

Alimentation et vision : entre promotion et protection du vieillissement de la rétine

RÉSUMÉ

La nutrition trouve un écho important dans la recherche translationnelle en ophtalmologie. Au-delà de placer la nutrition au chevet du patient, il s'agit de comprendre en quoi et comment la nutrition participe au fonctionnement de la rétine et à prévenir le développement pathologique. Les nutriments lipophiles occupent une place importante dans cette recherche d'association. Ils peuvent être considérés à la fois comme promoteurs du vieillissement rétinien et comme protecteurs de ses évolutions pathologiques.

Lionel BRETILLON

Equipe Oeil & Nutrition, UMR1324, Centre des sciences du goût et de l'alimentation, INRA, CNRS, Université de Bourgogne, AgroSup Dijon, 21000 Dijon

De formation universitaire, Lionel Bretillon obtient en 1998 un Doctorat en Sciences des Aliments de l'Université de Bordeaux, sur des travaux de recherche menés à l'INRA de Dijon. Il effectue un séjour post-doctoral au Karolinska Institutet de Stockholm sur l'homéostasie du cholestérol dans le cerveau. Chargé de recherche INRA, il est responsable scientifique de l'équipe Œil et Nutrition à Dijon depuis 2004, une équipe de scientifiques et de cliniciens tournée vers la recherche translationnelle en ophtalmologie, dont les travaux sont centrés sur les lipides.

Conférence du 2 février 2010

La Lettre Scientifique de l'IFN engage la seule responsabilité de son auteur.



1. LE VIEILLISSEMENT DE L'ŒIL DANS LE CONTEXTE DES ÉVOLUTIONS DÉMOGRAPHIQUES

Avec l'amélioration des conditions de vie et l'allongement de l'espérance de vie, notre société fait et devra faire face au vieillissement de sa population. La part des plus âgés est amenée à croître de façon substantielle dans les décennies à venir puisqu'on estime que d'ici 40 ans la population des plus de 60 ans sera multipliée par deux, celle des plus de 75 ans par trois et de plus de 85 ans par cinq. Le vieillissement de la population est associé à un coût social et économique grandissant si l'on considère à la fois les frais relatifs à la prise en charge médicale de la personne âgée et de son accompagnement en situation de handicap. Limiter ces coûts socio-économiques constitue un réel enjeu pour notre société. D'après des données de 2007*, seuls 35 % des personnes entre 65 et 84 ans se perçoivent en bonne ou très bonne santé ; ce chiffre chute à moins de 17 % après 85 ans. La dénutrition est une caractéristique d'une certaine part de la population âgée. En 2007, une enquête de la Haute Autorité de Santé fait état de 4 % de personnes vivant à domicile dénutries. Ce chiffre atteint 25-30 % des personnes dépendantes à domicile, jusqu'à 38 % chez les personnes en institution et 50 à 60 % chez les personnes âgées admises à l'hôpital**. Les causes de la dénutrition sont variées : revenus insuffisants, anomalies dentaires, troubles de la mastication et de la déglutition, troubles de l'audition, arthrose, stress lié au décès ou à la maladie d'un proche, tristesse, incluant également les troubles de la vue. Une enquête de 2004 de l'Institut de Recherche et de Documentation en Economie de la Santé rapporte que de 80 à 90 % des plus de 65 ans présentent des troubles de la vue ou une pathologie de l'œil.

2. RÉTINE, LIPIDES ET VIEILLISSEMENT

2.1. Rétine et lipides

L'œil est l'organe de la vision. Il est constitué d'une chambre antérieure, remplie d'humeur aqueuse, qui est limitée en avant par la cornée et en arrière par le cristallin. La chambre postérieure de l'œil est remplie de vitré et est tapissée par la rétine (Figure 1). La rétine humaine présente la spécificité de disposer d'une macula. La macula est la zone de la rétine la plus incidente aux rayons lumineux. Par sa richesse en cônes, la macula est impliquée dans la vision des détails et des couleurs. La macula a également comme caractéristique d'être très riche en pigment maculaire qui a pour fonction de filtrer les radiations bleues du spectre lumineux, aux longueurs d'onde les plus nocives pour les cellules de la rétine. Le pigment maculaire est constitué par deux caroténoïdes d'origine alimentaire : la lutéine et la zéaxanthine.

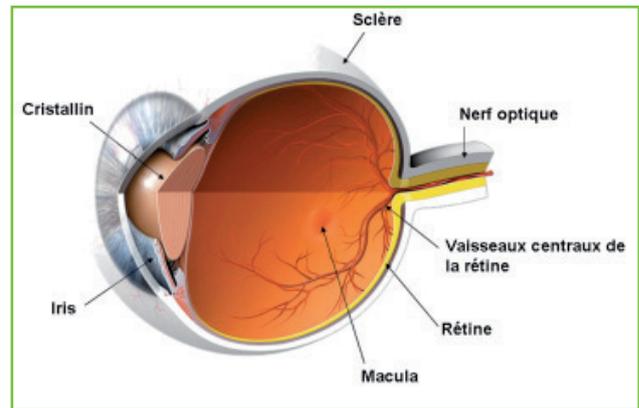


Figure 1 : Structure anatomique de l'œil humain

La rétine est composée de l'association d'un épithélium pigmentaire et de la rétine neurale. L'épithélium pigmentaire repose sur une lame basale appelée membrane de Bruch. Il assure une partie de l'apport en éléments nutritifs provenant de la choroïde sous-jacente vers la rétine neurale et permet l'élimination des résidus du métabolisme de cette dernière. La rétine neurale est un tissu neurosensoriel qui est constitué d'un réseau de cellules photoréceptrices (cônes et bâtonnets) et de neurones (Figure 2).

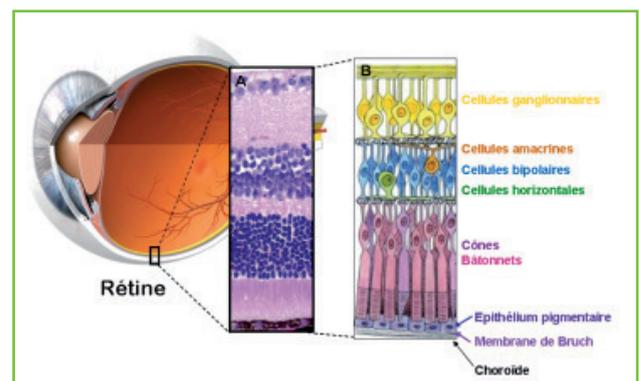


Figure 2 : Organisation structurale de la rétine. A : cliché en microscopie photomicroscopique d'une coupe de rétine après coloration histochimique ; B : représentation schématique de la structure de la rétine jusqu'à la choroïde.

La rétine réalise la transduction visuelle, c'est-à-dire le codage de l'influx lumineux en information nerveuse qui est transmise via le nerf optique jusqu'aux aires visuelles cérébrales. La transduction visuelle est initiée par l'action des photons lumineux au niveau des segments externes des cônes et des bâtonnets qui se caractérisent par un empilement serré de disques membranaires et ainsi que par leur richesse en phospholipides. On retrouve à ce niveau un dérivé de la vitamine A (le 11cis-rétinal) associé à l'opsine (une protéine enchâssée dans la bicouche lipidique) et une

* « L'état de santé de la population en France. Données du rapport 2007 de suivi des objectifs de la loi de santé publique », disponible à l'adresse <http://www.sante.gouv.fr/drees/etude-resultat/er-pdf/er623.pdf>

** Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée - Argumentaire. Avril 2007, disponible à l'adresse http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/denuitrition_personne_agee_2007_-_argumentaire.pdf

concentration très importante en acide docosahexaénoïque (DHA, C22:6n-3). Parmi les éléments qui concourent à l'efficacité de la transduction visuelle, la présence du DHA est primordiale. En effet, une diminution de la teneur en DHA dans la rétine diminue l'amplitude de la réponse de la rétine au stimulus lumineux. Les six doubles liaisons du DHA lui procurent des propriétés biophysiques très particulières en augmentant la fluidité des membranes. Cette fluidité est un facteur indispensable pour que le couple 11cis-rétinal et opsine, appelé rhodopsine, fonctionne efficacement et aboutisse aux mouvements ioniques qui initient le codage d'information.

A l'instar du cerveau, la rétine neurale est très riche en acides gras polyinsaturés. Ces acides gras sont exclusivement présents dans les phospholipides, ces derniers représentant presque 90 % des lipides, le cholestérol comptant pour 10 %, les esters de cholestérol pour moins de 2 %. Cette composition en lipides est bien différente de celle du couple épithélium pigmentaire/choroïde puisque dans ces tissus, bien que les phospholipides restent majoritaires avec presque 60 % des lipides, les esters de cholestérol y représentent un cinquième des lipides. Il est à noter que les triglycérides sont peu présents dans l'épithélium pigmentaire/choroïde (4 %) et absents de la rétine neurale¹, soulignant que la rétine au sens large et plus encore la rétine neurale n'est pas un tissu de réserve en acides gras. Parmi les acides gras présents dans les phospholipides de la rétine neurale, le DHA est l'acide gras polyinsaturé principal. Chez l'Homme, il représente entre 12 et 20 % des acides gras, suivi par l'acide arachidonique (11 % en moyenne)¹. Depuis plusieurs décennies, il était connu que le DHA dans la rétine neurale avait plusieurs origines : une biosynthèse *in situ* à partir de ses précurseurs potentiels (acide α -linoléique et acide eicosapentaénoïque), un captage à partir du DHA néosynthétisé dans le foie et disponible dans la circulation générale et enfin un processus de recyclage local à partir du DHA présent dans les disques externes des photorécepteurs². Cependant la part relative de chacune des voies reste une énigme. De nombreuses études chez l'animal ont toutefois montré l'efficacité avec laquelle une supplémentation en acides gras oméga 3, que ce soit en acide α -linoléique ou en acide eicosapentaénoïque et DHA, permet d'enrichir la rétine neurale en DHA^{3,4}. Aucune donnée sur la relation entre DHA alimentaire et DHA dans la rétine n'était jusqu'alors disponible. Aussi, nous nous sommes penchés sur la question en comparant nos données humaines sur le taux de DHA dans la rétine neurale et celui présent dans le tissu adipeux des donneurs décédés¹. Le DHA du tissu adipeux a été considéré comme un marqueur des habitudes alimentaires passées des sujets. Dans cette étude, nous avons ainsi observé qu'il n'existe pas d'association entre la quantité de DHA dans le tissu adipeux et celle présente dans la rétine neurale, suggérant ainsi que le DHA alimentaire ne contribue pas significativement aux teneurs en DHA de la rétine neurale. La richesse en esters de cholestérol de l'épithélium pigmentaire et de

la choroïde nous a amené à nous intéresser à la nature des acides gras présents dans cette fraction de lipides. Nous avons ainsi montré une association positive et significative entre le profil en acides gras de ces esters de cholestérol et celui de la rétine neurale, en particulier pour le DHA et l'acide linoléique. Cette donnée nous permet de suggérer que les esters de cholestérol de l'épithélium pigmentaire et de la choroïde peuvent être considérés comme des pourvoyeurs d'acides gras pour la rétine neurale. Ces esters de cholestérol pourraient provenir du métabolisme de l'épithélium pigmentaire, celui-ci ayant la capacité de produire des particules de nature comparable à des lipoprotéines^{5,6}.

2.2. Les signes du vieillissement de la rétine

Le vieillissement de la rétine est observable cliniquement par l'appréciation d'un certain nombre de signes qui sont principalement les anomalies de pigmentation de l'épithélium pigmentaire et le nombre, la taille et l'apparence de drüsen au fond d'œil des sujets. Les drüsen sont des dépôts blanchâtres à jaune, d'un diamètre variant de 30 à 300 μ m. Leur composition est complexe puisqu'on y retrouve entre autres des facteurs de structure et de remodelage de la matrice extracellulaire, le peptide amyloïde, des apoprotéines et du cholestérol libre et estérifié^{7,8}. Ces drüsen sont localisés à la base de l'épithélium pigmentaire, au sein de la membrane de Bruch. L'accumulation de cholestérol libre ou estérifié dans la membrane de Bruch est un trait caractéristique du vieillissement de la rétine, qui augmente avec l'âge après 20 ans et indépendamment de tout développement pathologique (Figure 3)⁹.

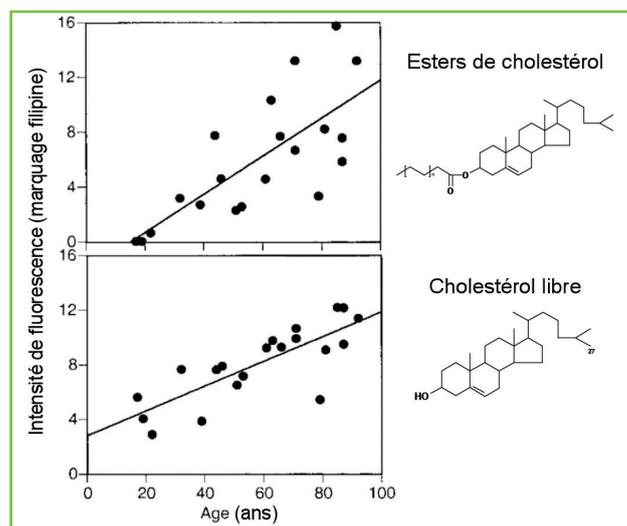


Figure 3 : Le vieillissement s'accompagne de l'accumulation de cholestérol libre et estérifié en région maculaire chez l'homme. D'après⁹.

Cette accumulation de lipides s'accompagne d'une relative hydrophobie de la membrane de Bruch, ce qui limite le passage de certains nutriments vers l'épithélium pigmen-

taire. Dans un modèle murin de vieillissement de la rétine humaine, nous avons montré que la présence de ces esters de cholestérol à la base de l'épithélium pigmentaire rétinien est associée à la présence d'une autofluorescence du fond d'œil (évaluée par angiographie) et la diminution de la capacité à répondre au stimulus lumineux (évaluée par électrorétinographie)¹⁰. Cette perte partielle de fonction peut vraisemblablement être expliquée par un défaut d'apport en nutriments vers la rétine créé par l'effet barrière lié à l'accumulation des esters de cholestérol.

3. LES PATHOLOGIES OCULAIRES LIÉES À L'ÂGE

Les maladies oculaires occupent ainsi la deuxième place en terme de prévalence pathologique chez les plus de 65 ans, après les pathologies cardiovasculaires.

Si certains déficits visuels peuvent être aisément corrigés par le port de lunettes ou de lentilles, les affections pathologiques requièrent une prise en charge médicale spécifique. La cataracte est une pathologie fréquente dans la population âgée puisque sa prévalence atteint 20 % après 60 ans en France. Elle se caractérise par l'opacification du cristallin. C'est la première cause de cécité dans le monde en raison des difficultés des pays pauvres à prendre chirurgicalement en charge les patients, à l'inverse des pays industrialisés. En effet, l'opération de la cataracte est l'acte chirurgical le plus fréquent en France, avec près de 560 000 interventions en 2006. La Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge, ou DMLA, est la plus prévalente des pathologies oculaires dans les pays occidentaux. L'âge avancé est le principal facteur de risque de DMLA, que l'on considère la DMLA à ses stades les plus initiaux ou les plus tardifs (Figure 4)¹¹. En France, on dénombre 1,25 millions de personnes atteintes de DMLA.

La DMLA touche spécifiquement et comme son nom l'indique la macula. La DMLA se caractérise ainsi par la perte de la vision centrale, des détails et des couleurs. La DMLA est à proprement parlé le stade ultime des maculopathies liées à l'âge. Sa physiopathologie n'est pas totalement élucidée. Toutefois, le rôle central de l'épithélium pigmentaire rétinien est reconnu. Le vieillissement s'accompagnerait de la diminution de la capacité de l'épithélium pigmentaire à assumer ses fonctions en particulier d'apport en nutriments et d'élimination des résidus du métabolisme de la rétine neurale. Sous l'influence de facteurs environnementaux et génétiques, ces pertes de fonctions amplifieraient les mécanismes cellulaires liés au développement des maculopathies liées à l'âge comme le stress oxydant et l'inflammation. Les stades les plus avancés de la DMLA se caractérisent par une atrophie géographique de l'épithélium pigmentaire chez 80 % des patients ou par le développement d'une néovascularisation choroidienne (pour les 20 % restants). La forme néovasculaire est celle qui requiert le

plus d'attention de la part de l'ophtalmologiste car ces patients présentent un risque d'hémorragie intra-rétinienne important. L'objectif des traitements consiste essentiellement à annihiler ou stabiliser cette néovascularisation.

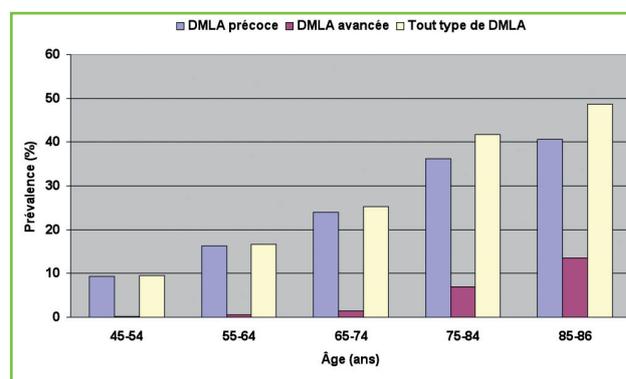


Figure 4 : Prévalence de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge - Données de la Beaver Dam Study¹¹.

4. LES DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES SUR ALIMENTATION ET PATHOLOGIES OCULAIRES

Si ce n'est prévenir, du moins limiter le développement pathologique a toujours constitué l'objectif principal du monde médical. Depuis quelques années, la nutrition s'est invitée dans la recherche en ophtalmologie. L'étude AREDS, pour *Age-Related Eye Disease Study*, est emblématique et fait office de référence en la matière. L'AREDS est une étude prospective qui a débuté en 1992 dans 11 centres aux Etats-Unis. Elle a été initialement menée sur 4 700 personnes pour mieux identifier les facteurs de risque de la DMLA et de la cataracte, en incluant les facteurs alimentaires¹². Les premiers résultats de l'étude AREDS ont été publiés en 2001. Ils ont concerné l'efficacité de suppléments enrichis en vitamines C, E, en β -carotène et/ou en zinc sur le développement de ces deux pathologies^{13,14}. La seule supplémentation en vitamines n'a pas montré d'efficacité vis-à-vis du développement de la cataracte et de la DMLA¹³. Par contre, le zinc seul ou en association avec les vitamines s'est révélé réduire le risque de DMLA aux stades avancés¹⁴. L'étude AREDS représente une extraordinaire base de données épidémiologiques. Les données concernant les acides gras sont illustratives de leur ambivalence vis-à-vis du risque de DMLA. En effet, la consommation de lipides au sens large, d'acides gras saturés, monoinsaturés et d'acides gras *trans* a été associée à une augmentation du risque de DMLA^{15,16}. En même temps, la consommation d'aliments riches en acides gras oméga 3, comme les poissons, protégerait du développement de la DMLA, et ce d'autant plus que l'apport alimentaire en acide linoléique, de la série des oméga 6, est limité¹⁶. Des habitudes alimentaires privilégiant la consommation de poissons réduirait

également le risque de progression des maculopathies vers la DMLA à un stade avancé (réduction de 30 % lorsque les oméga 3 représentent 0,11 % de l'apport énergétique total)¹⁷, et ce à nouveau lorsque l'apport alimentaire en acide linoléique est plus faible (facteur de risque = 0,36 – intervalle de confiance à 95 % = 0,14-0,95)¹⁵.

Des études épidémiologiques ont rapporté que la consommation d'aliments riches en lutéine et en zéaxanthine limiterait le risque de développer une DMLA¹⁸. Les aliments qui en sont le plus riche sont entre autres les légumes à feuilles vertes, les brocolis, le maïs ou les épinards. Ces deux composés sont des caroténoïdes qui forment le pigment maculaire. La première des fonctions du pigment maculaire est tout d'abord d'absorber l'énergie des radiations bleues du spectre lumineux les plus nocives pour les cellules de la rétine. Cette fonction de filtre permettrait de diminuer de 40 % la quantité de lumière bleue qui parvient à la rétine. Il est ainsi tout à fait cohérent que la concentration en lutéine et zéaxanthine soit la plus importante au niveau de la macula car elle constitue la zone de la rétine la plus incidente aux photons lumineux. La deuxième fonction du pigment maculaire est celle d'agir en tant qu'agent anti-oxydant. Par la présence de nombreuses insaturations, la lutéine et la zéaxanthine présentent intrinsèquement des propriétés naturelles de capteurs de radicaux libres. Ces espèces radicalaires oxygénées sont fugaces mais ont un pouvoir délétère très important pour les structures cellulaires. Dans ce contexte, le mécanisme d'action de la lutéine et de la zéaxanthine impliquerait nécessairement leur incorporation dans la rétine. De nombreuses études ont montré l'efficacité d'une supplémentation alimentaire en lutéine et en zéaxanthine sur l'augmentation du pigment maculaire¹⁹⁻²². Cependant, un certain nombre d'interventions rapporte une proportion parfois non négligeable de sujets non répondeurs, c'est-à-dire dont le pigment maculaire n'augmente pas significativement malgré la supplémentation. La raison de cette lacune reste pour l'instant inconnue. La présence de certains polymorphismes génétiques impliqués dans l'absorption intestinale et l'internalisation des caroténoïdes est suspectée²³.

5. ENTRE SUPPLÉMENTATION ET ALIMENTATION : QUELLE PLACE POUR LA NUTRITION DANS LA PRÉVENTION DU VIEILLISSEMENT DE LA RÉTINE ?

Promouvoir l'apport en acides gras oméga 3 et en caroténoïdes dans la prévention de la DMLA repose sur des données scientifiques avérées. Pour atteindre un tel objectif, la supplémentation et l'alimentation sont les deux choix qui s'offrent au professionnel de santé, prescripteur, et/ou au sujet lui-même, soucieux de profiter au maximum de l'arsenal thérapeutique qui s'offre à lui et dont il est de mieux en mieux informé grâce à l'extraordinaire mais parfois inexacte source d'informations que représente Internet.

Chacune des deux options présente certains avantages et inconvénients mais toutes deux convergent vers les mêmes questionnements : quelles sont les doses à atteindre ? A partir de quand peut-on commencer à faire de la prévention ? La piste de l'alimentation passe nécessairement par des modifications des habitudes alimentaires. Cette option a un réel sens lorsque l'on considère les données épidémiologiques qui rapportent que la prévention de la DMLA par les oméga 3 est renforcée quand la consommation d'acide linoléique de la série des oméga 6 est plus faible. Une telle diminution de l'apport en oméga 6 ne peut être atteinte que grâce à une réduction de la consommation d'aliments comme, entre autres, certaines huiles végétales (huile de tournesol en particulier) ou les viandes - ce qui correspond bien à des modifications des habitudes alimentaires. Une telle approche tend ainsi plus à satisfaire un objectif de prévention de la DMLA qu'à traiter la pathologie qui, elle pourrait être satisfaite par une approche à base de compléments. Les données épidémiologiques soutiennent aussi bien le rôle des oméga 3 en tant que protecteurs du développement pathologique que de son évolution.

En allant au-delà des études épidémiologiques menées jusqu'alors et par une approche empirique bien plus que sur des données expérimentales de type dose-réponse, l'étude AREDS2 s'est fixée pour objectif de tester l'efficacité des acides gras oméga 3 et des caroténoïdes sur la progression de la DMLA à 5 ans²⁴. L'étude a été initiée chez 4 000 patients avec une supplémentation quotidienne de 1000mg d'oméga 3, 10 mg de lutéine et 2 mg de zéaxanthine.

6. QUELLES SONT LES PERSPECTIVES ?

La nutriginétique semble être une nouvelle voie de recherche qui pourrait être efficace. Cette approche donnerait une place à la fois aux facteurs génétiques et aux déterminants alimentaires dans la prévention du vieillissement rétinien. Elle permet en effet de prendre en compte une part de la complexité de la DMLA.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bretillon L, Thuret G, Grégoire S, Acar N, Joffre C, Bron A, Gain P, Creuzot-Garcher C. Lipid and fatty acid profile of the retina, retinal pigment epithelium/choroid, and lacrimal gland, and associations with adipose tissue fatty acids in human subjects. *Exp Eye Res* 2008;87:521-528.
2. Bazan N. In: LaVail M, Anderson R, Hollyfield J (eds), *Inherited and environmentally induced retinal degenerations*. New York; 1989.
3. Schnebelen C, Viau S, Grégoire S, Joffre C, Creuzot-Garcher CP, Bron AM, Bretillon L, Acar N. Nutrition for the eye: different susceptibility of the retina and the lacrimal gland to dietary omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acid incorporation. *Ophthalmic Res* 2009;41:216-224.

4. Su HM, Bernardo L, Mirmiran M, Ma XH, Nathanielsz PW, Brenna JT. Dietary 18:3n-3 and 22:6n-3 as sources of 22:6n-3 accretion in neonatal baboon brain and associated organs. *Lipids* 1999;34 Suppl:S347-350.
5. Li CM, Presley JB, Zhang X, Dashti N, Chung BH, Medeiros NE, Guidry C, Curcio CA. Retina expresses microsomal triglyceride transfer protein: implications for age-related maculopathy. *J Lipid Res* 2005;46:628-640.
6. Wang L, Li CM, Rudolf M, Belyaeva OV, Chung BH, Messinger JD, Kedishvili NY, Curcio CA. Lipoprotein particles of intraocular origin in human Bruch membrane: an unusual lipid profile. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:870-877.
7. Curcio CA, Johnson M, Huang JD, Rudolf M. Aging, Age-related Macular Degeneration, and the Response-to-Retention of Apolipoprotein B-Containing Lipoproteins. *Prog Ret Eye Res* 2009;28:393-422.
8. Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2004;122:598-614.
9. Curcio CA, Millican CL, Bailey T, Kruth HS. Accumulation of cholesterol with age in human Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:265-274.
10. Bretilon L, Acar N, Seeliger MW, Santos M, Maire MA, Juaneda P, Martine L, Gregoire S, Joffre C, Bron AM, Creuzot-Garcher C. ApoB100,LDLR-/- Mice Exhibit Reduced Electroretinographic Response and Cholesteryl Esters Deposits in the Retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1307-1314.
11. Klein R, Klein BE, Cruickshanks KJ. The prevalence of age-related maculopathy by geographic region and ethnicity. *Prog Retin Eye Res* 1999;18:371-389.
12. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): Design Implications AREDS Report N°. 1. *Control Clin Trials* 1999;20:573-600.
13. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and beta carotene for age-related cataract and vision loss: AREDS report n°. 9. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1439-1452.
14. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report n°. 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-1436.
15. Seddon JM, Cote J, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts, and fish intake. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1728-1737.
16. Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, Yannuzzi L, Haller JA, Blair NP, Willett W. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1191-1199.
17. Sangiovanni JP, Agron E, Meleth AD, Reed GF, Sperduto RD, Clemons TE, Chew EY. [omega]-3 Long-chain polyunsaturated fatty acid intake and 12-y incidence of neovascular age-related macular degeneration and central geographic atrophy: AREDS report 30, a prospective cohort study from the Age-Related Eye Disease Study. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1601-1607.
18. Loane E, Kelliher C, Beatty S, Nolan JM. The rationale and evidence base for a protective role of macular pigment in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1163-1168.
19. Johnson EJ, Chung HY, Caldarella SM, Snodderly DM. The influence of supplemental lutein and docosahexaenoic acid on serum, lipoproteins, and macular pigmentation. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1521-1529.
20. Richer S, Stiles W, Statkute L, Pulido J, Frankowski J, Rudy D, Pei K, Tsiursky M, Nyland J. Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). *Optometry* 2004;75:216-230.
21. Wenzel AJ, Sheehan JP, Gerweck C, Stringham JM, Fuld K, Curran-Celentano J. Macular pigment optical density at four retinal loci during 120 days of lutein supplementation. *Ophthalmic Physiol Opt* 2007;27:329-335.
22. Loane E, Nolan JM, O'Donovan O, Bhosale P, Bernstein PS, Beatty S. Transport and Retinal Capture of Lutein and Zeaxanthin with Reference to Age-related Macular Degeneration. *Surv Ophthalmol* 2008;53:68-81.
23. Herbeth B, Gueguen S, Leroy P, Siest G, Visvikis-Siest S. The Lipoprotein Lipase Serine 447 Stop Polymorphism Is Associated With Altered Serum Carotenoid Concentrations in the Stanislas Family Study. *J Am Coll Nutr* 2007;26:655-662.
24. Coleman H, Chew E. Nutritional supplementation in age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18:220-223.



Institut Français pour la Nutrition, 71 avenue Victor Hugo, 75116 PARIS

Tél. : 01 45 00 92 50, Fax : 01 40 67 17 76

Institut.nutrition@ifn.asso.fr