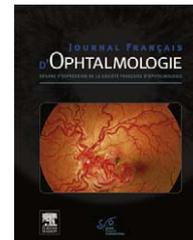




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Nutrition et dégénérescence maculaire liée à l'âge

Nutrition and age-related macular degeneration

J.-M. Lecerf^{a,*}, T. Desmettre^b

^a Service de nutrition, institut Pasteur de Lille, 1, rue du Professeur-Calmette, BP 245, 59019 Lille cedex, France

^b Centre d'imagerie et de laser, 221, rue de l'Hippodrome, 59130 Lambersart, France

Reçu le 8 décembre 2009 ; accepté le 28 septembre 2010

Disponible sur Internet le 18 novembre 2010

MOTS CLÉS

Dégénérescence maculaire liée à l'âge ;
Caroténoïdes ;
Lutéine ;
Zéaxanthine ;
Acides gras polyinsaturés oméga-3 ;
Stress oxydatif

KEYWORDS

Age-related macular degeneration;
Carotenoids;
Lutein;
Zeaxanthin;
Long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids;
Oxidative stress

Résumé La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une affection dont la prévalence est importante chez les sujets âgés; elle représente une cause majeure de malvoyance. C'est une affection multifactorielle, avec des facteurs non modifiables (âge, génétique...) et des facteurs modifiables en particulier nutritionnels. Les caroténoïdes xanthophylles sont les éléments constitutifs du pigment maculaire et exercent un rôle de filtre de la lumière bleue, et un rôle antioxydant. D'autres facteurs nutritionnels pourraient intervenir comme antioxydants: zinc, sélénium, vitamine E, vitamine C, ce qui a conduit à l'étude AREDS. Il s'agit de la seule étude ayant aujourd'hui montré des résultats favorables avec une diminution du risque de progression de la maladie au stade 3 et au stade 4. Un index glycémique élevé augmente le stress oxydatif. Enfin, les acides gras polyinsaturés oméga-3 à longue chaîne exercent un effet protecteur. Les données disponibles sont présentées et discutées. Ce sont des pistes de prévention importantes.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Age-related macular degeneration is a growing burden disease with a high prevalence in elderly: it is the first cause of blindness in developed countries. It is a multifactorial disease with genetic factors and nutritional factors. Carotenoids, lutein and zeaxanthin are components of macular pigment and they have a filter role for blue light and an antioxidant role. Other nutritional factors might play a role as antioxidants: zinc, selenium, vitamin E, vitamin C... which lead to the ARED Study. It is the only one study with proven positive effects on the disease progression (stages 3 and 4). A high glycemic index increases oxidative stress. Long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids have a protective effect. Available data are presented and discussed. These are new preventive issues.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Jean-michel.lecerf@pasteur-lille.fr (J.-M. Lecerf).

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une affection dégénérative multifactorielle, dans laquelle des facteurs génétiques non modifiables et des facteurs d'environnement sont impliqués. Son incidence (nouveaux cas) augmente du fait du vieillissement de la population ce qui en fait la cause la plus fréquente de malvoyance dans le monde après 50 ans. Sa prévalence est donc très élevée. Elle atteint une personne sur trois après 75 ans et une personne sur deux après 80 ans.

En France, on estime qu'un million de personnes est atteint, dont plus de 600 000 atteintes par une forme sévère. Elle n'entraîne pas de cécité mais une altération de la macula, zone centrale de la rétine impliquée dans la vision fine et la vision centrale.

On distingue une forme précoce ou maculopathie liée à l'âge (MLA) et des formes avancées: la forme sèche ou atrophique à l'origine d'une atteinte lentement progressive avec une disparition progressive des cellules rétinienne et en particulier des photorécepteurs, et une forme humide succédant, dans 20 % des cas, à une forme sèche, plus fréquente et d'évolution plus rapide, avec apparition de néovaisseaux, d'œdèmes et d'hémorragies rétinienne.

Les lésions initiales sont caractérisées par une accumulation de dépôts lipidiques (lipofuscine) appelés drusen sur la rétine et par une atteinte de l'épithélium pigmentaire rétinien.

Le pigment maculaire joue en effet un rôle de filtre optique, protégeant la rétine des dommages oxydatifs liés à la lumière bleue. Ce pigment maculaire est constitué de caroténoïdes xanthophylles, lutéine (L) et zéaxanthine (Z).

Les facteurs de risque de DMLA non modifiables sont l'âge et des facteurs génétiques, tels que les personnes à peau claire, le phénotype E4 de l'apo-E, le gène *ABCR*, le gène du Complement Factor H (CFH), le gène *HTRA1*. Il existe également des facteurs associés tels que l'obésité, les dyslipidémies et par ailleurs des facteurs directement impliqués: tabac, exposition excessive à la lumière, chirurgie de la cataracte et facteurs nutritionnels; l'exposition à la lumière est inconstamment retrouvée dans les études et ce facteur est donc aujourd'hui considéré comme discutable.

Parmi ceux-ci, on distingue le rôle protecteur des caroténoïdes xanthophylles et des acides gras oméga-3 à longue chaîne; le rôle délétère du stress oxydatif via des déficits en nutriments à effet antioxydant et une alimentation avec un index glycémique élevé [1,2].

Le rôle des caroténoïdes

Le terme lutéa désigne le reflet correspondant à la zone d'accumulation du pigment jaune ou xanthophylle au centre d'une dépression foveale rétinienne de 2 mm de diamètre, la macula désignant une zone élargie de 5 mm autour de la foveola, très riche en photorécepteurs rétinienne, cônes et bâtonnets; les trois composants du pigment maculaire sont des caroténoïdes xanthophylles, la L, la Z et son stéréoisomère, en moindre proportion, la mésozéaxanthine (MZ).

De loin, la plus forte concentration corporelle de L et Z se trouve dans la rétine, avec une concentration croissante lorsque l'on se rapproche de la macula, le rapport L/Z augmentant du centre vers la périphérie tandis que celui de L/MZ diminue. Lycopène et bêta-carotène sont pré-

sents en faible quantité et des caroténoïdes mineurs ont été identifiés dans la rétine. La rétine de la grenouille et de la caille ont, parmi les non-primates, le profil de caroténoïdes le plus proche de celui des humains, (excepté l'absence de lycopène) [3], ce qui en fait un excellent modèle de recherche [4]. Une consommation élevée de canthaxanthine (colorant) peut conduire à une rétinopathie due à l'accumulation de cristaux de cette molécule dans la rétine. Quant à l'astaxanthine, elle n'a jamais été détectée dans l'œil humain. La MZ provient du métabolisme de la L, mais son rôle physiologique est moins connu. L et Z ne peuvent s'interconvertir, ce qui suggère qu'il est nécessaire d'avoir un apport des deux caroténoïdes, leur source étant exclusivement alimentaire puisqu'ils ne sont pas synthétisés. La densité du pigment maculaire est corrélée à la consommation de ces deux caroténoïdes et à leur concentration plasmatique [5,6]; des apports alimentaires élevés augmentent la densité du pigment maculaire chez la caille et chez l'homme [7,8].

Plus de 600 caroténoïdes ont été identifiés dans la nature. Ce sont des pigments jaunes, rouges responsables de la couleur de certains végétaux ou d'animaux les ayant consommés (flamand rose, jaune d'œuf, saumon rose...).

Dans de nombreux végétaux, cette couleur jaune-rouge est masquée par la chlorophylle et n'apparaît qu'à l'automne lorsque celle-ci disparaît! Cinquante à 60 caroténoïdes sont présents dans l'alimentation humaine, 30 sont identifiés dans le plasma et six sont majeurs: L, Z, lycopène, β carotène, α carotène, β cryptoxanthine. Les trois premiers ne peuvent se convertir en vitamine A.

La L et la Z sont présentes dans un certain nombre d'aliments (Tableau 1) d'origine végétale et dans le jaune d'œuf en fonction de l'alimentation de la poule. Certaines microalgues en sont très riches. La tagète ou œillet d'Inde est une source majeure pour l'industrie pharmaceutique. Choux et épinards sont les aliments courants ayant les plus fortes teneurs. Les caroténoïdes sont absorbés avec les lipides alimentaires, de sorte qu'une malabsorption pathologique (mucoviscidose) [9] ou iatrogène (phytostérols...) induit des taux de L et Z au niveau du plasma et du pigment maculaire bas ou très bas, avec une préservation paradoxale et inexpliquée de la fonction visuelle dans la mucoviscidose [9].

Les caroténoïdes sont transportés comme les vitamines liposolubles par les lipoprotéines. Les HDL sont les transporteurs majoritaires de la L (52 %) et de la Z (44 %) [10], alors que les LDL ne transportent que 22 % de la L et Z: il n'y a pas de ce point de vue de différence entre témoins et sujets atteints de DMLA ni à jeun ni après supplémentation [10]. Il existe en revanche une variabilité de la réponse plasmatique et tissulaire (pigment maculaire) lors d'un régime riche en L et Z, témoignant de bons et de mauvais répondeurs [8]. Après prise de L et Z (sous forme d'aliments), il existe une augmentation des taux plasmatiques puis une augmentation de la densité du pigment maculaire en quatre semaines [8] et enfin du tissu adipeux en huit semaines [10,11] avec une plus forte corrélation chez l'homme que chez la femme entre ces paramètres [11].

La supplémentation à moyen terme (42 jours) de L (4,1 mg et 20,5 mg/j) entraîne une augmentation respectivement de 3,5 et dix fois des concentrations plasmatiques [12]; celle de Z (1 et 10 mg/j) entraîne une augmentation

Tableau 1 Aliments contenant de la lutéine et de la zéaxanthine.

Épinards (++)
Choux (+++)
Chou vert
Chou frisé
Brocoli
Chou de Bruxelles
Chou chinois
Salades (++)
Laitue
Chicorée
Pourpier
Pissenlit
Cresson
Endives
Persil
Céleri branche
Navet
Bettes ou blettes
Carottes
Asperges
Courgette (+)
Aubergines
Poivrons
Fenouil
Tomate
Petits pois (+)
Haricots verts
Maïs doux (+)
Amarante
Millet
Pêche
Melon
Mangue
Papaye
Orange
Mandarine
Nectarine
Abricot
Jaune d'œuf

de quatre et 20 fois respectivement des taux plasmatiques [13].

D'un point de vue épidémiologique, il existe une corrélation entre apports alimentaires en L et Z, concentrations plasmatiques et variations de la densité optique du pigment maculaire mesurée par Flicker (technique psychophysique) [5].

La densité du pigment maculaire est plus élevée chez les hommes, tandis que les teneurs plasmatiques et tissulaires du tissu adipeux sont plus élevés chez les femmes, avec une bonne corrélation entre ces paramètres chez les hommes, pas chez les femmes [6]. Plusieurs études épidémiologiques ont montré une relation inverse entre apports alimentaires en Z et L et risque de DMLA, qu'il s'agisse d'études cas-témoins sur les apports alimentaires [14–19] ou d'études prospectives avec les concentrations plasmatiques [20]. Dans l'étude de Seddon et al. [18], l'analyse a permis de montrer que la consommation de légumes verts à

feuilles et particulièrement d'épinards et de *collard greens* était associée à une réduction du risque de DMLA. Une étude comparant la rétine post-mortem de sujets donneurs ayant une DMLA et de sujets donneurs sains a montré que les quantités de pigment maculaire étaient plus basses chez ceux ayant eu une DMLA [21].

D'autres études épidémiologiques prospectives n'ont pas montré de relation entre apports alimentaires et incidence de la DMLA [22,23], voire même une progression de la maladie a été observée [24]. Cette dernière étude a été sévèrement critiquée sur le plan méthodologique: en particulier, les apports en L et Z sont extrêmement bas (quintile median: 0,7 à 0,9 mg/j; quintile supérieur: 1,4 mg/j). De même, dans l'étude des Blue Mountains [22], les apports médians entre L et Z des sujets du plus haut quintile (> 1,5 mg/j) étaient nettement plus bas que les apports considérés comme protecteurs qui se situent à 6 mg/j dans l'étude Eye Disease Case study Control study group (EDCC) [16]. Dans l'étude américaine [23], les apports médians en L et Z étaient compris, pour les quintiles extrêmes, entre 1,5 et 6,6 mg/j.

Une des difficultés concernant une affection telle que la DMLA est liée à son caractère dégénératif, qui reflète plusieurs décennies d'altérations neuronales irréversibles. Certains auteurs accordent d'ailleurs beaucoup d'importance aux apports en L et Z dans le développement visuel très tôt dans la vie [25]. Les mécanismes d'action de la L et de la Z sont doubles. L et Z agissent, en tant que composants essentiels du pigment maculaire, comme filtre vis-à-vis de la lumière bleue et comme antioxydants: ces deux effets se conjuguent pour protéger la rétine et l'épithélium rétinien pigmentaire des dommages oxydatifs liés à la lumière. Le stress oxydatif oculaire est dû à la fois à l'intensité de l'exposition à la lumière et à l'intensité du métabolisme oxydatif rétinien. L'apparition de produits dérivés de l'oxydation de la L et Z dans la rétine est en accord avec cet effet [26]. Chez des cailles exposées à la lumière, une supplémentation en Z diminue la mort cellulaire des photorécepteurs [27]. Cet effet protecteur de la L et Z vis-à-vis de l'apoptose des photorécepteurs a été également retrouvé sur des cellules rétinienne de rat en culture, avec un effet synergique du DHA [28].

Plusieurs études d'intervention ont été réalisées. Falsini et al. [29] ont évalué l'influence d'une supplémentation de 15 mg de L chez des sujets ayant une MLA et chez des sujets témoins. Ils ont mis en évidence une amélioration de l'électrorétinogramme (ERG) focal dans les deux groupes. Dans l'étude Lutein Antioxidant Supplementation Trial (LAST), Richer et al. [30] ont supplémenté en double insu 59 patients ayant une DMLA avec 10 mg de L/placebo pendant 12 mois et a montré des effets positifs sur la fonction visuelle, la sensibilité au contraste et l'acuité visuelle. Une étude a été menée par Parisi et al. [31] chez des sujets ayant une DMLA modérée avec une supplémentation de 10 mg de L + 1 mg de Z pendant un an versus placebo, comparés à un groupe de sujets normaux en base: une amélioration de l'ERG multifocal a été observée à six mois.

D'autres études d'intervention chez des sujets ayant une MLA ont confirmé un bénéfice sur l'acuité visuelle à 15 mg/j [32,33] sur 13 à 18 mois, mais une absence d'amélioration sur la sensibilité aux contrastes à neuf mois avec 6 mg/j dans une étude avec un petit effectif [34]. L'étude Caro-

tenoïde in Age-Related Maculopathy (CARMA) [35] menée récemment et dont les résultats sont en cours de publication par l'équipe de Chakravarthy est une étude d'intervention comportant L et Z (6 et 0,3 mg) et plusieurs autres anti-oxydants (vitamine C 75 mg; zinc 10 mg; cuivre 0,2 mg; vitamine E 7,5 mg) versus placebo pendant 12 mois chez des sujets à haut risque de progression de DMLA. La supplémentation a ralenti le déclin du pigment maculaire mesuré par la méthode du Raman ainsi que l'acuité visuelle.

Le rôle des acides gras polyinsaturés n-3 à longue chaîne

Le rôle des lipides repose sur plusieurs types d'arguments.

Arguments expérimentaux et physiopathologiques

Plusieurs éléments sont en faveur d'un rôle majeur des lipides et de leur métabolisme dans cette pathologie rétinienne [36]:

- chez le rat, une alimentation hyperlipidique en présence d'un environnement lumineux induit la formation de dépôts lipidiques au niveau de l'épithélium pigmentaire surtout chez l'animal âgé [37];
- chez des modèles animaux, une alimentation hyperlipidique combinée à des variants humains des apolipoprotéines conduit à des lésions proches de celles observées dans la MLA;
- la L est transportée dans le sang par les lipoprotéines, en particulier par les HDL, et dans une moindre mesure par les VLDL et LDL. Les HDL seraient son transporteur spécifique pour la rétine [38];
- au cours de la DMLA, les drusen séreux correspondent à des dépôts lipidiques sur la face interne de la membrane de Bruch adjacente à l'épithélium pigmentaire;
- l'allèle $\epsilon 4$ déterminant du phénotype de l'apo-E (E4E3/E2E3E4/E4E4) est associé à une réduction très forte du risque de DMLA (4,8 fois plus faible) [39];
- la rétine humaine est particulièrement riche en acides gras polyinsaturés $\omega 3$ à longue chaîne (AGPI $\omega 3$ LC) et en particulier en DHA, notamment au niveau des disques des segments externes des photorécepteurs qui sont en renouvellement lors du cycle visuel permanent. Un déficit en AGPI $\omega 3$ LC de quelques semaines chez l'animal réduit l'amplitude de l'onde b sur ERG et altère la fonction visuelle. Le DHA en modifiant les propriétés biologiques des membranes et leur fluidité permet les changements de conformation de la rhodopsine durant les processus conduisant à la transduction visuelle.

In vitro, les photorécepteurs survivent plus longtemps en présence de DHA que sans. Le DHA réduit considérablement le taux d'apoptose cellulaire des photorécepteurs in vitro par préservation de l'activité mitochondriale. Ce rôle trophique passerait par la capacité des cellules de l'épithélium pigmentaire à produire la neuroprotectine D1 [40], à partir du DHA.

Le DHA joue au niveau rétinien un rôle antioxydant et maintiendrait l'intégrité des membranes lipidiques vis-à-vis des espèces oxygénées radicalaires.

Le DHA exerce un effet antiangiogénique au niveau de la vascularisation rétinienne ce qui pourrait s'opposer à la prolifération des néovaisseaux [41].

Enfin, il augmente l'activité enzymatique de la lipase lysosomiale de l'épithélium pigmentaire permettant d'hydrolyser les lipides et d'éviter leur accumulation au niveau de la membrane de Bruch.

Chez l'animal, l'augmentation de l'apport en DHA augmente le taux de DHA dans les segments externes des photorécepteurs rétinien et au niveau des terminaisons synaptiques [42].

Données épidémiologiques

Des études écologiques ont montré que dans des pays tels que le Japon où la consommation de poisson, source principale de DHA, est élevée il existait une moindre prévalence de la DMLA jusqu'à récemment, avec des formes exsudatives sans drusen; de même en Islande, pays gros consommateur de poisson gras des mers froides, les formes exsudatives avec drusen sont rares et les formes atrophiques sont fréquentes [43–45]. Or la physiopathologie nous indique que les drusen sont la résultante des premières étapes de la maladie, dans lesquelles les lipides sont impliqués.

Plusieurs études épidémiologiques sur des individus [36,46–60], et non plus sur des populations comme dans les études écologiques, ont confirmé le rôle des lipides et en particulier celui des acides gras polyinsaturés (AGPI).

L'analyse des études épidémiologiques est en faveur d'une association défavorable avec l'apport en lipides totaux [49,55,56,60], en acides gras saturés [46], en acides gras mono-insaturés (AGMI) [38,49,53] et avec les acides gras trans [49,59,60].

En ce qui concerne les AGPI, il existe une association défavorable pour les AGPI $\omega 6$ totaux, l'acide linoléique et l'acide arachidonique dans quelques études [49,50,60] et une étude est négative pour l'acide alpha linoléique [55].

Toutes les études qui ont analysé les AGPI $\omega 3$ LC mettent en évidence une association favorable (diminution du risque lorsque l'apport est élevé) [49–52,54–56,58–61]. Le bénéfice observé avec les oméga-3 à longue chaîne est observé pour des apports allant de 0,24 à 0,35 g/j dans la majorité des études à 1,16 g dans l'EDCC Study [49] pour le 5^e quintile ou 1,48 g pour la dernière étude Blue Mountains Eye Study [58] ou l'étude Melbourne [59]. En ce qui concerne l'EPA, il se situe aux alentours de 0,10 g/j et pour le DHA entre 0,13 et 0,41 g/j. Dans la dernière étude AREDS sur la progression, le bénéfice est observé pour les apports d'EPA de 0,06 g de DHA de 0,09 g et EPA plus DHA de 0,16 g/j ce qui correspond à des apports tout à fait compatibles avec les apports conseillés. Trois études [49,50,58] ont montré que le bénéfice lié aux AGPI $\omega 3$ n'était observé que lorsque l'apport en acide linoléique est « bas » ($\leq 11,79$ g/j) ou très bas ($\leq 5,5$ g/j et 6,2 g/j). La majorité des études ont montré une association favorable entre consommation de poisson, de poisson gras (notamment) et DMLA [48–51,54–58,60]. Trois études [49,58,60] ont montré une association inverse entre consommation de poisson et progression de la DMLA lorsque l'apport en acide linoléique est ou bas ($\leq 4,9$ g/j ou $\leq 5,5$ g/j et 6,9 g/j), disparaissant lorsque l'apport est supérieur ou égal à 5,6 g/j ce qui suggère que le poisson ou les AGPI

ω 3LC ne seraient plus protecteurs lorsque l'apport en acide linoléique est élevé.

Deux études ont montré une association favorable avec la consommation de noix [58,60], une autre avec l'huile d'olive [59], ce qui semble contradictoire avec les résultats concernant les AGMI mais suggère un rôle de l'insaponifiable de l'huile d'olive ou l'existence d'un facteur confondant.

Une méta-analyse [61] avec neuf études retenues montre qu'un apport élevé en AGPI ω 3 est associé à une réduction de 30% du risque de MLA tardive (OR = 0,62 IC 0,48–0,82) et que la consommation de poisson au moins deux fois par semaine est associée à la fois à une réduction du risque de MLA précoce (0,76 IC 0,64–0,90) et tardive (0,67 IC 0,53–0,87).

Au total les données épidémiologiques suggèrent un effet favorable d'un apport élevé en AGPI ω 3LC et de poisson, qui pourrait disparaître lorsque l'apport en acide linoléique est élevé. Une étude d'intervention spécifique (NAT₂) est en cours de réalisation [62] mais en l'absence de résultats, il est difficile aujourd'hui d'affirmer définitivement une relation de cause à effet et un rôle protecteur des AGPI ω 3LC [63], bien que la cohérence de l'ensemble des données mécanistiques et épidémiologiques soit en faveur d'une très forte plausibilité de la causalité de ce lien.

Autres facteurs nutritionnels

Plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence une relation inverse entre concentrations plasmatiques en caroténoïdes, vitamine E, vitamine C, pouvoir antioxydant du sérum et survenue d'une DMLA [16,64,65]. L'étude de Rotterdam a montré chez des sujets de plus de 55 ans que des apports élevés en bêta-carotène, vitamines C et E, et zinc étaient associés à une réduction du risque de DMLA [66]. Cependant, ni l'étude de Seddon et al. [18] ni l'étude dans la population de l'étude AREDS [19] n'ont confirmé de relation avec les apports en vitamines A, C et E. Une étude a montré qu'une relation inverse entre âge et apport en Z, tabac et apport en vitamine C, suggérant des interactions avec les facteurs de risque [67].

D'autres arguments sont en faveur du rôle de certains micronutriments. Chez des donneurs porteurs d'une DMLA, les teneurs en zinc et en cuivre de l'épithélium pigmentaire rétinien sont plus basses que chez des sujets exempts de DMLA [68]. Le sélénium pourrait également jouer un rôle, via son rôle comme cofacteur de la glutathion-péroxydase, enzyme capable de réduire les peroxydes lipidiques. Une étude clinique avec une supplémentation en sélénium a montré une amélioration des scores d'acuité visuelle et de vision des contrastes [69]. Un petit essai avec une supplémentation en zinc a objectivé une réduction significative de l'altération de l'acuité visuelle dans le groupe traité [70].

Ces données, associées à celles suggérant que le stress oxydatif et les lésions oxydatives de la rétine pourraient être impliqués dans la pathogénie de la DMLA, ont conduit à la réalisation de plusieurs essais d'interventions avec plusieurs micronutriments ayant a priori un effet antioxydant ou antiradicalaire. L'étude AREDS [71] est la plus importante avec 3557 patients enrôlés. Elle comportait une association de vitamine C (500 mg), vitamine E (400 UI ou 268 mg), bêta-

carotène (15 mg), zinc (80 mg), cuivre (2 mg). Sa conception avait précédé les études relatives à la L et Z et aux oméga 3, d'autant qu'il n'existait pas de complément alimentaire de L et Z à l'époque. Cette étude a montré une diminution de 25% du risque de progression de la maladie à cinq ans dans le groupe recevant à la fois du zinc et des antioxydants à cinq ans, chez les sujets atteints d'un stade 3 (drusen de grande taille ou de taille intermédiaire) et de stade 4 (DMLA avancée au premier œil). Une revue *Cochrane* de 2006 [72] de huit essais d'intervention pertinents confirme le bénéfice des antioxydants, avec un bénéfice essentiellement « tiré » par l'essai AREDS [72]. Une autre méta-analyse menée en 2007, associant huit études prospectives et trois essais d'intervention randomisés, n'avait pas montré de bénéfice [73]. Mais cette méta-analyse n'inclut pas AREDS, et confond dans son analyse études prospectives et études d'intervention...

D'autres données sont en faveur du rôle du stress oxydatif, en particulier le rôle du tabac [74], mais également le rôle de l'index glycémique. On sait en effet qu'un index glycémique élevé génère un stress oxydatif [75]. Quatre études épidémiologiques, dans le sous-groupe Boston de l'étude des infirmières [76], dans l'étude AREDS [76–78] et dans l'étude des Blue Mountains [77], ont montré qu'une alimentation avec un index glycémique bas est associée à une diminution du risque de DMLA ou de la progression de la DMLA [79].

D'autres facteurs nutritionnels ont été étudiés. La consommation modérée d'alcool serait protectrice [80] tandis qu'une consommation élevée (supérieure ou égale à quatre verres par jour) est associée à un risque accru d'atrophie rétinienne [81,82]. Ainsi, les études concernant l'alcool sont une fois de plus contradictoires. La consommation élevée de viande rouge est associée à un risque accru de DMLA [80,83], mais cette association peut être liée à des facteurs confondants associés (style alimentaire) et aucune causalité n'est actuellement envisagée.

Enfin, le rôle de l'obésité semble important via son impact sur l'inflammation bas grade qui semble également un facteur étiopathogénique dans la MLA [84]. L'homocystéinémie, les folates plasmatiques, la vitamine B12 ne seraient pas associés à la MLA [85]. Enfin, certaines données suggèrent que certains phytomicroconstituants (anthocyanes de fruits rouges, resveratrol, epigallocatechines, extraits de Ginko Biloba) pourraient jouer un rôle dans cette affection oculaire [86], mais les données sont encore très insuffisantes.

Discussion

De très nombreux travaux montrent le rôle important de la nutrition et de plusieurs micronutriments ou microconstituants dans la survenue ou la progression de la DMLA mais les niveaux de preuve sont extrêmement différents. Ils sont établis pour les micronutriments « antioxydants » de l'étude AREDS, aux doses indiquées, aux stades pour lesquels des bénéfices ont été établis, même si l'on ne peut individualiser les micronutriments précisément impliqués. En ce qui concerne les caroténoïdes et les AGPI ω 3LC, le niveau de preuve est encore incomplet en l'absence d'étude d'intervention formelle, même s'il existe des données épi-

démiologiques fortes, quelques données cliniques et des arguments mécanistiques. En ce qui concerne les autres facteurs nutritionnels ou alimentaires, le niveau de preuve est encore très faible: on peut seulement parler de pistes ou d'hypothèses.

Les caroténoïdes xanthophylles et les acides gras oméga-3 à longue chaîne sont donc très fortement impliqués. Il manque cependant encore des études d'intervention avec les AGPI ω 3 LC, celles-ci sont en cours. Les études avec la L et Z sont encore insuffisantes bien que le rôle de l'augmentation du pigment maculaire soit établi; il se pose également la question des non-répondeurs.

Une nouvelle étude AREDS est en cours avec un schéma d'étude complexe incluant les caroténoïdes L et Z et les AGPI n - ω 3 LC. L'étude AREDS princeps a confirmé l'intérêt d'une supplémentation en cinq micronutriments à effet antioxydant, mais cette étude ne permet pas d'identifier les micronutriments en cause; par ailleurs, les doses de micronutriments utilisées sont très supérieures aux apports nutritionnels conseillés; depuis cette étude, les effets indésirables du bêta-carotène à forte dose ont été établis et sa présence n'est pas souhaitable. Il manque également de données concernant une supplémentation à dose nutritionnelle chez des sujets à risque de DMLA et/ou chez des sujets ayant un statut nutritionnel déficitaire.

On ignore également le seuil individuel pour lequel des apports insuffisants en L et Z sont défavorables. Dans la population française, les apports moyens de L+Z sont de 0,56 mg/j (2,5^e percentile) à 4,5 mg/j (98,5^e percentile), alors que les études épidémiologiques suggèrent un risque en dessous de 6 mg/j et les études d'intervention un bénéfice au-delà de 10 mg/j: mais les études n'ont pas porté sur des sujets ayant un statut déficitaire ou une diminution du pigment maculaire.

Enfin, il existe vraisemblablement de nombreuses interactions, dont l'interaction synergique AGPI n - ω 3 LC et caroténoïdes [28,38]. À notre connaissance, il n'existe pas d'étude concernant des interactions entre nutrition et génétique, mais cette interaction est vraisemblable dans la mesure où il existe des répondeurs et des faibles répondeurs concernant l'effet des caroténoïdes sur le pigment maculaire. Des facteurs génétiques sont impliqués dans la réponse des sujets aux effets des AGPI n -6 et n -3 sur le plan cardiovasculaire: ils pourraient exister pour la DMLA. Enfin, des interactions probables existent entre nutrition et tabac (l'on sait que le statut nutritionnel et en antioxydants des fumeurs est moins bon); d'ailleurs, dans la Blue Mountains Study, les effets du tabac sont plus importants chez les faibles consommateurs de poisson et les sujets ayant un cholestérol HDL bas [74].

La question se pose enfin de savoir si seuls des compléments alimentaires peuvent permettre d'accéder à des apports nutritionnels satisfaisants pour la nutrition ou si des apports alimentaires peuvent permettre d'y parvenir. L'œuf fonctionnel multienrichi est un bon candidat pour cela dans la mesure où c'est une bonne source de micronutriments candidats et où il peut être facilement enrichi en L et Z et en AGPI n - ω 3 LC [87]. Des études avec des œufs enrichis à partir d'une alimentation à base de microalgues spécifiques sont en cours.

Conclusion

Parallèlement, à la recherche sur les facteurs génétiques de la DMLA, la recherche dans le domaine de la nutrition se poursuit. Les premiers résultats convaincants viennent de l'étude (déjà ancienne) AREDS même si l'on en connaît les limites. D'autres nutriments candidats font l'objet de multiples travaux: c'est le cas notamment des caroténoïdes xanthophylles constitutifs du pigment maculaire et des acides gras oméga-3 à longue chaîne, constituants structurels des photorécepteurs. La prochaine étude AREDS intégrera ces nutriments sur la base de données épidémiologiques et expérimentales significatives. D'autres pistes sont évoquées mais semblent moins bien argumentées.

Dès maintenant, il est licite d'apporter des conseils nutritionnels aux sujets à risque, voire de proposer des compléments alimentaires, étant entendu que ces conseils ne sont pas nocifs, souhaitant que des données complémentaires permettent prochainement d'affiner les recommandations.

Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent appartenir au groupe d'expert en micronutrition oculaire soutenu par le laboratoire Bausch et Lomb.

Références

- [1] Desmettre T, Lecerf JM, Souied EH. Nutrition et dégénérescence maculaire liée à l'âge. *J Fr Ophtalmol* 2004;27:3538–56.
- [2] Desmettre T, Lecerf JM. Nutrition et dégénérescence maculaire liée à l'âge. *Encycl Med Chir Ophtalmol* 2005;21-249-A-25:1–12.
- [3] Khachik F, De Moura FF, Zhao DY, Aebischer CP, Bernstein PS. Transformations of selected carotenoids in plasma, liver, and ocular tissues of humans and in nonprimate animal models. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:3383–92.
- [4] Toyoda Y, Thomson LR, Langner A, Craft NE, Garnett KM, Nichols CR, et al. Effect of dietary zeaxanthin on tissue distribution of zeaxanthin and lutein in quail. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1210–21.
- [5] Curran-Celentano J, Hammond BR, Ciulla TA, Cooper DA, Pratt L, Danis RB. Relation between dietary intake, serum concentrations, and retinal concentrations of lutein and zeaxanthin in adults in a Midwest population. *Am J Clin Nutr* 2001;74:796–802.
- [6] Broekmans WMR, Berendschot TJM, Klopping-Ketelaars IAA, De Vries AJ, Goldbohm A, Tijburg BM, 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.
- [7] 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.
- [8] Hammond BR, Johnson EJ, Russel RM, Krinsky NI, Krinsky NI, Yeum KJ, et al. Dietary modification of human macular pigment density. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:1795–801.
- [9] Schupp C, Olano-Martin E, Gerth C, Morrissey BM, Cross CE, Werner JS. Lutein, zeaxanthin, macular pigment, and visual function in adult cystic fibrosis patients. *Am J Clin Nutr* 2004;79:1045–52.

- [10] Wang W, Connor SL, Johnson EJ, Klein ML, Hugues S, Connor WE. Effect of dietary lutein and zeaxanthin on plasma carotenoids and their transport in lipoproteins in age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2007;85:762–9.
- [11] 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* 2007;71:1555–7.
- [12] Thurmman PA, Schalch W, Aebischer JC, Tenter U, Cohn W. Plasma kinetics of lutein, zeaxanthin, and 3' dehydro-lutein after multiple oral doses of a lutein supplement. *Am J Clin Nutr* 2005;82:88–97.
- [13] Hartmann D, Thurmman PA, Spitzer V, Schalch W, Manner B, Cohn W. Plasma kinetics of zeaxanthin and 3' dehydro-lutein after multiple oral doses of synthetic zeaxanthin. *Am J Clin Nutr* 2004;79:410–7.
- [14] Mares Perlman JA, Fisher A, Klein R. 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.
- [15] Snellen EL, Verbeek AL, Van Den Hoggen GW, Gruysberg JR, Hoyng CB. Neovascular age-related macular degeneration and its relationship to antioxidant intake. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80:368–71.
- [16] Eye Disease Case Study Control Study Group. Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1993;111:104–9.
- [17] Moeller SM, Parekh N, Tinker L, CAREDS Research study group. Associations between intermediate age-related macular degeneration and lutein and zeaxanthin in the carotenoids in age-related eye disease study (CAREDS). Ancillary study of the Women's Health Initiative. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1151–62.
- [18] 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. *JAMA* 1994;272:1413–20.
- [19] AREDS report no. 22. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1225–32.
- [20] Delcourt C, Carriere I, Delage M, Bargerger-Gateau P, Schalch W. Plasma lutein and zeaxanthin and other carotenoids as modifiable risk factors for age-related maculopathy and cataract: the POLA study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2329–35.
- [21] Bone RA, Landrum JT, Mayne ST, Gomez CM, Tibor SE, Twaroska EE. Macular pigment in donor eyes with and without AMD: a case control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:235–40.
- [22] Flood V, Smith W, Wang JJ, Manzi F, Webb K, Mitchell P. Dietary antioxidant intake and incidence of early age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2002;109:2272–8.
- [23] Cho E, Hankinson se, Rosner B, Willett WC, Colditz GA. Prospective study of lutein/zeaxanthin intake and risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1837–43.
- [24] Robman L, Vu H, Hodge A, Tikellis G, Dimitrov P, Mc Carry C. Dietary lutein, zeaxanthin and fats and the progression of age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol* 2007;42:720–6.
- [25] Hammond BR. Possible role of dietary lutein and zeaxanthin in visual development. *Nutr Rev* 2008;66:695–702.
- [26] Khachik F, Bernstein PS, Garland DL. Identification of lutein and zeaxanthin oxidation products in human and monkey retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:1802–11.
- [27] Thomson LR, Toyoda Y, Langner A, Delori FC, Garnett KM, Craft N, et al. Elevated retinal zeaxanthin and prevention of high-induced photoreceptor cell death in quail. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:3538–49.
- [28] Chucuir AJ, Rotstein NP, Sangiovanni JP, During A, Chew EY, Politi LE. Lutein and zeaxanthin protect photoreceptors from apoptosis induced by oxidative stress: relation with docosahexaenoic acid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:5168–77.
- [29] Falsini B, Piccardi M, Iarossi G, Fadda A, Merendinno, Valentini P. Influence of short-term antioxidant supplementation on macular function in age-related maculopathy: pilot study including electrophysiologic assessment. *Ophthalmology* 2003;110:51–60.
- [30] Richer S, Stiles W, Statkute L, Pulido J, Frankowski J, Rudy D, et al. Double-masked, placebo controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). *Optometry* 2004;75:216–30.
- [31] Parisi V, Tedeschi M, Gallinaro G, Varano M, Saviano S, Piermarocchi S. Carotenoids and antioxidants in age-related maculopathy Italian study: multifocal electro retinogram modifications after 1 year. *Ophthalmology* 2008;115:324–33.
- [32] Olmedilla B, Granado F, Blanco I, Vaquero M, Cajigal C. Lutein in patients with cataracts and age-related macular degeneration: a long-term supplementation study. *J Sci Food Agric* 2001;81:904–9.
- [33] Massacesi KR, Faletta R, Gerosa F. The effect of the oral supplementation of macular carotenoids (lutein and zeaxanthin) of the prevention of age-related macular degeneration: a 18-month of follow-up study. *Ass Res Vis Ophthalmol* 2001;42:234.
- [34] Bartlett HE, Eperjesi F. Effect of lutein and antioxidant dietary supplementation on contrast sensitivity in age-related macular disease: a randomized-controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:1121–7.
- [35] Neelam K, Hogg RE, Stevenson MR, Johnston E, Anderson R, Beatty S, et al. Carotenoids and co-antioxidants in age-related maculopathy: design and methods. *Ophthalmol Epidemiol* 2008;15:389–401.
- [36] Sangiovanni JP, Agron E, Clemons TE, Chew EY. ω -3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake inversely associated with 12-year progression to advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2009;127:110–2.
- [37] 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.
- [38] 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;87:1521–9.
- [39] Souied EH, Benlian P, Amouyel P, Feingol DJ, Lagarde JP, Munnch A, et al. The e4 of the apolipoprotein E gene as a potential protective factor of exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1998;125:353–9.
- [40] Bazan NG. Homeostatic regulation of photoreceptor cell integrity: significance of the potent mediator neuroprotectin D1 biosynthesized from docosahexaenoic acid. *Invest Ophthalmol Vis Sc* 2007;48:4866–81.
- [41] Jeffrey BG, Weisinger HS, Neuringer M, Mitchell DC. The role of docosahexaenoic acid in retinol function. *Lipids* 2001;36:859–71.
- [42] Connor KM, Sangiovanni JP, Lofqvist C, Aderman CM, Chen J, Higuchi A, et al. Increased dietary intake of ω -3 polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med* 2007;13:868–73.
- [43] Jonasson F, Thordarson K. Prevalence of ocular disease and blindness in a rural area in the eastern region of Iceland during 1980 through 1984. *Acta Ophthalmol* 1987;182:540–3.
- [44] Jonasson F, Arnarsson A, Peto T, Sasaki H, Sasaki K, Bird AC. The prevalence of age-related maculopathy in Iceland:

- the Reykjavik eye study. *Arch Ophthalmol* 2003;121:379–85.
- [45] Jonasson F, Arnarsson A, Peto T, Sasaki H, Sasaki K, Bird AC. Five-year incidence of age-related maculopathy in the Reykjavik eye study. *Ophthalmology* 2005;112:132–8.
- [46] Mares-Perlman JA, Brady WE, Klein R, Vandenlangenberg GM, Klein BEK, Palta M. Dietary fat and age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1995;113:743–8.
- [47] Heuberger RA, Mares-Perlman JA, Klein R, Klein BEK, Millen AE, Palta M. Relationship of dietary fat to age-related maculopathy in the third national health and nutrition examination survey. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1833–8.
- [48] Delcourt C, Carriere I, Cristol JP, Lacroux A, Gerber M, et al. the POLANUT Study group. Dietary fat and the risk of age-related maculopathy: the POLANUT study. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:1341–4.
- [49] 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.
- [50] Seddon JM, George S, Rosner B. Cigarette smoking, fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and associations with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2006;124:995–1001.
- [51] Age-related eye disease study research group. The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control study. *Arch Ophthalmol* 2007;125:671–9.
- [52] Querques G, Benlian P, Chanu B, Portal C, Coscas G, Soubrane G, et al. Nutritional AMD treatment phase I (NAT-1): feasibility of oral DHA supplementation in age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol* 2008;18:1–7.
- [53] Smith W, Mitchell P, Leeder SR. Dietary fat and fish intake and age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2000;118:401–4.
- [54] Augood C, Chakravarthy U, Young I, Vaque J, Dejong PTVM, Bentham G, et al. Oily fish consumption, dietary docosahexaenoic acid and eicopentaenoic acid intakes and associations with neovascular age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2008;88:398–406.
- [55] Cho E, Hung S, Willette 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.
- [56] Chua B, Flood V, Rochtchina E, Wang JJ, Smith W, Mitchell P. Dietary fatty acids and the 5-year incidence of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2006;124:981–6.
- [57] Arnarsson A, Sverrisson T, Stefansson E, Sigurdson H, Sasaki K, Jonasson F. Risk factors for five-year incident age-related macular degeneration: the Reykjavik eye study. *Am J Ophthalmol* 2006;142:419–28.
- [58] Tan JSL, Wang FF, Flood V, Mitchell P. Dietary fatty acids and the 10-year incidence of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2009;127:656–65.
- [59] Chong EWT, Robman LD, Simpson JA, Hodge AM, Aung KZ, Dolphin TK. Fat consumption and its association with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2009;127:674–80.
- [60] Seddon JM, Cote J, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration. Association with dietary fat, trans-unsaturated fat, nuts, and fish intake. *Arch Ophthalmol* 2003;11:1728–37.
- [61] Chong EWT, Kreis AJ, Wong TY, Simpson JA, Guymer RH. Dietary ω -3 fatty acid and fish intake in the primary prevention of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2008;126:826–33.
- [62] Souied EH. NAT2 report lipid profile. High HDL and low PUFAS level in exudative AMD patients. ARVO Summer Eye Research Conference. July 9–12, 2006, Fort Myers Florida.
- [63] Hodge WG, Schachter HM, Barnes D, Pan Y, Lowcock EC, Zhang L, et al. Efficacy of ω -3 fatty acids in preventing age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:1165–73.
- [64] West S, Vitale S, Hallfrish J. Are antioxidants or supplements protective for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1994;112:222–7.
- [65] Hyman L, He Q, Grimson R. Risk factors for age-related maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:801.
- [66] Van Leeuwen R, Boet Khoorn S, Vingerling JR. Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *JAMA* 2005;294:3101–7.
- [67] O'Connell E, Nolan JM, Stack J, Greeberg D, Kyle J, Maddock L, et al. Diet and risk factors for age-related maculopathy. *Am J Clin Nutr* 2008;87:712–22.
- [68] Erie J, Good J, Butz J, Pulido J. Reduced zinc and copper in the retinal pigment epithelium and choroids in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2009;147:276–82.
- [69] Benchaboune M, Ble N, Faure P, Koenig-Supiot, Magnette T, Malvy D. Impact d'une dose thérapeutique de sélénium au cours de la DMLA: intérêts fonctionnel et biologique. *Réflexions Ophthalmologiques* 2003;67:1–8.
- [70] Newsome MA, Swartz M, Leone NC, Elston RC, Miller F. Oral zinc in macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1988;106:192–8.
- [71] The age-related eye disease study research group. A randomized placebo-controlled, clinical trial of high dose supplementation with vitamins C and E, betacarotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss. AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417–36.
- [72] Evans JR. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2. CD 000254.
- [73] Chong EWT, Wong TY, Kreis AJ, Simpson TA, Guymer R. Dietary antioxidants and primary prevention of age-related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;335:755.
- [74] Tan JSL, Mitchell P, Kifley A, Flood V, Smith W, Wang JJ. Smoking and the long-term incidence of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1089–95.
- [75] Hu Y, Block G, Norkus EP, Morrow JD, Dietrich M, Hudes M. Relations of glycemic index and glycemic load with plasma oxidative stress markers. *Am J Clin Nutr* 2006;84:70–6.
- [76] Chiu CJ, Hubbard LD, Armstrong J, Rogers G, Jacques PF, Chylak LT, et al. Dietary glycemic index and carbohydrate in relation to early age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2006;83:880–6.
- [77] Chiu CJ, Milton RC, Klein R, Gensler G, Taylor A. Dietary carbohydrate and the progression of age-related macular degeneration: a prospective study from the age-related eye disease study. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1210–8.
- [78] Chiu CJ, Milton RC, Gensler G, Taylor A. Association between dietary glycemic index and age-related macular degeneration in nondiabetic participants in the age-related eye disease study. *Am J Clin Nutr* 2007;86:180–8.
- [79] Kaushik S, Wang JJ, Flood V, Tan JSL, Barclay AW, Wong TY, et al. Dietary glycemic index and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1104–10.
- [80] Arivarson A, Sverrisson T, Stefansson F. Risk factors for five-year incident age-related macular degeneration the Reykjavik eye study. *Am J Ophthalmol* 2006;142:419–28.
- [81] Knudtson MD, Klein R, Klein BEK. Alcohol consumption and the 15-year cumulative incidence of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:1026–9.
- [82] Chong EWT. Alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol* 2008;145:707–15.
- [83] Chong EWT. Red meat and chicken consumption and its association with age-related macular degeneration. *Am J Epidemiol* 2009;169:867–76.
- [84] Johnson EJ. Obesity, lutein metabolism, and age-related macular degeneration: a web of connections. *Nutr Rev* 2005;63:9–15.

- [85] Heuberger RA, Fisher AI, Jacques PF, Klein R, Klein BEK, Palta M, et al. Relation of blood homocysteine and its nutritional determinants to age-related maculopathy in the third national health and nutrition examination survey. *Am J Clin Nutr* 2002;76:897–902.
- [86] Rhone M, Basu A. Phytochemicals and age-related eye diseases. *Nutr Rev* 2008;66:465–72.
- [87] Lecerf JM. L'enrichissement alimentaire: l'exemple de l'œuf. *Med Mal Metab* 2008;2:368–72.