

PIGMENT MACULAIRE ET DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE

IMPLICATIONS CLINIQUES

HADDAD W.M.^{1,2}, SOUIED E.¹,
COSCAS G.¹, SOUBRANE G.¹

RÉSUMÉ

L'impact potentiel du pigment maculaire (PM) sur la survenue de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) constitue actuellement un axe principal de recherche. En effet, le rôle du stress oxydant dans la DMLA a été récemment confirmé par les résultats de l'étude AREDS (Age-Related Eye Disease Study). Or, le PM présente des propriétés anti-oxydantes, grâce à ses 2 composants majeurs, la lutéine et la zéaxanthine (des hydroxy-caroténoïdes). En outre, un faisceau d'arguments reposant sur des données à la fois épidémiologiques, expérimentales et cliniques, oriente vers un rôle protecteur possible du PM vis-à-vis du développement de la DMLA. Par ailleurs, il semble possible d'obtenir une augmentation de la densité du PM par un apport supplémentaire de lutéine et/ou de zéaxanthine. L'hypothèse d'une diminution du risque de développement de DMLA grâce à un complément de caroténoïdes peut donc être envisagée. Toutefois, une analyse plus détaillée des données existantes suggère que de nombreux points restent à établir avant de valider éventuellement cette hypothèse. Seules des études cliniques randomisées pourront trancher la question et préciser les modalités éventuelles d'utilisation des caroténoïdes en pratique clinique.

ABSTRACT

The potential impact of macular pigment on the development of age-related macular degeneration (AMD) is currently a major research avenue. The role of oxi-

dativ damage in the pathogenesis of AMD has been recently confirmed by the results of a large randomized clinical trial, the AREDS (Age-Related Eye Disease Study). This study has established that high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc might prevent AMD progression and visual acuity loss in a large but determined subset of patients. Macular pigment components (mainly lutein and zeaxanthin) are highly resistant to free radicals. Moreover, extensive data from clinical, epidemiological and experimental studies suggest that lutein and zeaxanthin might protect against the development of AMD. Furthermore, an additional intake of lutein and/or zeaxanthin seems to induce an increase of the density of the macular pigment. However, a careful review of the available data suggest that only future randomized clinical trials will allow to determine the exact role of lutein and zeaxanthin in the prevention of AMD.

MOTS-CLÉS

Pigment maculaire, Lutéine, Zéaxanthine,
Dégénérescence Maculaire
Liée à l'Âge,

KEY WORDS

Macular Pigment, Lutein, Zeaxanthin,
Age-related Macular Degeneration

.....

1 Service Universitaire d'Ophtalmologie de Créteil,
Université Paris XII Val-De-Marne

2 Centre Médico-Chirurgical d'Ophtalmologie,
Polyclinique de la Baie, Villedieu-Les-Poêles

INTRODUCTION

Le pigment maculaire (PM) a été identifié dès 1782. C'est son aspect en "tâche jaune" ou "macula lutea" qui expliquerait l'origine du mot macula. Le rôle de ce PM dans l'absorption de la lumière bleue et la protection contre les rayons ultraviolets d'une part, et la réduction des aberrations chromatiques d'autre part, est connu depuis 1866. Cependant, sa constitution biochimique exacte (hydroxy-caroténoïdes, essentiellement la lutéine et la zéaxanthine) et sa distribution spatiale précise ne sont connus que depuis les années 1985 (11). On sait aujourd'hui qu'il exerce également une action anti-oxydante majeure au niveau rétinien (39).

Ces données posent la question du rôle du PM dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). En effet, certains des principaux facteurs de risque établis pour la DMLA, à savoir l'âge, le tabagisme et la race blanche, sont directement associés au stress oxydant. D'autres facteurs de risque potentiels également associés au stress oxydant, comme l'exposition à la lumière, restent pour l'instant discutés. L'intervention du stress oxydant dans la DMLA a reçu une confirmation éclatante avec les résultats de l'étude AREDS (Age-Related Eye Disease Study) qui a démontré qu'une forte dose de vitamines anti-oxydantes (500 mg de vitamine C, 268 mg de vitamine E et 15 mg de β carotène) et de zinc (80 mg associés à 2 mg de cuivre) pouvait ralentir la progression de la DMLA chez de nombreux patients répondant à des critères précis (1). Ce résultat pose naturellement la question d'un rôle protecteur éventuel du pigment maculaire vues ses propriétés antioxydantes. En fait, un faisceau d'arguments cliniques, épidémiologiques et expérimentaux plaide aujourd'hui en faveur d'une intervention du PM dans la DMLA.

Dans cet exposé, nous rappellerons d'abord les principales propriétés du PM et nous tenterons ensuite de présenter les données actuelles sur le lien entre DMLA et PM ainsi que leurs implications cliniques.

RAPPEL DES PROPRIÉTÉS DU PIGMENT MACULAIRE

Le pigment maculaire (PM) est d'origine purement alimentaire. En effet, ses principaux constituants, la lutéine (L) et la zéaxanthine (Z), sont des caroténoïdes xanthophylles qui ne peuvent être synthétisés de novo par l'organisme. L et Z sont des isomères du carotène mais ne sont pas des précurseurs de la vitamine A. Le PM siège surtout dans les axones des photorécepteurs de la fovéola et dans la couche plexiforme interne de la zone adjacente (56). La concentration du PM est maximale au niveau des 100 μ centraux et diminue progressivement vers la périphérie rétinienne, suivant la densité des photorécepteurs (11). Par ailleurs, la Z prédomine au niveau fovéolaire tandis que la L est majoritaire en périphérie rétinienne (8). Il est remarquable que, sur une quarantaine de caroténoïdes présents dans le régime alimentaire, seules la L et la Z se déposent au niveau des tissus oculaires. Cette accumulation préférentielle se ferait grâce à des protéines spécifiques, les "xanthophyll binding proteins" ou XBP. La densité du pigment xanthophylle peut toutefois varier de manière très importante (jusqu'à 6 à 8 fois) selon les individus, alors qu'elle reste comparable entre les 2 yeux d'un même individu (35).

De nombreux paramètres semblent intervenir dans la détermination de la densité du PM. Cette densité semble liée en partie au taux sérique de lutéine et de zéaxanthine (7,12), mais le terrain génétique semble intervenir aussi, la part de l'hérédité dans la détermination de la densité du PM étant estimée entre 0,67 et 0,85 (selon la technique de mesure) par une étude récente chez les jumeaux (44).

Le PM joue un rôle protecteur, à la fois physique et chimique, de la macula. La protection physique, connue depuis le XIX^{ème} siècle, consiste en une filtration des radiations lumineuses les plus énergétiques (et donc potentiellement les plus dangereuses). Ceci amène certains à qualifier le PM de "verre solaire naturel". Le spectre d'absorption du PM s'étend de 400 à 550 nm avec un pic à 460nm (lumière bleue). La filtration de ces courtes longueurs d'onde du spectre lumineux a aussi un

rôle démontré dans l'optimisation de l'acuité visuelle fovéale (49,50). La protection chimique, mise en évidence dans les années 1990, est liée à l'activité anti-oxydante du PM (39). Des produits de dégradation de la L et de la Z ont été identifiés au niveau rétinien. Cette activité serait liée en partie à la présence de nombreuses doubles liaisons et de radicaux hydroxyles au sein de la L et de la Z.

Les principales sources alimentaires de L et Z sont les légumes à feuilles vertes comme le chou frisé, les épinards, le brocoli, le cresson mais aussi le maïs et les œufs (57).

Il n'existe pas pour l'instant de technique de mesure de la densité du PM à la fois simple, fiable, reproductible et peu coûteuse pour une utilisation en pratique clinique courante. Cependant, ce domaine fait actuellement l'objet de recherches intensives. Les techniques actuelles comprennent des méthodes psychophysiques (photométrie flicker notamment) et des méthodes physiques (réflectométrie, spectrométrie Raman, photométrie en fluorescence...) (5,20,61). Quant à la technique de référence, à savoir la chromatographie liquide à haute performance, elle ne peut être réalisée que sur des yeux énucléés.

LIENS ENTRE PIGMENT MACULAIRE ET DMLA

A) DONNÉES CLINIQUES

Il est frappant de constater que le centre fovéolaire, siège de la plus forte densité de PM, est souvent épargné jusqu'aux stades les plus tardifs de la DMLA. Ceci est particulièrement évident pour la DMLA atrophique qui présente initialement un aspect typique en fer à cheval entourant ensuite progressivement la fovéola (52) mais semble s'appliquer aussi à la DMLA exsudative où les néovaisseaux choroïdiens semblent souvent apparaître en position extrafovéolaire et s'étendre ensuite vers la fovéola (25,26). Cette notion est également valable pour d'autres maculopathies comme la maladie de Stargardt, la dystrophie des cônes, la rétinopathie liée à la prise prolongée d'anti-paludéens de synthèse, responsables de l'aspect caractéristique de maculopathie en œil de bœuf. Cette épargne relative semble corrélée à la plus

forte densité du PM au niveau de la fovéola (59). Par ailleurs, une diminution focale de la densité centrale de lipofuscine (produit de la dégradation incomplète des articles externes des photorécepteurs) au niveau de la zone de plus forte densité du PM a été décrite (60). Signalons enfin qu'un effet protecteur du PM contre la phototoxicité liée au microscope opératoire a été rapporté (37).

B) DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Dès 1992, la Eye Disease Case Control Study rapporte que le taux sérique de caroténoïdes (comprenant non seulement la lutéine et la zéaxanthine mais aussi les α et β carotènes, la cryptoxanthine et le lycopène) est inversement corrélé au risque de DMLA. Les résultats supplémentaires de cette étude montrent qu'une alimentation plus riche en caroténoïdes est associée à un risque plus faible (jusqu'à 43%) de DMLA (54). Cependant, ces résultats ne sont pas confirmés par l'ensemble des études épidémiologiques. Par exemple, 3 études n'ont pas retrouvé de lien entre le taux sérique de lutéine et de zéaxanthine et le développement de DMLA (13,18,46) tandis qu'une quatrième étude ne permet pas de trancher (24). Une explication possible pour ces résultats apparemment discordants serait que ce lien est modulé par d'autres facteurs comme l'âge et la race (47). Signalons que des données récentes de l'étude AREDS non encore publiées (Age-Related Eye Disease Study Research Group, communication au congrès 2005 de l'ARVO) confirment la diminution du risque de développement de DMLA en cas de taux sérique élevés de lutéine et de zéaxanthine (risque relatif diminué pour le quintile le plus élevé à 0,63 pour la DMLA exsudative et 0,45 pour la DMLA atrophique). Par ailleurs, certains facteurs de risque démontrés ou suspectés pour la DMLA semblent associés à une baisse de la densité du PM. Ainsi, le tabagisme, facteur de risque établi pour la DMLA (15,19,55), entraînerait aussi une baisse de la densité du PM (34). De même, il existerait une baisse de la densité du PM dans le deuxième œil de patients ayant développé une DMLA au premier œil (2). Un iris clair, associé selon quelques études à la DMLA (14,23,36), serait aussi responsable d'une diminution de la densité du PM (29). D'autres facteurs de ris-

que discutés de DMLA comme la cataracte (14,41), le sexe féminin (40), et l'obésité (53) seraient également associés à une baisse de la densité du PM (respectivement 32, 28 et 38, 27). Par contre, cette densité ne paraît pas diminuer avec l'âge selon les données les plus récentes (3,16).

C) DONNÉES EXPÉRIMENTALES

Alors que les études actuelles tentent d'analyser les effets d'une ingestion accrue de L et Z, il est intéressant de rappeler que ce sont les effets d'un régime dépourvu de caroténoïdes qui ont initialement interpellé les chercheurs (45). Un tel régime entraîne ainsi chez le singe macaque la disparition de la pigmentation jaune de la macula mais aussi l'apparition d'altérations de l'épithélium pigmentaire avec des lésions évoquant des drusen.

Les données histochimiques basées sur la mesure de la densité du PM par chromatographie liquide à haute performance dans la rétine post-mortem fournissent aussi un argument en faveur d'un lien entre PM et DMLA (10,43). En effet, la concentration du PM est diminuée dans les yeux atteints de DMLA. Cette baisse est compatible avec un modèle statistique qui associerait un risque inverse de DMLA avec les taux de L et Z dans la rétine et non avec un modèle qui attribuerait la baisse de L et Z aux lésions entraînées par la DMLA.

Une autre observation intéressante est représentée par la relation entre sensibilité photopique pour les courtes longueurs d'ondes (bleue et verte) et densité du PM (31). Des études plus anciennes avaient établi que cette sensibilité était altérée dès les stades précoces de la DMLA (21,22). Signalons enfin que la densité du PM serait aussi inversement liée au taux d'apoptose photo-induite des photorécepteurs chez la caille (58).

CONSÉQUENCES CLINIQUES POTENTIELLES

Devant ce faisceau convergent d'indices cliniques, épidémiologiques et expérimentaux en faveur d'un rôle du PM dans la DMLA, plusieurs équipes ont cherché dès le milieu des années

1990 (30,43) à évaluer la possibilité d'obtenir une augmentation de la densité du PM par un apport complémentaire de L et Z. Les résultats actuellement disponibles suggèrent qu'une augmentation de la densité du PM pourrait être obtenue dans la majorité des cas (4,9,30,43,48). Typiquement, le résultat observé chez les sujets sains est d'abord une augmentation rapide (parfois massive, avec une multiplication jusqu'à 10 fois) du taux sérique des caroténoïdes administrés et ensuite une augmentation plus lente (et plus modérée, entre 4 et 39%) de la densité optique du PM. Cependant, l'effet sur la densité du PM reste très variable voire même totalement nul chez certains sujets dits "non-répondeurs" (30). Par contre, lorsqu'une augmentation de la densité du PM semble obtenue, elle semble persister plusieurs semaines après l'arrêt de la prise de L et de Z. La dose de L la plus souvent utilisée en supplément est 6 mg/jour. Elle provient des données des études épidémiologiques ayant évalué l'apport alimentaire en caroténoïdes dans la population générale (54). Néanmoins, des doses plus élevées ont été utilisées (souvent 20 mg, voire jusqu'à 40 mg/jour pendant 2 mois) sans qu'aucune toxicité particulière n'ait été rapportée (17). La dose idéale de L et/ou Z à administrer reste à déterminer.

Chez les patients présentant une DMLA, plusieurs études sont actuellement disponibles (6,42,51), la plus grande série étant celle de l'étude LAST (Lutein Antioxydant Supplementation Trial) avec 90 patients suivis pendant 12 mois (51). Cette étude prospective et randomisée suggère qu'une augmentation de la densité du PM est réalisable en cas de DMLA atrophique après traitement par 10 mg/jour de L, combinée ou non à un cocktail antioxydant. Ce résultat pourrait s'accompagner d'une amélioration de plusieurs paramètres de la fonction visuelle (notamment l'acuité, la sensibilité aux contrastes et la récupération après éblouissement). Ces conclusions sont cependant limitées par l'absence de définition précise des stades de DMLA atrophique étudiés, l'absence d'imagerie rétinienne pour documenter l'évolution anatomique, le nombre relativement limité de patients et leur prépondérance masculine (96%) et enfin un suivi limité à 12 mois. Ces limitations expliquent la nécessité d'autres études pour préciser le rôle de la L, isolée ou

en association à d'autres antioxydants dans le traitement de la DMLA. Une étude randomisée sur une grande échelle (4000 patients) est actuellement en projet aux Etats-Unis pour répondre à cette question mais ses résultats éventuels ne seront pas connus avant une dizaine d'années.

CONCLUSION

Le rôle protecteur et bénéfique du pigment maculaire (PM) sur la fonction visuelle semble aujourd'hui bien établi. De très nombreuses données suggèrent que ce rôle protecteur pourrait s'exercer aussi contre le développement et la progression de la DMLA. Or, l'enjeu est de taille car la DMLA est la première cause de cécité légale dans les pays occidentaux. Dans ce contexte, l'intérêt d'un complément de caroténoïdes (notamment de lutéine et de zéaxanthine) à but thérapeutique ou préventif dans la DMLA n'est pas encore démontré. Par ailleurs, l'analyse de l'effet d'un tel complément sur la densité du PM est rendue très difficile par la multitude des paramètres qui semblent intervenir mais aussi par l'absence de techniques simples, fiables et reproductibles pour la mesure de cette densité en pratique clinique courante.

Pour apprécier de manière satisfaisante le rôle des caroténoïdes dans la pathogénie et la prévention de la DMLA, un suivi longitudinal d'une large série de patients dans le cadre d'une étude prospective et randomisée, prenant en compte la densité du PM, mais aussi les autres facteurs de risque démontrés pour le développement de DMLA, semble indispensable. En attendant, un régime alimentaire riche en sources de lutéine et zéaxanthine peut déjà être proposé aux patients présentant des signes de DMLA, notamment dans la forme atrophique où les options thérapeutiques restent extrêmement limitées.

REFERENCES

- (1) 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 macular degeneration and vision loss: AREDS report no.8. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1417-36.
- (2) BEATTY S., MURRAY I.J., HENSON D.B., CARDEN D., KOH H., BOULTON M.E. – Macular pigment and risk for age-related macular degeneration in subjects from a Northern European population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:439-46
- (3) BERENDSCHOT T.T., VAN NORREN D. – On the age dependency of the macular pigment optical density. *Exp Eye Res.* 2005; 81: 602-9.
- (4) BERENDSCHOT T.T., GOLDBOHN R.A., KLOPPING W.A., VAN DE KRAATS J., VAN NOREL J., VAN NORREN D. – Influence of Lutein Supplementation on Macular Pigment, Assessed with Two Objective Techniques. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:3322-3326.
- (5) BERNSTEIN P.S., YOSHIDA M.D., KATZ N.B., MCCLANE R.W., GELLERMANN W. – Raman detection of macular carotenoid pigments in intact human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998, 39:2003-11.
- (6) BERNSTEIN P.S., ZHAO D.Y., WINTCH S.W., ERMAKOV I.V., MCCLANE R.W., GELLERMANN W. – Resonance Raman measurement of macular carotenoids in normal subjects and in age-related macular degeneration patients. *Ophthalmology.* 2002; 109:1780-7.
- (7) BONE R.A., LANDRUM J.T., DIXON Z., CHEN Y., LLERENA C.M. – Lutein and zeaxanthin in the eyes, serum and diet of human subjects. *Exp Eye Res* 2000, 71:239-245.
- (8) BONE R.A., LANDRUM J.T., FERNANDEZ L., TARSIS S.L. – Analysis of the macular pigment by HPLC: retinal distribution and age study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988, 29:843-849.
- (9) BONE R.A., LANDRUM J.T., GUERRA L.H., RUIZ C.A. – Lutein and zeaxanthin dietary supplements raise macular pigment density and serum concentrations of these carotenoids in humans. *J Nutr.* 2003; 133:992-8.
- (10) BONE R.A., LANDRUM J.T., MAYNE S.T., GOMEZ C.M., TIBOR S.E., TWAROSKA E.E. – Macular pigment in donor eyes with and without AMD: a case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42:235-40.
- (11) BONE R.A., LANDRUM J.T., TARSIS S.L. – Preliminary identification of the human macular pigment. *Vision Res* 1985, 25:1531-1535.

- (12) BURKE J.D., CURRAN-CELENTANO J., WENZEL A.J. – Diet and serum carotenoid concentrations affect macular pigment optical density in adults 45 years and older. *J Nutr.* 2005;135:1208-14.
- (13) CARDINAULT N., ABALAIN J.H., SAIRAFI B., COUDRAY C., GROLIER P., RAMBEAU M., CARRE J.L., MAZUR A., ROCK E. – Lycopene but not lutein nor zeaxanthin decreases in serum and lipoproteins in age-related macular degeneration patients. *Clin Chim Acta* 2005; 357:34-42.
- (14) CHAINE G., HULLO A., SAHEL J., et al. – Case-control study of the risk factors for age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:996-1002.
- (15) CHRISTEN W.G., GLYNN R.J., MANSON J.E., AJANI U.A., BURING J.E. – A prospective study of cigarettes'smoking and risk of age-related macular degeneration in men. *JAMA* 1996; 276:1147-51.
- (16) CIULLA T.A., HAMMOND B.R. Jr. – Macular pigment density and aging, assessed in the normal elderly and those with cataracts and age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2004; 138:582-7.
- (17) DAGNELIE G., ZORGE I.S., MCDONALD T.M. – Lutein improves visual function in some patients with retinal degeneration: a pilot study via the Internet. *Optometry.* 2000; 71:147-64.
- (18) DASCH B., FUHS A., SCHMIDT J., BEHRENS T., MEISTER A., WELLMANN J., FOBKER M., PAULEIKHOFF D., HENSE H.W. – Serum levels of macular carotenoids in relation to age-related maculopathy: the Muenster Aging and Retina Study (MARS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005; 243:1028-35.
- (19) DELCOURT C., DIAZ J.L., PONTON-SANCHEZ A., PAPOZ L. – Smoking and age-related macular degeneration. The POLA Study. *Arch Ophthalmol* 1998; 116:1031-5.
- (20) DELORI F.C., GOGER D.G., HAMMOND B.R., SNODDERLY D.M., BURNS S.A. – Macular pigment density measured by autofluorescence spectrometry: comparison with reflectometry and heterochromatic flicker photometry. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis.* 2001;18:1212-1230.
- (21) EISNER A., FLEMING S.A., KLEIN M.L., MAULDIN W.M. – Sensitivities in older eyes with good acuity: eyes whose fellow eye has exudative AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1987;28:1832-7.
- (22) EISNER A., KLEIN M.L., ZILIS J.D., WATKINS M.D. – Visual function and the subsequent development of exudative age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992; 33:3091-102.
- (23) EYE DISEASE CASE-CONTROL STUDY GROUP. – Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992; 110:1701-8.
- (24) GALE C.R., HALL N.F., PHIIPS D.I., MARTYN C.N. – Lutein and zeaxanthin status and risk of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44:2461-5.
- (25) GREY R.B., BIRD A.C., CHISHOLM I.H. – Senile disciform macular degeneration. Features indicating suitability for photocoagulation. *Br J Ophthalmol,* 1979; 63: 85-9.
- (26) HADDAD W., COSCAS G., SOUBRANE G. – Eligibility for treatment and angiographic features at the early stage of exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2002;86:663-9.
- (27) HAMMOND B.R. Jr, CIULLA T.A., SNODDERLY D.M. – Macular pigment density is reduced in obese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:47-50.
- (28) HAMMOND B.R. Jr, CURRAN-CELENTANO J., JUDD S., FULD K., KRINSKY N.I., WOOTEN B.R., SNODDERLY D.M. – Sex differences in macular pigment optical density: relation to plasma carotenoid concentrations and dietary patterns. *Vision Res.* 1996; 36:2001-12.
- (29) HAMMOND B.R. Jr, FULD K., SNODDERLY D.M. – Iris color and macular pigment optical density. *Exp Eye Res.* 1996; 62:293-7.
- (30) HAMMOND B.R. Jr, JOHNSON E.J., RUSSELL R.M., KRINSKY N.I., YEUM K.J., EDWARDS R.B., SNODDERLY D.M. – Dietary modification of human macular pigment density. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997; 38:1795-801.
- (31) HAMMOND B.R. Jr, WOOTEN B.R., N.I., SNODDERLY D.M. – Preservation of visual sensitivity of older subjects. Association with macular pigment density. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998; 39:397-404.
- (32) HAMMOND B.R. Jr, WOOTEN B.R., SNODDERLY D.M. – Density of the human crystalline lens is related to the macular pigment carotenoids, lutein and zeaxanthin. *Optom Vis Sci.* 1997; 74:499-504.
- (33) HAMMOND B.R. Jr, WOOTEN B.R., SNODDERLY D.M. – Individual variations in the spatial profile of human macular pigment. *J Opt Soc Am A.* 1997, 14:1187-1196.
- (34) HAMMOND B.R., Jr, WOOTEN B.R., SNODDERLY D.M. – Cigarette smoking and retinal carotenoids: implications for age-related macular degeneration. *Vision Res.* 1996; 36:3003-9.

- (35) HANDELMAN G.J., DRATZ E.A., REAY C.C., VAN KUIJK J.G. – Carotenoids in the human macula and whole retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988; 29:850-5.
- (36) HYMAN L.G., LILIENFELD A.M., FERRIS F.L. 3RD, FINE S.L. – Senile macular degeneration: a case-control study. *Am J Epidemiol.* 1983; 118:213-27.
- (37) JAFFE G.J., WOOD I.S. – Retinal phototoxicity from the operating microscope: a protective effect by the fovea. *Arch Ophthalmol.* 1988; 106:445-6.
- (38) JOHNSON E.J., HAMMOND B.R., YEUM K.J., QIN J., WANG X.D., CASTANEDA C., SNODDERLY D.M., RUSSELL R.M. – Relation among serum and tissue concentrations of lutein and zeaxanthin and macular pigment density. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71:1555-62.
- (39) KHACHIK F., BERNSTEIN P.S., GARLAND D.L. – Identification of lutein and zeaxanthin oxidation products in human and monkey retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997, 38:1802-1811.
- (40) KLEIN R., KLEIN B.E., JENSEN S.C., MEUER S.M. – The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 1997; 104:7-21.
- (41) KLEIN R., KLEIN B.E., WONG T.Y., TOMACY S.C., – Cruisckshanks KJ. The association of cataract and cataract surgery with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam eye study. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120:1551-8.
- (42) KOH H.H., MURRAY I.J., NOLAN D., CARDEN D., FEATHER J., BEATTY S. – Plasma and macular responses to lutein supplement in subjects with and without age-related maculopathy: a pilot study. *Exp Eye Res.* 2004; 79:21-7.
- (43) LANDRUM J.T., BONE R.A., JOA H., KILBURN M.D., MOORE L.L., SPRAGUE K.E. – A one year study of the macular pigment: the effect of 140 days of a lutein supplement. *Exp Eye Res* 1997, 65:57-62.
- (44) LIEW S.H., GILBERT C.E., SPECTOR T.D., MELERIO J., MARSHALL J., VAN KUIJK F.J., BEATTY S., FIZKE F., HAMMOND C.J. – Heritability of macular pigment: a twin study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46:4430-6.
- (45) MALINOW M.R., FEENEY-BURNS L., PETERSON L.H., KLEIN M.L., NEURINGER M. – Diet-related macular anomalies in monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1980; 19:857-63.
- (46) MARES-PERLMAN J.A., BRADY W.E., KLEIN R., KLEIN B.E., BOWEN P., STACEWICZ-SAPUNTZAKIS M., PALTA M. – Serum antioxidants and age-related macular degeneration in a population-based case-control study. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:1518-23.
- (47) MARES-PERLMAN J.A., FISHER A.I., KLEIN R., PALTA M., BLOCK G., MILLEN A.E., WRIGHT J.D. – 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.
- (48) NELSON J.L., BERNSTEIN P.S., SCHMIDT M.C., VON TRESS M.S., WAYNE ASKEW E. – Dietary Modification and Moderate Antioxidant Supplementation Differentially Affect Serum Carotenoids, Antioxidant Levels and Markers of Oxidative Stress in Older Humans *J. Nutr.* 2003; 133:3117-3123.
- (49) NUSSBAUM J.J., PRUETT R.C., DELORI F.C. – Historic perspectives. Macular yellow pigment. The first 200 years. *Retina* 1981; 1:296-310.
- (50) READING V.M., WEALE R.A. – Macular pigment and chromatic aberration. *J Opt Soc Am.* 1974; 64:231-4.
- (51) RICHER S., STILES W., STATKUTE L., PULIDO J., FRANKOWSKI J., RUDY D., PEI K., TSI-PURSKY 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; 75:216-30.
- (52) SARKS J.P., SARKS S.H., KILLINGSWORTH M.C. – Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye.* 1988; 2:552-77.
- (53) SCHAUMBERG D.A., CHRISTEN W.G., HARKINSON S.E., GLYNN R.J. – Body mass index and the incidence of visually significant age-related maculopathy in men. *Arch Ophthalmol.* 2001; 119:1259-65.
- (54) SEDDON J.M., AJANI U.A., SPERDUTO R.D., HILLER R., BLAIR N., BURTON T.C., FARBER M.D., GRAGLOUDAS E.S., HALLER J., MILLER D.T. – Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. *JAMA* 1994; 272:1413-20.
- (55) SMITH W., MITCHELL P., LEEDER S.R. – Smoking and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1996; 114:1518-23.
- (56) SNODDERLY D.M., AURAN J.D., DELORI F.C. – The macular pigment. II. Spatial distribution in primate retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984, 25:674-685.

- (57) SOMMERBURG O., KEUNEN J.E., BIRD A.C., VAN KUIJK F.J. – Fruits and vegetables that are sources for lutein and zeaxanthin: the macular pigment in human eyes. *Br J Ophthalmol*. 1998; 82:907-10.
- (58) THOMSON L.R., TOYODA Y., LANGNER A., DELORI F.C., GARNETT K.M., CRAFT N., NICHOLS C.R., CHENG K.M., DOREY C.K. – Elevated retinal zeaxanthin and prevention of light-induced photoreceptor cell death in quail. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002; 43:3538-49.
- (59) WEITER J.J., DELORI F., DOREY C.K. – Central sparing in annular macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 1988; 106:286-92.
- (60) WEITER J.J., DELORI F.C., WING G.L., FITCH K.A. – Retinal pigment epithelial lipofuscin and melanin and choroidal melanin in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1986; 27:145-52.
- (61) WOOTEN B.R., HAMMOND B.R. Jr, LAND R.I., SNODDERLY D.M. – A practical method for measuring macular pigment optical density. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40:2481-9.
-
- Correspondance et tirés à part:*
- Prof. Gisèle SOUBRANE*
Clinique Ophtalmologique Universitaire de Créteil
40, avenue de Verdun
F-94010 CRETEIL, France.
Fax: (33) 145175227
e-mail: gisele.soubrane@chicreteil.fr