

# Génétique de la DMLA : quoi de neuf ?

Nicolas Leveziel

**L**a dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la première cause de malvoyance après 50 ans dans les pays développés. Environ un million de personnes souffrent de cette maladie en France, dont 30 % des personnes de plus de 80 ans (ANAES de 2001). Deux formes cliniques principales caractérisent la maladie : la forme exsudative classiquement la plus sévère, et la forme atrophique, plus lentement évolutive. D'abord considérée comme une maladie simplement liée au vieillissement rétinien, des facteurs de risques environnementaux (notamment le tabac) puis génétiques ont été associés à la survenue de cette pathologie. La DMLA est donc une maladie multifactorielle complexe au cours de laquelle les facteurs génétiques occupent une place privilégiée.

L'identification des gènes impliqués a été possible grâce à des études d'agrégation familiale, des analyses de ségrégation, des études de liaison génétiques, et des études cas-témoins [Les Cahiers d'Ophtalmologie, n°132, septembre 2009].

## Les différents gènes identifiés

### Le gène de l'ApoE

L'apolipoprotéine E (ApoE) a été mise en évidence dans les drusen séreux dans des études immunohisto-chimiques. Cette protéine joue un rôle essentiel dans l'efflux du cholestérol de la rétine et en tant que protéine chaperon dans le cytoplasme des cellules. Deux études indépendantes menées par Souied et coll. et Klaver et coll. en 1998 ont ainsi conclu à l'association de ce gène à la DMLA [1, 2]. Dans ces deux études, l'isoforme E4 apparaît comme protectrice. Ces premiers résultats ont été confortés par une méta-analyse qui a regroupé 10 études cas-témoins (3 288 cas avec DMLA et 6 908 contrôles sans DMLA) [3]. Cette étude montre un effet globalement protecteur de l'isoforme E4, avec un *odds ratio* de 0,67 [IC 95%, 0,57-0,78] pour le génotype  $\epsilon 3/\epsilon 4$ . L'incapacité de l'isoforme E4 à former des dimères et la présence de deux charges positives sur cette isoforme permettraient une meilleure clairance du cholestérol au travers des membranes. Ceci pourrait partiellement expliquer le rôle protecteur de cette

isoforme dans la DMLA. Néanmoins, la faible fréquence des isoformes E2 et E4 est un facteur limitant des études cas-témoins analysant l'impact de ce gène sur la DMLA.

### Le gène du facteur H du complément (CFH)

Le facteur H du complément est une glycoprotéine sérique régulant l'activation de la voie alterne du complément en phase liquide et à la surface des cellules. Le principal polymorphisme impliqué dans la DMLA se traduit par le remplacement d'une tyrosine par une histidine en position 402 (Y402H) de la protéine. La modification de structure de la protéine aurait pour conséquence une diminution de l'activité d'inhibition de la voie alterne du complément. Des études cas-témoins ont confirmé que ce variant du CFH est un facteur de susceptibilité de DMLA dans diverses populations, en dehors de la population japonaise en raison de la fréquence allélique beaucoup plus rare du variant à risque [4]. Une méta-analyse récente portant sur le polymorphisme Y402H du gène du CFH a montré que les sujets hétérozygotes et les sujets homozygotes ont des *odds ratio* respectifs de 2,5 et de 6,32 de développer une DMLA [5]. L'identification de ce facteur pourrait donner lieu à de nouvelles pistes thérapeutiques visant à réguler les phénomènes d'inflammation.

À l'instar du CFH, d'autres facteurs impliqués dans la cascade du complément apparaissent comme des facteurs de susceptibilité. Des études montrent en effet que des variants génétiques du facteur B ainsi que des composants C2 et C3 du complément sont aussi

Service d'ophtalmologie du Pr Eric Souied,  
Centre hospitalier intercommunal de Créteil

# Dossier DMLA

associés à la DMLA. Globalement, le risque attribuable aux facteurs génétiques CFH, C2 et facteur B combinés, est d'environ 75 % dans cette maladie [6].

## Les gènes PLEKHA1/HTRA1/ARMS2

Ces gènes sont localisés dans une région de 0,1Mb en 10q26, déjà identifiée dans plusieurs études d'association [7,8]. L'existence de déséquilibres de liaisons entre ces gènes a rendu difficile l'identification précise du gène et du polymorphisme causal, encore indéterminé.

- Le gène PLEKHA1 code une protéine de 404 acides aminés dont la fonction est mal connue. Son association à la DMLA est probablement indirecte, liée à un déséquilibre de liaison avec les autres gènes localisés dans cette région.

- Le gène HTRA1 code une protéine de 480 acides aminés. Ce gène pourrait avoir une action sur le remodelage matriciel impliqué dans le mécanisme de néovascularisation. Une méta-analyse récente a montré que les sujets hétérozygotes et les sujets homozygotes pour un certain variant d'HTRA1 ont des *odds ratio* respectifs de 2,13 et de 6,92 de développer une DMLA [9].

- ARMS2 ou LOC387715 colocalise avec la membrane externe de la mitochondrie, organite largement impliqué dans les processus apoptotiques et oxydatifs. Une méta-analyse récente montre que les sujets hétérozygotes et les sujets homozygotes pour ARMS2 ont des *odds ratio* respectifs de 2,5 et de 7,3 de développer une DMLA [10]. Il est possible que les deux variants HTRA1 et ARMS2 constituent indépendamment des facteurs de susceptibilité génétique de DMLA.

## Les gènes SCARB1 et LIPC

L'implication des gènes de l'ApoE et du CFH dans la DMLA suggère deux voies physiopathologiques différentes, l'une mettant en jeu la voie des lipides et l'autre la voie de l'inflammation, les deux voies pouvant par ailleurs être intriquées. Récemment, un travail collaboratif a mis en évidence un autre facteur de susceptibilité génétique associé à la DMLA exsudative, localisé dans le gène SCARB1 et jouant un rôle dans l'homéostasie lipidique [11] ainsi qu'un autre facteur de susceptibilité génétique localisé dans le promoteur proximal du gène LIPC codant une lipase hépatique [12].

## Effet cumulé de l'environnemental

L'importance considérable des *odds ratio* associés aux variants génétiques comparativement aux facteurs environnementaux fait de ces facteurs génétiques des

facteurs de susceptibilité majeurs. Ainsi, les porteurs homozygotes pour les gènes CFH, ARMS2, et C2 ont un risque multiplié par 250 de développer un jour la maladie [13]. En outre, l'association de variants génétiques à des facteurs environnementaux [tabac et BMI (*body mass index*) > 25] augmente le risque de progression de la maladie [14]. D'autres études montrent une association d'autant plus forte que la forme clinique est évoluée, avec un effet indépendant et multiplicateur de ces deux variants.

## Nouvelles perspectives

### Corrélations génotype-phénotype

Des études ont tenté d'établir une corrélation entre génotype et phénotype dans la DMLA exsudative [15, 16]. Ces deux études n'ont analysé qu'un seul variant, ce qui peut masquer des effets de codominance faussant en grande partie l'interprétation des résultats. Une étude plus récente analysant l'effet des deux principaux polymorphismes (CFH et ARMS2) montre que le gène ARMS2 semble associé aux formes sévères de la maladie, et que le gène du CFH semble associé aux néovaisseaux sous-épithéliaux [17]. En outre, une étude japonaise confirme en partie ces résultats en retrouvant une association entre la taille de lésions néovasculaires plus importante avec le polymorphisme à risque de ARMS2 [18].

Les facteurs de susceptibilité génétique, outre leur effet sur l'incidence de la maladie, semblent aussi influencer l'orientation vers certaines formes cliniques. Il est possible que la prise en compte des facteurs de susceptibilité génétique puisse modifier à moyen terme notre approche préventive de la maladie.

### Bibliographie

1. Souied EH, Benlian P, Amouyel P *et al.* The epsilon4 allele of the apolipoprotein E gene as a potential protective factor for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1998;125:353-9.
2. Klaver CC, Kliffen M, van Duijn CM *et al.* Genetic association of apolipoprotein E with age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet* 1998;63:200-6.
3. Thakkeinstian A, Bowe S, McEvoy M, Smith W, Attia J. Association between apolipoprotein E polymorphisms and age-related macular degeneration: A HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2006;164:813-22.

4. Gotoh N, Yamada R, Hiratani H, Renault V *et al.* No association between complement factor H gene polymorphism and exudative age-related macular degeneration in Japanese. *Hum Genet* 2006; 120:139-43.
5. Thakkeinstian A, Han P, McEvoy M *et al.* Systematic review and meta-analysis of the association between complement factor H Y402H polymorphisms and age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet* 2006;15:2784-90.
6. Gold B, Merriam JE, Zernant J *et al.* Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2006;38:458-62.
7. Seddon JM, Santangelo SL, Book K, Chong S, Cote J. A genome-wide scan for age-related macular degeneration provides evidence for linkage to several chromosomal regions. *Am J Hum Genet* 2003; 73:780-90.
8. Jakobsdottir J, Conley YP, Weeks DE *et al.* Susceptibility genes for age-related maculopathy on chromosome 10q26. *Am J Hum Genet* 2005;77:389-407.
9. Chen W, Xu W, Tao Q *et al.* Meta-analysis of the association of the HTRA1 polymorphisms with the risk of age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2009;89:292-300.
10. Conley YP, Jakobsdottir J, Mah T *et al.* CFH, ELOVL4, PLEKHA1 and LOC387715 genes and susceptibility to age-related maculopathy: AREDS and CHS cohorts and meta-analyses. *Hum Mol Genet* 2006;15:3206-18.
11. Zerbib J, Seddon JM, Richard F *et al.* rs5888 variant of SCARB1 gene is a possible susceptibility factor for age-related macular degeneration. *PLoS One* 2009;4:e7341.
12. Neale BM, Fagerness J, Reynolds R *et al.* Genome-wide association study of advanced age-related macular degeneration identifies a role of the hepatic lipase gene (LIPC). *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107:7395-400.
13. Gold B, Merriam JE, Zernant J *et al.* AMD Genetics Clinical Study Group, Hageman GS, Dean M, Allikmets R. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2006;38:458-62.
14. Seddon JM, Reynolds R, Maller J *et al.* Prediction model for prevalence and incidence of advanced age-related macular degeneration based on genetic, demographic, and environmental variables. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:2044-53.
15. Wegscheider BJ, Weger M, Renner W *et al.* Association of complement factor H Y402H gene polymorphism with different subtypes of exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114:738-42.
16. Droz I, Mantel I, Ambresin A *et al.* Genotype-phenotype correlation of age-related macular degeneration: influence of complement factor H polymorphism. *Br J Ophthalmol* 2008;92:513-7.
17. Leveziel N, Puche N, Richard F *et al.* Genotypic influences on severity of exudative Age-related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010 ;51:2620-5.
18. Sakurada Y, Kubota T, Imasawa M *et al.* Angiographic lesion size associated with ARMS2 A69S genotype in subfoveal polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2009;29:1522-6.