites aux USA, permettant l'inclusion d'un grand échantillon de population. Alors que les résultats d'une supplémentation en micronutriments et caroténoïdes à visée antioxydante assez similaire au cocktail de l'AREDS en prévention des accidents cardiovasculaires, de certains cancers et des accidents vasculaires cérébraux ischémiques a eu récemment des résultats décevants [114, 115], le rapport numéro 8 de l'étude AREDS a apporté des preuves de l'efficacité de ce type de supplémentation pour les stades avérés de la DMLA [5].

Conception et principaux résultats

L'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, soit un total de 3 557 sujets, âgés de 55 à 80 ans, avec un suivi moyen de 6,3 ans. Ils étaient répartis en 4 catégories suivant l'importance des lésions du fond d'œil en rapport avec la MLA ou la DMLA. Dans chaque catégorie, les patients étaient distribués par tirage au sort dans 4 groupes de traitement : placebo, antioxydants, zinc, antioxydants et zinc.

Les doses de vitamine C, vitamine E et de Zinc de l'étude AREDS dépassaient la plupart des apports journaliers recommandés (tableau IV). Les deux tiers des participants de l'étude prenaient en outre des suppléments vitaminiques correspondant à environ 100 % des apports recommandés. A 1 an et à 5 ans, les participants présentaient l'augmentation 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 principaux critères de jugement étaient la progression de la maladie (survenue d'une complication ou d'une évolution) et l'acuité visuelle (mesurée une fois par an).

Le principal résultat 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 des 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 ETDRS).

Les auteurs concluent alors qu'il semble licite de proposer un complément en vitamines et minéraux chez les patients présentant des drusen séreux dont la taille est supérieure à 125 μ m ou dont la surface totale représente plus du 1/5 de la surface papillaire et chez les patients présentant une atrophie ou une DMLA avancée unilatérale.

Commentaires

Le rapport numéro 8 de l'étude AREDS représente une avancée importante pour la prise en charge de la DMLA dans la mesure où jusqu'ici aucun traitement n'avait été validé pour les formes précoces de la maladie. Pourtant, la durée de cette étude et l'amélioration des connaissances concernant la pathogénie de la DMLA permettent de faire quelques remarques qui concernent à la fois la conception de l'étude et ses conclusions.

Lorsque l'AREDS a débuté, les notions concernant les pigments maculaires étaient récentes et aucun supplément en lutéine et zéaxanthine n'était disponible [116]. Plusieurs auteurs ont fait remarquer que le cocktail vitaminique utilisé ne comporte ni lutéine (L) ni zéaxanthine (Z) [62, 116, 117]. On peut même penser que la supplémentation en β -carotène du cocktail a diminué l'absorption intestinale de L et Z, expliquant la diminution des taux sériques de L et Z dans les groupes traités [118].

Le choix du β -carotène en tant que caroténoïde provitamine A possédant des propriétés antioxydantes n'a pas été justifié dans l'étude. Cette molécule n'est pas retrouvée à haute concentration dans la rétine (comme le sont par exemple la L et la Z dans la zone fovéale ou la vitamine C dans le cristallin avec un rôle antioxydant 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. Par ailleurs, les effets secondaires potentiels chez les fumeurs ou les anciens fumeurs incitent les laboratoires à leur proposer des cocktails vitaminiques dépourvus de β -carotène [119-123]. Aux USA, il n'existe pas d'apport journalier recommandé pour le β -carotène, mais la dose de 15 mg/j du cocktail vitaminique dépasse les apports habituels et le *Food and Nutrition Board* a récemment recommandé des apports de 3 à 6 mg/j [124]. A ce niveau, l'intérêt d'une molécule proche, le lycopène qui possède 11 doubles liaisons impliquant des propriétés antioxydantes importantes, pourrait être

3544

Tableau IV

Apports journaliers recommandés (AJR), apport nutritionnels conseillés (ANC) et doses de l'étude AREDS.

	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 (2,5mg)	2,5	2,0	1,5	2

évoqué [125, 126]. Cette molécule ne possède pas d'activité provitamine A.

L'oxyde de zinc utilisé dans l'étude AREDS a une biodisponibilité peu importante [127]. L'effet et le risque d'une toxicité du zinc auraient probablement été plus importants si du sulfate ou du gluconate de zinc avait été utilisé [117].

Le cuivre a été ajouté au cocktail vitaminique en prévention d'une anémie parfois induite lors des suppléments en zinc. Néanmoins, l'oxyde de cuivre utilisé est généralement considéré comme inerte, non absorbé par les animaux non ruminants [127]. Et 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 [117].

Enfin, au cours de l'étude AREDS, le choix des doses du cocktail vitaminique n'est ni justifié ni même abordé. Pourtant, dans plusieurs études d'observation, on remarque que les fractions de la population étudiée qui bénéficient le mieux d'un régime riche en antioxydants ou d'une supplémentation sont celles qui présentent des taux plasmatiques les plus faibles lors de l'initiation de l'étude. En revanche, lorsque les taux plasmatiques sont élevés initialement, le bénéfice des apports riches est moindre [62]. Cet effet a été noté à propos du β -carotène, de la vitamine C et de la vitamine E [103, 128].

Au cours de l'AREDS, des facteurs tels que l'effet dose des micronutriments ne sont que peu définis. Avec l'âge, des variations de la biodisponibilité des médicaments sont provoquées par des modifications de l'indice de masse corporelle qui influencent le volume de distribution et les coefficients de partage (la proportion du principe actif sous forme liposoluble ou sous forme hydrosoluble) tout particulièrement pour des médicaments liposolubles tels que l' α -tocophérol (Vit E). En outre, la proportion des graisses dans l'alimentation influence l'absorption du rétinol (vitamine A) qui est une source de β -carotène. Les stress divers et les infections intercurrentes diminuent les taux sanguins de rétinol [129]. Enfin, la présence d'une affection rétinienne chronique serait susceptible provoquer une augmentation du taux plasmatique de rétinol [129].

Sur le plan de la conception statistique, on note que si l'AREDS a été réalisé 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.

Pour toutes les raisons citées plus haut, et bien que l'AREDS représente un pas important pour la prévention et la prise en charge de la DMLA, le résultat statis-

tique présenté dans le rapport 8 de cette étude n'implique pas *de facto* un bénéfice à attendre pour chaque patient présentant des lésions correspondant aux stades 3 et 4 de l'étude. Les réserves émises ici peuvent peut-être expliquer pourquoi, alors que la DMLA est un véritable problème de santé publique, l'AREDS n'a pas permis de conférer aux suppléments micronutritionnels un véritable statut de médicament.

PIGMENTS MACULAIRES

Le terme de macula lutea désigne le reflet correspondant 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 [63, 130]. Le 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.

Pigment maculaire et sa structure physico-chimique

Depuis les années 1980, les composants principaux du pigment xanthophylle ont été identifiés. Il s'agit de la lutéine et de la zéaxanthine. Un troisième composant, la mesozéaxanthine, est en proportion moindre. La lutéine et la zéaxanthine sont des isomères du β -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 [62, 67, 131-136].

La densité du pigment xanthophylle varie dans les 2 mm centraux. Au centre de la zone fovéale, 50 à 94 % de la lumière incidente peut être absorbée par ce pigment. Le pic d'absorption à 460 nm correspond au pic d'absorption des cônes S. Ces cônes sont ainsi protégés de façon quasi spécifique par le pigment xanthophylle [65, 80, 137]. La lutéine et la zéaxanthine sont localisées dans la couche des fibres de Henlé au centre de la fovéola [62, 63, 130]. 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 au niveau des axones des photorécepteurs, au niveau de leur segment externe et au niveau des cellules de l'épithélium pigmentaire [62].

Les 1 000 μm centraux de la neurorétine réunissent plus de 50 % des caroténoïdes rétinien et cette proportion suit celle des photorécepteurs. De plus, parmi les quelques 800 caroténoïdes existants, il est remarquable que seules la lutéine et la zéaxanthine soient présentes à haute concentration au niveau de la rétine maculaire. Leur transport plasmatique par les LDL et surtout les HDL peut expliquer cette concentration particulière.

Rôle de la lutéine et de la zéaxanthine

La relative préservation 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 protection de cette zone [48, 138]. 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 [80, 139, 140]. C'est aussi au niveau de cet anneau que les lésions de la DMLA apparaissent en premier lieu [141].

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 polyinsaturés, 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 [39, 68, 74, 78, 142, 143].

Les propriétés antioxydantes de la lutéine et de son métabolite, la zéaxanthine, plus importantes que celle des autres caroténoïdes trouvent donc ici un rôle protecteur de la neurorétine et de l'épithélium pigmentaire [62, 66-69].

Alors que les autres caroténoïdes tels que le β -carotène sont également abondants dans le sang, seules la lutéine et la zéaxanthine sont présentes à haute concentration au niveau de la rétine maculaire. A 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 β -carotène (fig. 2). 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 β -carotène [144].

Intérêt d'une 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.

Nous traitons ici de la notion de variations interindividuelles de la densité du pigment maculaire. Ces variations sont à prendre en compte lors d'études sur l'influence des facteurs exogènes sur ce pigment [62, 63, 130]. Pour suivre l'effet d'une supplémentation en lutéine et ou en zéaxanthine sur le pigment maculaire, plusieurs méthodes de mesure de la densité du pigment ont été proposées. Elles reposent soit sur des méthodes psychophysiques, soit sur des méthodes physiques [134, 145, 146].

Certains auteurs ont effectivement montré la possibilité d'une augmentation de la densité du pigment maculaire obtenue en quelques semaines après l'instauration d'un régime riche en L et Z [134, 145]. Cette augmentation persiste d'ailleurs plusieurs mois lorsque ce régime a été interrompu [134]. Les auteurs ont noté qu'il existe des sujets « 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 [134]. D'autres auteurs ont également montré qu'après l'instauration

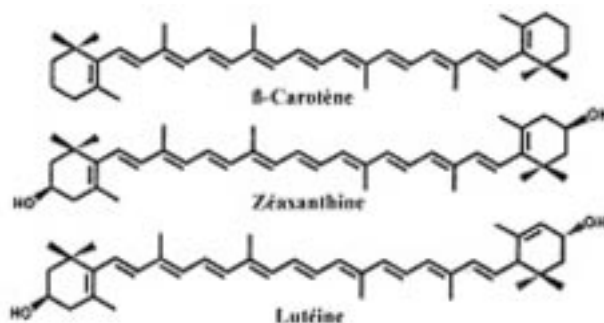


Figure 2 : Lutéine, zéaxanthine et β -carotène. Les 3 molécules sont proches, mais les groupements hydroxyles sur les cycles hydrophobes aux extrémités de la L et la Z pourraient jouer un rôle permettant une meilleure intégration des molécules dans la rétine.

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 [135, 147]. 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 [135, 148]. 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 [62, 147].

Sources de caroténoïdes

Les caroténoïdes regroupent une vaste famille de 800 pigments liposolubles de structure voisine et qui ont des fonctions biologiques communes. Ces pigments sont largement distribués dans la nature : le lycopène dans les tomates, le raisin, 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. Quarante caroténoïdes 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 β -carotène (présent dans les carottes, les pêches, les abricots...) (tableau V).

LIPIDES

Des molécules diverses

Les lipides sont définis sur la base d'un critère physique commun : ces molécules sont peu ou pas solubles dans l'eau, et au contraire solubles dans les solvants organiques [149, 150]. Leur diversité de structure détermine la richesse des propriétés de ces différentes molécules apportées par l'alimentation et la complexité de leur rôle pour la prévention de certaines pathologies cardiovasculaires, neurologiques et oculaires, notamment concernant les acides gras polyinsaturés à longue chaîne de la famille des oméga-3 [40, 151-153]. En effet, les notions relatives à la pathogénie de la DMLA et au métabolisme des lipides font placer les apports en acides gras polyinsaturés à longue chaîne, en particulier ceux de la famille des oméga-3, parmi les facteurs environnementaux protecteurs les plus importants.

D'une manière générale, les apports alimentaires en acides gras polyinsaturés ont été inversement corrélés à l'apparition de la DMLA [16, 154]. Toutefois,

Tableau V

Micronutriments : quantités pour 100 g d'aliments à teneur élevée.

Vitamine C (mg)		Pour 100 grammes	
Agrumes		40-50	
Kiwi		80	
Fraises		60	
Poivron		100	
Jus d'orange		30-50	
Vitamine E (mg)			
Huiles végétales		30-100	
Margarines végétales		10-80	
Germe de blé		22	
Zinc (mg)			
Foie		4	
Légumes secs		2-5	
Pain complet		5	
Viande		4	
Crustacés		2	
Huîtres - coquillages		20-30	
Jaune d'œuf		4	
EPA - DHA (g)			
Poisson maigre		0,3	
Fruits de mer		0,2-0,4	
Poisson gras		3-5	
Sélénium (μ g)			
Champignon		1400	
Moules		300	
Crevettes		200	
Poisson		100-200	
Huîtres		80	
Viande		60-160	
Pain complet		100	
Muesli		180	
β -carotène			
Carotte		Persil	Fenouil
Epinard		Brocolis	Poireau
Céleri		Piment doux	Chanterelle
Abricot		Pêche	
Lutéine			
Brocolis	2 445	Persil	Céleri 232
Mangue		Fenouil	Épinard 11 938
Germe de soja		Endive	Laitue 2 635
Carotte	358		
Zéaxanthine			
Amarante			
Maïs doux	1 800	Pêche 57	
Orange	187	Pépins d'agrumes	Millet

des différences notables de risque relatif d'apparition de DMLA ont pu être démontrées selon le type d'acides gras fréquemment ingéré [153]. Parmi les acides gras polyinsaturés à longue chaîne, ceux dont la dernière double liaison est en 3^e position par rapport au groupement méthyl terminal, la famille des oméga-3, auraient un rôle protecteur vis-à-vis de la DMLA [153].

Plus récemment, l'obésité a été identifiée en tant que facteur de risque de la maladie [21]. De même, il a été établi que la prise de statines, une classe de médicaments hypocholestérolémiants, réduisait le risque de DMLA [155-157].

DHA et EPA : des acides gras de la famille oméga-3

Les acides gras de la famille des oméga-3 sont présents dans les produits marins et, en particulier, dans la chair des poissons gras des mers froides (tableau V). Il s'agit principalement de l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et de l'acide docosahexaénoïque (DHA) (fig. 3). Le rôle bénéfique de ces acides gras a été reconnu essentiellement dans les pathologies cardiovasculaires, mais également dans les pathologies inflammatoires systémiques [158-160] et dans les pathologies neuro-cognitives [159-161].

Plusieurs mécanismes interviendraient pour expliquer ces propriétés multiples. Tout d'abord, l'EPA et le DHA entrent en compétition avec l'acide arachidonique et modulent la production des eicosanoïdes. Ces acides gras diminuent ainsi la synthèse des prostaglandines pro-inflammatoires [162]. De cette façon, 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 [163-165] et du cholestérol HDL [166], la réduction importante du risque de mort subite après infarctus [167-169] 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 [40, 170-173].

Arguments épidémiologiques en ophtalmologie

En ophtalmologie, ce sont d'abord des arguments épidémiologiques qui ont mis en évidence le rôle de ces acides gras. Par exemple, la fréquence des DMLA a longtemps été moindre chez les Japonais, grands consommateurs de poissons [174, 175]. Les DMLA exsudatives des patients japonais sont le plus souvent des formes sans drusen [174]. Aujourd'hui, alors que cette population reste peu mélangée mais que ses pratiques alimentaires se diversifient avec une diminution des consommations traditionnelles de poisson, la fréquence des DMLA au Japon est en augmentation. En Islande où la consommation de poisson est également très importante, les formes exsudatives avec drusen sévères sont rares et les formes atrophiques prédominent.

Plus récemment, des études épidémiologiques indépendantes sont venues conforter ces études de populations. La première, une étude australienne via un questionnaire administré à 128 individus souligne qu'une consommation régulière de poisson induit une diminution significative du risque de DMLA (risque relatif RR = 0,5) [154]. La seconde étude multicentrique (EDCCS) menée sur 349 patients et 504 témoins montre une augmentation du risque de DMLA exsudative parallèle à une consommation plus importante de graisses végétales (OR = 2,2 ; p = 0,007), d'acides gras monoinsaturés (huile d'olive, huile de colza, graisse d'oie ; OR = 1,7 ; p = 0,03), d'acides gras polyinsaturés de type oméga-6 (huiles de soja, maïs, tournesol ; OR = 1,86 ; p = 0,03) et d'acide linoléique (chef

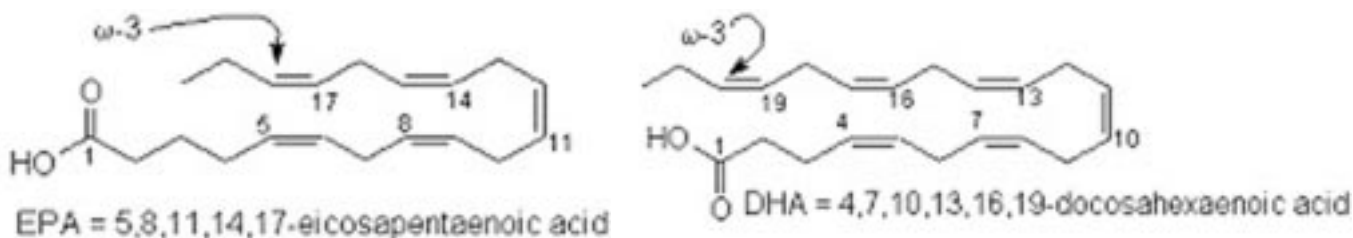


Figure 3 : Molécules d'acide eicosapentaénoïque (EPA) et d'acide docosahexaénoïque (DHA).

de file de la famille des oméga-6). En revanche, une consommation plus élevée en oméga-3 (huiles de poissons) réduit le risque de DMLA exsudative (OR = 0,75), et ce d'autant plus que la consommation en oméga-6 est réduite (OR = 0,61 ; $p = 0,05$). Dans une troisième étude cas-témoins portant sur 567 individus atteints de DMLA, la consommation en oméga-6 a été retrouvée corrélée à une augmentation du risque de DMLA (OR = 1,5) et la consommation en oméga-3 corrélée à une diminution du risque de DMLA (OR = 0,70) [176]. Enfin, très récemment, le groupe de l'AREDS a retrouvé une nette corrélation inverse entre consommation en oméga-3 et risque de DMLA exsudative avec un OR = 0,60 (95 % IC = 0,4-0,9 ; $p < 0,01$) pour les individus qui en consomment le plus (5^e quintile) *versus* ceux qui en consomment le moins (1^{er} quintile) [177]. En affinant la recherche au DHA, le risque relatif est encore plus réduit, avec un OR = 0,53 (95 % IC = 0,4-0,8 ; $p < 0,004$) [177].

Sources alimentaires et localisation rétinienne du DHA

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 alpha-linolénique provenant de l'alimentation, soit directement à partir des aliments animaux (poisson, jaune d'œufs de poules nourries avec des aliments riches en oméga-3) [178]. Un apport en ovophospholipides ou en huile de poisson riche en DHA augmente la teneur en DHA des phospholipides de la rétine [179]. 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 [40].

Rôles multiples pour un effet protecteur vis-à-vis de la DMLA

La formation des photorécepteurs intervient relativement tardivement au cours de la fœtogénèse et chez les enfants prématurés, un défaut d'apport en DHA est lié à une diminution de la sensibilité rétinienne, à 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'ERG [40].

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/photorecepteur] 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 [173]. Le DHA a plusieurs propriétés démontrées sur la rétine : un rôle structural de maintien de la balance lipidique des segments externes des photorécepteurs, une action anti-apoptotique, anti-oxydante et une augmentation de l'activité mitochondriale [42, 180-188]. 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 [189]. Cette enzyme joue un rôle fondamental dans l'hydrolyse et la dégradation des lipides intralysosomiaux des cellules de l'épithélium pigmentaire [173]. 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 [189]. Cette dernière hypothèse reste encore controversée [190, 191].

Intérêt d'une supplémentation

Sur la base de ces études, plusieurs auteurs ont proposé l'administration d'une supplémentation en DHA lors de pathologies chroniques telles que les rétinites pigmentaires ou plus récemment la DMLA [192, 193]. 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 [194] ce qui est nettement différent du ratio constaté aux USA qui est de 10,6:1 [195] ou plus (15:1 [158]). L'ambition d'une supplémentation en DHA au cours de ces pathologies chroniques serait de freiner leur évolution [193, 196]. Chez des sujets à risque, certains auteurs ont même envisagé une prévention primaire de la DMLA, diminuant son incidence [192].

Dans les études de la littérature, la posologie des supplémentations en DHA varie de l'ordre de 400 mg à 2 500 mg/jour (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 [197]. On note ici que les apports nutritionnels recommandés en DHA sont de 650 mg/j aux USA [198] alors qu'en France, les apports en acides gras oméga-3 sont de 500 mg dont 120 mg de DHA [199].

Certains auteurs ont fait remarquer qu'une augmentation de la concentration en DHA au niveau de la rétine augmenterait la proportion locale d'acides gras polyinsaturés et donc les cibles des RLO. De cette manière, l'augmentation de DHA au niveau de la rétine pourrait paradoxalement la rendre un peu plus susceptible au stress oxydant [200]. Cependant, plusieurs auteurs ont

montré la possibilité de mécanismes d'adaptation à l'augmentation des concentrations locales de DHA, en particulier par une stimulation des systèmes antioxydants [201] et l'absence d'effet pro-oxydant constaté *in vivo* [202]. Dans certaines études, une augmentation du temps de saignement, une diminution de l'agrégation plaquettaire et des perturbations des taux de lipoprotéines et de cholestérol ont été associées à l'apport d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne de la famille oméga-3 [203]. 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 [192, 193].

L'étude initiée par l'équipe de Créteil (NAT1 (*Nutritional AMD Treatment 1*)) a montré la stabilité des lésions de DMLA chez des patients bénéficiant d'un supplément en DHA. Cette première étude incite à réaliser une étude randomisée avec témoin pour démontrer l'avantage potentiel d'une supplémentation orale en DHA [192].

CONCLUSION

L'étude du rôle des facteurs nutritionnels impliqués dans la survenue de la DMLA permet de mieux comprendre la pathogénie de cette affection. Ces facteurs nutritionnels sont multiples et intriqués, intervenant soit comme antioxydants ou cofacteurs (certaines vitamines (A, C...), le zinc), comme antiradicalaires (β -carotène et caroténoïdes), soit comme barrière physique vis-à-vis de la lumière bleue (caroténoïdes), soit enfin comme élément structural des membranes des photorécepteurs (DHA).

Bien que les données expérimentales et épidémiologiques soient concordantes et cohérentes, le rôle protecteur de ces micronutriments n'est pas définitivement établi car les études cliniques sont peu nombreuses. Une seule étude d'intervention a été réalisée, montrant des effets positifs aux stades 3 et 4 de la maladie. Toutefois, le « cocktail » proposé dans l'étude AREDS mériterait d'être optimisé à la lumière des données récentes.

D'un point de vue de la santé publique, des pistes nombreuses sont ouvertes pour des conseils de prévention. Certains sont simples et de bon sens : l'arrêt ou la diminution du tabagisme, la prévention d'exposition prolongée des yeux à la lumière, la consommation régulière de légumes verts et de poissons gras (des mers froides). Il est cependant difficile aujourd'hui d'en établir l'efficacité. Ils doivent peut-être s'adresser en priorité à certains sujets à risque pour des raisons génétiques (formes familiales de la maladie, certains phénotype de l'apoE) ou aux sujets ayant en base un déséquilibre nutritionnel documenté. En effet, comme l'avait noté

Snodderly en 1995, lors de plusieurs études d'observation, les populations qui bénéficient le plus d'un régime riche en antioxydants sont celles qui présentent initialement des taux plasmatiques plus faibles de ces micronutriments. En revanche, lorsque les taux (et donc les apports) sont initialement élevés, le bénéfice d'apports supplémentaires serait moindre. Ceci est un fait classique en intervention nutritionnelle et a été observé par exemple au cours de l'étude Suvimax [204]. Une supplémentation ne peut cependant pas être aujourd'hui conseillée à l'ensemble de la population [205], même dans le but d'une prévention primaire de la DMLA (tableau VI).

Chez le sujet atteint de la maladie, une telle supplémentation peut être proposée dans la mesure où les doses prescrites sont sans risque. Elle ne prive pas de conseils alimentaires complémentaires. On ne peut cependant pour l'instant attendre qu'un ralentissement de l'évolution de la maladie. Une optimisation de la formulation de tels suppléments pourrait accroître leur intérêt. De nouvelles recherches et de nouvelles études cliniques sont nécessaires.

Remerciements

Les auteurs remercient les laboratoires Chauvin Bausch & Lomb et les laboratoires Théa pour leur contribution à la bibliographie relative à ce travail. Le Dr Yves Cohen, relecteur amical et exigeant, est tout particulièrement remercié pour nous avoir incités à réaliser ce travail. Les auteurs remercient également les Docteurs Mustapha Benchaboune et Ramin Tadayoni pour leurs remarques et leurs conseils lors de la rédaction du manuscrit. Enfin, les auteurs remercient le Dr Pascale Benlian et les Professeurs Gisèle Soubrane et Gabriel Coscas pour leurs encouragements et leur contribution à l'étude de la micronutrition dans le cadre de la DMLA.

RÉFÉRENCES

1. Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*, 1988;32:375-413.
2. Friedman D, Congdon N, Kempen J, O'Colmain B. The prevalence of age-related macular degeneration in the united states, a meta-analysis. *ARVO Meeting Abstracts*, 2002;43:3966.
3. Desmettre T, Cohen SY, Mordon S. Thérapie photodynamique et DMLA en 2000. *J Fr Ophthalmol*, 2001;24:82-93.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Simonelli F, Margaglione M, Testa F, Cappucci G, Manitto MP, Brancato R, et al. Apolipoprotein E polymorphisms in age-rela-

Tableau VIPrévention primaire⁽¹⁾ et prévention secondaire⁽²⁾ pouvant être proposées au cours de la MLA et de la DMLA.

<i>MLA ou DMLA</i>	<i>Type de prévention</i>	<i>Remarque</i>
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 débutants dont la surface totale est inférieure à 125 µm - Drusen miliaires Facteurs de risques de la DMLA : - Facteurs familiaux - Tabagisme - Hypercholestérolémie - Etc. Patients présentant un déficit nutritionnel de base	Prévention primaire visant à retarder ou à empêcher l'apparition de la maladie	

3551

⁽¹⁾ La prévention primaire est basée sur des études d'intervention qui sont peu nombreuses et monocentriques. Cette prévention primaire passe par un bon équilibre nutritionnel et éventuellement par un apport élevé en DHA.

⁽²⁾ 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. Cette prévention secondaire pourrait être réalisée à travers un bon équilibre nutritionnel et à travers une éventuelle supplémentation par un cocktail multivitaminique « de type AREDS » auquel on pourrait logiquement ajouter un complément par lutéine et zéaxanthine.

- ted macular degeneration in an Italian population. *Ophthalmic Res*, 2001;33:325-8.
8. Souied EH, Benlian P, Rozet JM, Gerber S, Lagarde JP, Coscas G, et al. Exclusion of the apoE gene in autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Vision Res*, 1998;38:3829-31.
 9. 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.
 10. 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.
 11. Souied EH, Ducroq D, Gerber S, Ghazi I, Rozet JM, Perrault I, et al. Age-related macular degeneration in grandparents of patients with Stargardt disease: genetic study. *Am J Ophthalmol*, 1999;128:173-8.
 12. Souied EH, Ducroq 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.
 13. Vinding T. Pigmentation of the eye and hair in relation to age-related macular degeneration. An epidemiological study of 1,000 aged individuals. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1990;68:53-8.
 14. Weiter JJ, Delori FC, Wing GL, Fitch KA. Relationship of senile macular degeneration to ocular pigmentation. *Am J Ophthalmol*, 1985;99:185-7.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.

20. Hammond BR Jr, Fuld K, Snodderly DM. Iris color and macular pigment optical density. *Exp Eye Res*, 1996;62:293-7.
21. 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.
22. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol*, 1992;110:1701-8.
23. 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.
24. Tamakoshi A, Yuzawa M, Matsui M, Uyama M, Fujiwara NK, Ohno Y. Smoking and neovascular form of age related macular degeneration in late middle aged males: findings from a case-control study in Japan. Research Committee on Chorioretinal Degenerations. *Br J Ophthalmol*, 1997;81:901-4.
25. Smith W, Mitchell P, Leeder SR. Smoking and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*, 1996;114:1518-23.
26. 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.
27. Wilson GA, Field AP, Wilson N. Smoke gets in your eyes: smoking and visual impairment in New Zealand. *NZ Med J*, 2001;114:471-4.
28. Vingerling JR, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. Age-related macular degeneration and smoking. The Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol*, 1996;114:1193-6.
29. Bradnam MS, Montgomery DM, Moseley H, Dutton GN. Quantitative assessment of the blue-light hazard during indirect ophthalmoscopy and the increase in the "safe" operating period achieved using a yellow lens. *Ophthalmology*, 1995;102:799-804.
30. Hochheimer BF, D'Anna SA, Calkins JL. Retinal damage from light. *Am J Ophthalmol*, 1979;88:1039-44.
31. Mainster MA. Light and macular degeneration: a biophysical and clinical perspective. *Eye*, 1987;1:304-10.
32. 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;88:163-73.
33. Bressler NM, Munoz B, Maguire MG, Vitale SE, Schein OD, Taylor HR, et al. Five-year incidence and disappearance of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities. Waterman study. *Arch Ophthalmol*, 1995;113:301-8.
34. 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.
35. 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'Age*. *Arch Ophthalmol*, 1999;117:1384-90.
36. Katz ML, Norberg M. Influence of dietary vitamin A on autofluorescence of leupeptin-induced inclusions in the retinal pigment epithelium. *Exp Eye Res*, 1992;54:239-46.
37. Taylor HR, Tikellis G, Robman LD, McCarty CA, McNeil JJ. Vitamin E supplementation and macular degeneration: randomised controlled trial. *BMJ*, 2002;325:11.
38. Tsang NC, Penfold PL, Snitch PJ, Billson F. Serum levels of antioxidants and age-related macular degeneration. *Doc Ophthalmol*, 1992;81:387-400.
39. Winkler BS, Boulton ME, Gottsch JD, Sternberg P. Oxidative damage and age-related macular degeneration. *Mol Vis*, 1999;5:32.
40. Jeffrey BG, Weisinger HS, Neuringer M, Mitchell DC. The role of docosahexaenoic acid in retinal function. *Lipids*, 2001;36:859-71.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Green WR, Enger C. Age-related macular degeneration histopathologic studies. The 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture. *Ophthalmology*, 1993;100:1519-35.
45. Green WR, McDonnell PJ, Yeo JH. Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmology*, 1985;92:615-27.
46. Holz FG, Bellmann C, Margaritis 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.
47. Spaide RF, Ho-Spaide WC, Browne RW, Armstrong D. Characterization of peroxidized lipids in Bruch's membrane. *Retina*, 1999;19:141-7.
48. Cohen SY, Quentel G. Dégénérescence maculaire liée à l'âge. In: SY Cohen, G Quentel, Diagnostic angiographique des maladies rétiniennes. Paris: Elsevier; 1997. p. 154-176.
49. Liang FQ, Godley BF. Oxidative stress-induced mitochondrial DNA damage in human retinal pigment epithelial cells: a possible mechanism for RPE aging and age-related macular degeneration. *Exp Eye Res*, 2003;76:397-403.
50. 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.
51. Boulton M, Rozanowska M, Rozanowski B. Retinal photodamage. *J Photochem Photobiol B*, 2001;64:144-61.
52. Azzolini C, Brancato R, Venturi G, Bandello F, Pece A, Santoro P. Updating on intraoperative light-induced retinal injury. *Int Ophthalmol*, 1994;18:269-76.
53. Cai J, Nelson KC, Wu M, Sternberg P, Jr., Jones DP. Oxidative damage and protection of the RPE. *Prog Retin Eye Res*, 2000;19:205-21.
54. Becquet F, Goureau O, Soubrane G, Coscas G, Courtois Y, Hicks D. Superoxide inhibits proliferation and phagocytic internalization of photoreceptor outer segments by bovine retinal pigment epithelium *in vitro*. *Exp Cell Res*, 1994;212:374-82.
55. Becquet F, Courtois Y, Goureau O. Nitric oxide decreases *in vitro* phagocytosis of photoreceptor outer segments by bovine retinal pigmented epithelial cells. *J Cell Physiol*, 1994;159:256-62.
56. Elsayed NM. Antioxidant mobilization in response to oxidative stress: a dynamic environmental-nutritional interaction. *Nutrition*, 2001;17:828-34.
57. Williams TP. Some properties of old and new rhodopsin in single Bufo rods. *J Gen Physiol*, 1984;83:841-52.
58. 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.
59. 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.
60. Gonzalez-Fernandez F. Evolution of the visual cycle: the role of retinoid-binding proteins. *J Endocrinol*, 2002;175:75-88.
61. Gordon WC, Bazan NG. Docosahexaenoic acid utilization during rod photoreceptor cell renewal. *J Neurosci*, 1990;10:2190-202.
62. Snodderly DM. Evidence for protection against age-related macular degeneration by carotenoids and antioxidant vitamins. *Am J Clin Nutr*, 1995;62:1448S-1461S.
63. Snodderly DM, Auran JD, Delori FC. The macular pigment. II. Spatial distribution in primate retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1984;25:674-85.
64. Wooten BR, Hammond BR. Macular pigment: influences on visual acuity and visibility. *Prog Retin Eye Res*, 2002;21:225-40.
65. Hammond BR, Jr., Wooten BR, Snodderly DM. Preservation of visual sensitivity of older subjects: association with macular pigment density. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998;39:397-406.

66. Khachik F, Bernstein P, Garland D. Identification of lutein and zeaxanthin oxidation products in human and monkey retinas. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1997; 38:1802-11.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. Hirayama Y. Histochemical localization of zinc and copper in rat ocular tissues. *Acta Histochem*, 1990;89:107-11.
71. Newsome DA, Swartz M, Leone NC, Elston RC, Miller E. Oral zinc in macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 1988;106:192-8.
72. Ogawa T, Ohira A, Amemiya T. Manganese and copper-zinc superoxide dismutases in the developing rat retina. *Acta Histochem*, 1997;99:1-12.
73. Christen WG. Antioxidant vitamins and age-related eye disease. *Proc Assoc Am Physicians*, 1999;111:16-21.
74. 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.
75. Zigman S. Tinting of intraocular lens implants. *Arch Ophthalmol*, 1982;100:998.
76. Richer SP. Is there a prevention and treatment strategy for macular degeneration? *J Am Optom Assoc*, 1993;64:838-50.
77. van Norren D, Schellekens P. Blue light hazard in rat. *Vision Res*, 1990;30:1517-20.
78. Marmorstein AD, Marmorstein LY, Sakaguchi H, Hollyfield JG. Spectral profiling of autofluorescence associated with lipofuscin, Bruch's Membrane, and sub-RPE deposits in normal and AMD eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002;43:2435-41.
79. Kirkness CM, Weale RA. Does light pose a hazard to the macula in aphakia? *Trans Ophthalmol Soc UK*, 1985;104:699-702.
80. Curcio CA, Medeiros NE, Millican CL. Photoreceptor loss in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1996; 37:1236-49.
81. Sharara N, Dithmar S, Grossniklaus H. Basal linear deposits (BlinD) and basal laminar 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.
82. 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 laminar deposit formation. *Exp Eye Res*, 2002;75:543-53.
83. Schaefer EJ, Foster DM, Zech LA, Lindgren FT, Brewer HB, Jr., Levy RI. The effects of estrogen administration on plasma lipoprotein metabolism in premenopausal females. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983;57:262-7.
84. Tikkanen MJ, Nikkila EA, Kuusi T, Sipinen SU. High density lipoprotein-2 and hepatic lipase: reciprocal changes produced by estrogen and norgestrel. *J Clin Endocrinol Metab*, 1982;54: 1113-7.
85. Niki E, Nakano M. Estrogens as antioxidants. *Methods Enzymol*, 1990;186:330-3.
86. Behrens WA, Thompson JN, Madere R. Distribution of alpha-tocopherol in human plasma lipoproteins. *Am J Clin Nutr*, 1982; 35:691-6.
87. Kayden HJ, Traber MG. Absorption, lipoprotein transport, and regulation of plasma concentrations of vitamin E in humans. *J Lipid Res*, 1993;34:343-58.
88. Krinsky NI, Cronwell DG, Oncley JL. The transport of vitamin A and carotenoids in human plasma. *Arch Biochem Biophys*, 1958;73:233-46.
89. Bjornson LK, Kayden HJ, Miller E, Moshell AN. The transport of alpha-tocopherol and beta-carotene in human blood. *J Lipid Res*, 1976;17:343-52.
90. Paetkau ME, Boyd TA, Grace M, Bach-Mills J, Winship B. Senile disciform macular degeneration and smoking. *Can J Ophthalmol*, 1978;13:67-71.
91. Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FL, 3rd, Fine SL. Senile macular degeneration: a case-control study. *Am J Epidemiol*, 1983;118: 213-27.
92. 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.
93. Hammond BR, Jr., Wooten BR, Snodderly DM. Cigarette smoking and retinal carotenoids: implications for age-related macular degeneration. *Vision Res*, 1996;36:3003-9.
94. 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.
95. Delcourt C, Diaz JL, Ponton-Sanchez A, Papoz L. Smoking and age-related macular degeneration. The POLA Study. *Pathologies Oculaires Liees a l'Age*. *Arch Ophthalmol*, 1998;116:1031-5.
96. van Leeuwen R. Age-Related Macular Disease : studies on incidence, risk factors, and prognosis [PhD thesis]. Rotterdam: Erasmus university; 2003.
97. 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.
98. Duthie GG, Arthur JR, James WP. Effects of smoking and vitamin E on blood antioxidant status. *Am J Clin Nutr*, 1991;53:1061S-3S.
99. Burke A, Fitzgerald GA. Oxidative stress and smoking-induced vascular injury. *Prog Cardiovasc Dis*, 2003;46:79-90.
100. Hammond BR, Jr., Caruso-Avery M. Macular pigment optical density in a Southwestern sample. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000;41:1492-7.
101. Smith W, Mitchell P, Webb K, Leeder SR. Dietary antioxidants and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*, 1999;106:761-7.
102. 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.
103. 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.
104. Traber MG. Biokinetics of vitamin E. In: Cadenas E, Packer L, editors. *Handbook of antioxidants*. New York, Basel, London: Marcel Dekker, Inc; 1996. p. 43-61.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet*, 2000;356:233-41.
109. McGahan MC, Grimes AM. Selenium concentration in ocular tissues and fluids. *Ophthalmic Res*, 1991;23:45-50.
110. Mayer MJ, van Kuijk FJ, Ward B, Glucs A. Whole blood selenium in exudative age-related maculopathy. *Acta Ophthalmol Scand*, 1998;76:62-7.
111. Smith W, Mitchell P, Wang JJ. Gender, estrogen, hormone replacement and age-related macular degeneration: results from the Blue Mountains Eye Study. *Aust NZJ Ophthalmol*, 1997;25:S13-5.
112. Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled

- findings from three continents. *Ophthalmology*, 2001;108:697-704.
113. Jampol LM. Antioxidants, zinc, and age-related macular degeneration: results and recommendations. *Arch Ophthalmol*, 2001;119:1533-4.
 114. Ascherio A, Rimm EB, Hernan MA, Giovannucci E, Kawachi I, Stampfer MJ, et al. Relation of consumption of vitamin E, vitamin C, and carotenoids to risk for stroke among men in the United States. *Ann Intern Med*, 1999;130:963-70.
 115. Christen WG, Gaziano JM, Hennekens CH. Design of Physicians' Health Study II--a randomized trial of beta-carotene, vitamins E and C, and multivitamins, in prevention of cancer, cardiovascular disease, and eye disease, and review of results of completed trials. *Ann Epidemiol*, 2000;10:125-34.
 116. Delcourt C. Le rôle du stress oxydant dans les pathologies liées à l'âge. *Age et Nutrition*, 2002;13:44-50.
 117. Hammond BR, Jr., Johnson MA. The age-related eye disease study (AREDS). *Nutr Rev*, 2002;60:283-8.
 118. van den Berg H. Carotenoid interactions. *Nutr Rev*, 1999;57:1-10.
 119. 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.
 120. Should ex-smokers avoid beta-carotene? *Johns Hopkins Med Lett Health After 50* 2003;15:8.
 121. 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.
 122. 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.
 123. 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.
 124. <http://www.nap.edu/books/0309069351/html/>. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids (Site de la National Academy Press) publient les rapports de l'Institute of Medicine (<http://www.iom.edu/>). In.
 125. Di Mascio P, Kaiser S, Sies H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Arch Biochem Biophys*, 1989;274:532-8.
 126. Handelman GJ. The evolving role of carotenoids in human biochemistry. *Nutrition*, 2001;17:818-22.
 127. 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;67:1035S-1040S.
 128. Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol*, 1993;111:104-9.
 129. Gaynes BI. AREDS misses on safety. *Arch Ophthalmol*, 2003;121:416-7.
 130. 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.
 131. 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.
 132. Hammond BR, Jr., 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.
 133. Handelman GJ, Dratz EA, Reay CC, van Kuijk JG. Carotenoids in the human macula and whole retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1988;29:850-5.
 134. Hammond BR, Jr., 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.
 135. 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.
 136. 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.
 137. 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.
 138. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye*, 1988;2:552-77.
 139. Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, Hendrickson AE. Human photoreceptor topography. *J Comp Neurol*, 1990;292:497-523.
 140. 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.
 141. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of soft drusen in age-related macular degeneration. *Eye*, 1994;8:269-83.
 142. 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.
 143. Katz ML, Stone WL, Dratz EA. Fluorescent pigment accumulation in retinal pigment epithelium of antioxidant-deficient rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1978;17:1049-58.
 144. 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. 237-245.
 145. Berendschot TTJM, Goldbohm RA, Klopping WAA, van de Kraats J, van Norel J, van Norren D. Influence of Lutein Supplementation on Macular Pigment, Assessed with Two Objective Techniques. In: Investigative Ophthalmology Visual Science; 2000. p. 3322-3326.
 146. Delori FC, Goger DG, Hammond BR, Snodderly DM, Burns SA. Macular pigment density measured by autofluorescence spectrometry: comparison with reflectometry and heterochromatic flicker photometry. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*, 2001;18:1212-30.
 147. 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.
 148. 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.
 149. Lecerf JM. Les acides gras essentiels. *Encyclopédie Médico Chirurgicale* 2000;Endocrinologie Nutrition.
 150. Moussard C. Biochimie structurale et métabolique. Bruxelles; 2002.
 151. 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-linolénique provoque des changements dans la structure et les fonctions cérébrales. *Bull Acad Natl Med*, 1989;173:1137-48.
 152. 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.
 153. 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.
 154. Smith W, Mitchell P, Leeder SR. Dietary fat and fish intake and age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol*, 2000;118:401-4.
 155. 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.
 156. McGwin G, Jr., Owsley C, Curcio CA, Crain RJ. The association between statin use and age related maculopathy. *Br J Ophthalmol*, 2003;87:1121-5.

157. 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.
158. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr*, 1991;54:438-63.
159. Simopoulos AP. Omega-3 Fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr*, 2002;21:495-505.
160. Simopoulos AP. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr*, 1999;70:560S-569S.
161. Willatts P. Long chain polyunsaturated fatty acids improve cognitive development. *J Fam Health Care*, 2002;12:5.
162. 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.
163. Leaf A. Omega-3 fatty acids and prevention of ventricular fibrillation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1995;52:197-8.
164. 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.
165. 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.
166. Lecerf J. Poissons, oméga 3 et risque cardiovasculaire : données épidémiologiques. *Cah Nutr Diet*, 2004;39:143-50.
167. 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.
168. Horrocks LA, Yeo YK. Health benefits of docosahexaenoic acid (DHA). *Pharmacol Res*, 1999;40:211-25.
169. 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.
170. Uauy R, Hoffman DR, Peirano P, Birch DG, Birch EE. Essential fatty acids in visual and brain development. *Lipids*, 2001;36:885-95.
171. 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;16:237-42.
172. 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.
173. 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.
174. 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.
175. 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.
176. Cho E, Hung S, Willett WC, Spiegelman D, Rimm EB, Seddon JM, et al. Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr*, 2001;73:209-18.
177. SanGiovanni JP, Chandra SR, Chew EY, Friberg TR, Klein ML, Kurinij N, et al. Dietary Omega-3 Long-chain Polyunsaturated Fatty Acids and Risk for Age-related Macular Degeneration. *ARVO Meeting Abstracts*, 2003;44:2112-.
178. Sprecher H, Luthria D, Mohamed B, Baykousheva S. Reevaluation of the pathways for the biosynthesis of polyunsaturated fatty acids. *J Lipid Res*, 1995;36:2471-2477.
179. 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.
180. Miyachi 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.
181. 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.
182. 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.
183. Rotstein NP, Avelldano MI, Barrantes FJ, Politi LE. Docosahexaenoic acid is required for the survival of rat retinal photoreceptors *in vitro*. *J Neurochem*, 1996;66:1851-9.
184. 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.
185. Rotstein NP, Avelldano 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.
186. Polit L, Rotstein N, Carri N. Effects of docosahexaenoic acid on retinal development: cellular and molecular aspects. *Lipids*, 2001;36:927-35.
187. 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.
188. 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.
189. 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.
190. 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.
191. 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;44:396.
192. 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.
193. 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.
194. Okuyama H. Recommended LNA/LA ratio for the prevention of chronic elderly diseases (Abstract). In: 88th American Oil Chemist's Society Annual Meeting and Expo; 1997; Seattle, Wa; 1997.
195. Kris-Etherton PM, Shaffer Taylor D, Yu-Poth S. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in the United States. *Am J Clin Nutr*, 2000;71:1795-1885.
196. 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.
197. 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;5:3942-3947.
198. 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;18:487-489.

199. Legrand P, Bourre JM, Descomps B, Durand G, Renaud S. Lipides. In: Doc Te, editor. Apports nutritionnels conseillés pour la population Française. Paris; 2001.
200. Oarada M, Furukawa H, Majima T, Miyazawa T. Fish oil diet affects on oxidative senescence of red blood cells linked to degeneration of spleen cells in mice. *Biochim Biophys Acta*, 2000;1487:1-14.
201. Anderson RE, Maude MB, Alvarez RA, Acland G, Aguirre GD. A hypothesis to explain the reduced blood levels of docosahexaenoic acid in inherited retinal degenerations caused by mutations in genes encoding retina-specific proteins. *Lipids*, 1999;34: S235-7.
202. Reme CE, Malnoe A, Jung HH, Wei Q, Munz K. Effect of dietary fish oil on acute light-induced photoreceptor damage in the rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1994;35:78-90.
203. Knapp HR. Dietary fatty acids in human thrombosis and hemostasis. *Am J Clin Nutr*, 1997;65 (suppl):S1687-S1698.
204. <http://www.suvimax.org>. Site de l'étude Suvimax. In.; 2003.
205. Evans JR, Henshaw K. Antioxidant vitamin and mineral supplementation for preventing age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000:CD000253.
206. <http://www.un.org/esa/population/publications/wpp2002/WPP2002-HIGHLIGHTSrev1.PDF>. World Population Prospects. The 2002 Revision. United Nations Population Division, 2002.
207. Akeo K, Tsukamoto H, Okisaka S, Hiramitsu T, Watanabe K. The localization of glutathione peroxidase in the photoreceptor cells and the retinal pigment epithelial cells of Wistar and Royal College of Surgeons dystrophic rats. *Pigment Cell Res*, 1999;12: 107-117.
208. Kleinschuster SJ, Yoneyama M, Sharma RP. A cell aggregation model for the protective effect of selenium and vitamin E on methylmercury toxicity. *Toxicology*, 1983;26:1-9.
209. Tanito M, Nishiyama A, Tanaka T, Masutani H, Nakamura H, Yodoi J, et al. Change of redox status and modulation by thiol replenishment in retinal photooxidative damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002;43:2392-400.
210. Paasche G, Huster D, Reichenbach A. The glutathione content of retinal Müller (glial) cells: the effects of aging and of application of free-radical scavengers. *Ophthalmic Res*, 1998;30:351-60.
211. Keys SA, Zimmerman WF. Antioxidant activity of retinol, glutathione, and taurine in bovine photoreceptor cell membranes. *Exp Eye Res*, 1999;68:693-702.
212. Saneto RP, Awasthi YC, Srivastava SK. Glutathione S-transferases of the bovine retina. Evidence that glutathione peroxidase activity is the result of glutathione S-transferase. *Biochem J*, 1982;205:213-7.
213. Mares-Perlman JA, Klein R, Klein BE, Greger JL, Brady WE, Palta M, et al. Association of zinc and antioxidant nutrients with age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol*, 1996;114:991-7.
214. Mares-Perlman JA, Fisher AI, Klein R, Palta M, Block G, Millen AE, et al. Lutein and zeaxanthin in the diet and serum and their relation to age-related maculopathy in the third national health and nutrition examination survey. *Am J Epidemiol*, 2001;153:424-32.