



Épidémiologie et génétique de la DMLA

Jennyfer Zerbib, Valérie Le Tien, Nicolas Leveziel, Eric Souied

La DMLA est une maladie multifactorielle et polygénique, associant des facteurs de risque environnementaux, des facteurs liés au mode de vie et des facteurs génétiques.

Épidémiologie

La prévalence de la DMLA augmente exponentiellement avec l'âge

Moins de 1 % de la population d'origine caucasienne est touchée avant 60 ans, 3,5 % après 75 ans et plus de 10 % après 90 ans. L'âge est le principal facteur de risque non génétique de DMLA et la plupart des études montrent que l'incidence, la prévalence et la progression de toutes les formes de DMLA ou de maculopathie augmentent avec l'âge.

La présence d'une MLA représente un facteur de risque élevé

Dans l'étude prospective POLA (pathologies oculaires liées à l'âge), la présence d'une maculopathie liée à l'âge (MLA) confère un *odds ratio* (OR) de 78 (IC : 95 %, 14,6-420,1, $p < 0,0001$) de développer une DMLA à trois ans.

Plusieurs études retrouvent une différence de prévalence de la maladie entre les femmes et les hommes. Néanmoins, ceci n'a pas été confirmé dans plusieurs méta-analyses. Ainsi il est difficile de savoir si le genre féminin est un facteur de risque.

Le tabagisme est le facteur de risque environnemental le plus communément admis

La plupart des études retrouvent un risque multiplié par 2 à 3 de développer une DMLA chez les patients fumeurs comparé aux non-fumeurs. Le risque de DMLA est également associé à la quantité de tabac fumée et la durée. Une diminution du risque de DMLA a été observée à l'arrêt.

Les facteurs de risque cardiovasculaires sont controversés

Les résultats des études menées sur un grand nombre de patients, analysant l'association entre la DMLA et les facteurs de risque cardiovasculaires tels l'hypertension artérielle, l'obésité, les taux de lipides sanguins

ou les antécédents d'accidents cardiovasculaires ont été controversés. Cependant, ces études sont difficiles à mener en raison de facteurs confondants, l'âge constituant un facteur de risque pour ces pathologies liées au vieillissement.

Néanmoins, les résultats concernant l'obésité sont assez concordants pour les individus avec des indices de masse corporelle supérieurs à 30 montrant un risque plus élevé de DMLA avec des OR aux alentours de 2.

Facteurs de risque nutritionnels

Oméga-3

Les acides gras polyinsaturés à longue chaîne (DHA/EPA) sont synthétisés *de novo* à partir d'acides gras essentiels d'origine nutritionnelle. Dans la rétine, ils apparaissent principalement sous forme de phospholipides membranaires, présents à des concentrations élevées dans les disques des segments externes des photorécepteurs. Ils y jouent un rôle fondamental non seulement structural mais aussi dans la phototransduction, la différenciation des photorécepteurs, la neuroprotection ; ils sont dotés de propriétés angiogéniques.

Les différentes études ont révélé un effet protecteur des acides gras polyinsaturés à longue chaîne dans la survenue de la DMLA. Une méta-analyse de Chong *et al.* en 2008 analysant neuf études incluant 3 203 cas de DMLA, montre qu'une consommation élevée en oméga-3 était associée à une diminution de 38 % du risque de développer une DMLA (OR = 0,62, IC : 95 %, 0,48-0,82). Une consommation de poisson au moins deux fois par semaine était associée à une diminution du risque de MLA (OR = 0,76, IC : 95 %, 0,64-0,9) et de DMLA (OR = 0,67, IC : 95 %, 0,53-0,85).

Lutéine et zéaxanthine

Parmi les caroténoïdes, la lutéine et la zéaxanthine se retrouvent dans la rétine, se concentrant au niveau de la macula. La lutéine est présente dans l'aire maculaire en concentration 500 fois plus importante que dans tout autre tissu de l'organisme. Le pic d'absorption des pigments maculaires est situé autour de 460 nm, ce qui

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

Dossier

correspond au spectre d'émission de la lumière bleue. Ceux-ci arrêtent environ 40 % de la lumière bleue avant que celle-ci n'atteigne les photorécepteurs.

L'alimentation est la seule source en lutéine et zéaxanthine, lesquelles sont principalement retrouvées dans le jaune d'œuf, les végétaux et les fruits tels que les épinards, les brocolis, le maïs, les kiwis. Plusieurs études ont retrouvé une association protectrice de la lutéine et de la zéaxanthine avec la DMLA.

Ainsi dans le rapport n° 22 de l'AREDS, le risque de développer une DMLA est inversement proportionnel aux apports alimentaires en lutéine et zéaxanthine évalués sur questionnaire alimentaire : l'étude montre un OR = 0,65 (IC : 95 %, 0,45-0,93) pour la DMLA exsudative, un OR = 0,45 (IC : 95 %, 0,24-0,86) pour la DMLA atrophique et un OR = 0,73 (IC : 95 %, 0,56-0,96) pour la MLA.

Antioxydants et zinc

Plusieurs études ont montré un intérêt des antioxydants dans la prévention de la DMLA. Dans le rapport n° 8 de l'AREDS, une association significative est établie entre apports alimentaires d'antioxydants (vitamine C, E et bêta-carotène) et de zinc et diminution du risque de DMLA exsudative comparé au placebo, avec un OR de 0,72 (IC : 99 %, 0,52-0,98, $p = 0,007$). Si l'analyse ne porte que sur la seule prise d'antioxydants, elle n'est plus significative, avec un OR de 0,80 (IC : 99 %, 0,59-1,09, $p = 0,07$). L'association demeure néanmoins significative en comparant l'apport de zinc *versus* placebo, avec un OR de 0,75 (IC : 99 %, 0,55-1,03, $p = 0,02$). Le risque à cinq ans d'évoluer vers une DMLA exsudative est diminué de 25 % pour les patients des groupes 3 et 4 de l'AREDS prenant une supplémentation antioxydants et zinc.

D'après les résultats de la méta-analyse de Chong portant sur 12 études, dont 9 études prospectives (149 203 personnes) et 3 études randomisées, les auteurs montrent que, d'après les 9 études prospectives, lutéine, zéaxanthine, vitamine A, vitamine C, vitamine E, zinc, alphacarotène, bêta-carotène, bêta-cryptoxanthine et lycopène ont peu ou pas d'effet dans la prévention primaire de la MLA. Les résultats sur les trois études randomisées ne montrent pas que la supplémentation en antioxydants prévient la MLA. Il n'a pas été possible en revanche d'analyser l'efficacité dans la prévention de la DMLA chez les patients MLA car chacune des études comportait différents antioxydants.

Génétique

La DMLA est une maladie multifactorielle associant des facteurs de risques environnementaux et des facteurs génétiques prédisposants ou protecteurs. En 2005, deux

gènes forts de susceptibilité à la DMLA, *CFH* et *ARMS2*, ont été identifiés sur les chromosomes 1 et 10.

Gène du facteur H du complément (CFH)

Le CFH est un élément majeur régulant la cascade du complément. Le facteur de susceptibilité génétique correspond à un polymorphisme entraînant le remplacement d'une tyrosine par une histidine en position 402 (Y402H) de la protéine. Cette région est un domaine qui fixe l'héparine et la CRP et il est donc probable que le changement d'acide aminé puisse modifier partiellement la régulation des processus inflammatoires dans la rétine. Ces résultats ont été répliqués dans différentes populations et dans les différentes DMLA.

Il est important de noter que la fréquence de l'allèle à risque est élevée dans la population générale, de l'ordre de 0,38, et qu'il s'agit d'un facteur fort de susceptibilité à la DMLA. En effet, les OR sont aux alentours de 2-3 chez les individus porteurs d'un variant à risque pour le gène *CFH* (hétérozygotes) et aux alentours de 5-6, et même supérieurs, chez les individus porteurs de deux variants à risque pour ce gène (homozygotes). La découverte de ce facteur pourrait donner lieu à de nouvelles pistes thérapeutiques visant à réguler les phénomènes d'inflammation pouvant constituer le substrat physiopathologique de la maladie.

Gène ARMS2

Plusieurs études d'association ont identifié un deuxième locus sur le chromosome 10 en 10q26.

Il existe au niveau de cette région, trois gènes en déséquilibre de liaison. Il s'agit du gène *PLEKHA1*, du gène *HTRA1* et du gène *LOC387715* également appelé *ARMS2* (*Age-Related Maculopathy Susceptibility 2*). Les fonctions précises de ces gènes dans la rétine sont peu connues. D'après les différentes études, le gène *ARMS2* apparaît comme le gène de susceptibilité à la DMLA, porté par le polymorphisme A69S. Comme pour le gène *CFH*, la fréquence de l'allèle à risque pour le gène *ARMS2* est élevée dans la population générale (elle est estimée à 0,17) et représente également un risque fort de susceptibilité. En effet, les OR sont aux alentours de 2-3 chez les individus porteurs d'un variant à risque pour ce gène (hétérozygotes) et aux alentours de 7-8 chez les individus porteurs de deux variants à risque (homozygotes).

Ces deux gènes sont des facteurs forts de susceptibilité à la DMLA. Rivera *et al.*, estiment que les individus doubles homozygotes porteurs des variants à risque de *ARMS2* et du *CFH* ont un OR de 57,6 de développer une DMLA. Scholl *et al.* évaluent que les individus homozygotes pour les allèles à risque des gènes *CFH*, *ARMS2* et *C2* ont un risque multiplié par 250 de développer la maladie par

rapport à des individus ne portant aucun variant à risque pour ces trois gènes. Ils estiment que 10 % de la population ont un risque multiplié par 40 de développer la maladie et que, pour 1 % de la population homozygote pour les variants à risque de ces trois gènes, ce risque était multiplié par 250 par rapport aux individus ne portant aucun variant à risque pour ces trois gènes (environ 2 % de la population).

Autres gènes impliqués

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 associés à la DMLA. Un certain nombre d'autres gènes ont également été montrés comme associés à la maladie (*VEGF*, *LIPC*, *SCARB1*...).

Interactions gènes-environnement

Des interactions entre les gènes et l'environnement ont pu être mises en évidence de façon inconstante dans la littérature. Néanmoins, les résultats de la Rotterdam Study publiés en 2011 sur un grand nombre de patients ont montré des interactions entre les gènes *CFH* et *ARMS2* et les apports alimentaires en nutriments riches en DHA/EPA, lutéine/zéaxanthine, zinc et bêta-carotène. Une consommation élevée en nutriments aux propriétés antioxydantes diminue le risque de développer une MLA chez les individus à haut risque génétique.

Facteurs génétiques et réponse thérapeutique

Des études sur des petites séries de patients ont étudié la réponse aux différents traitements de la DMLA en

fonction des facteurs de susceptibilité génétique, en particulier concernant les antioxydants et la réponse aux anti-VEGF. Une réponse différente en fonction du génotype des patients a pu être mise en évidence pour ces traitements, nécessitant d'être confirmée par de plus grandes études.

Points clés

- La DMLA est une maladie complexe, hétérogène sur le plan clinique et multifactorielle, associant des facteurs environnementaux et des facteurs de prédisposition génétique. L'identification de facteurs prédisposants est essentielle pour la compréhension de la physiopathologie de la maladie.
- Deux gènes majeurs de susceptibilité à la maladie ont été identifiés ces dernières années. Il s'agit des gènes *CFH* et *ARMS2*. Les variants à risque sont fréquents dans la population générale et représentent des facteurs forts de prédisposition à la maladie.
- Le rôle des facteurs de susceptibilité génétiques de la DMLA ne s'arrête pas à une simple modification du risque de développer un jour la maladie, car il est probable qu'ils influencent également l'évolution vers certaines formes cliniques de la maladie, ainsi que la réponse aux différentes thérapies préventives et curatives. Les découvertes en génétique pourraient ainsi permettre la mise en place de nouvelles armes thérapeutiques qui cibleraient divers mécanismes physiopathologiques impliqués dans la maladie.

Références

Delcourt C, Lacroux A, Carrière I; POLA Study Group. The three-year incidence of age-related macular degeneration: the "Pathologies Oculaires Liées à l'Age" (POLA) prospective study. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(5):924-6.

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(10):1417-36.

Chong EW, Wong TY, Kreis AJ et al. Dietary antioxidants and primary prevention of age related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;335(7623):755. Epub 2007 Oct 8.

Ho L, van Leeuwen R, Witteman JC et al. Reducing the genetic risk of age-related macular degeneration with dietary antioxidants, zinc, and omega-3 fatty acids: the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(6):758-66.

Rivera A, Fisher SA, Fritsche LG et al. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum Mol Genet*. 2005;14:3227-36.

Scholl HP, Fleckenstein M, Fritsche LG et al. *CFH*, *C3* and *ARMS2* are significant risk loci for susceptibility but not for disease progression of geographic atrophy due to AMD. *PLoS One*. 2009;4(10):e7418.