

LE DOSSIER

Vasculopathies polypoidales choroïdiennes

Épidémiologie et génétique des VPC

RÉSUMÉ : Le diagnostic de présence de polypes, dans le cadre de formes idiopathiques, se fait entre 50 et 65 ans. Le ratio homme/femme est inversé entre l'Occident (femmes 75 %) et le Japon (homme 71 %). Les formes bilatérales sont fréquentes (32 % des cas européens) mais non constantes (à la différence de la DMLA). La prévalence devrait être améliorée grâce à une imagerie en SLO-ICG.

Les travaux sur les facteurs génétiques associés aux polypes et comparativement à la DMLA ne montrent pas de différence pour l'association des allèles Y402H et I62V du gène *CFH* entre la DMLA et les VPC. La seule différence retrouvée entre les facteurs génétiques de la DMLA et les polypes est l'association plus faible du gène *ARMS2* dans les polypes comparativement à la DMLA.



→ F. COSCAS, J. ZERBIB

Service d'Ophthalmologie,
Centre hospitalier intercommunal,
CRÉTEIL.

Facteurs épidémiologiques

Le **diagnostic de présence** de polypes, dans le cadre de formes idiopathiques, se fait entre 50 et 65 ans, donc chez des patients parfois plus jeunes que ceux atteints de DMLA ; les femmes, d'âge moyen, semblent plus fréquemment touchées en Occident. Le ratio homme/femme est inversé entre l'Occident (femmes 75 %) et le Japon (homme 71 %).

Les **formes bilatérales** sont relativement fréquentes (32 % des cas européens *versus* 14 % au Japon) mais non constantes (à la différence de la DMLA). La localisation est électivement maculaire au Japon (92 % des cas), mais les lésions sont très souvent **plurifocales** (centrale, péripapillaire, nasale ou même périphérique) dans la population européenne. La **prévalence** doit être appréciée en tenant compte d'une plus grande précision diagnostique obtenue grâce à une imagerie en SLO-ICG. Chez les patients caucasiens, la présence de polypes associés à une DMLA exsudative, souvent assez évoluée, a augmenté progressivement, passant de 4 % à environ 8 à 13 % actuellement [1-5]. Dans les populations asiatiques, la prévalence de VPC

est substantiellement plus élevée [6-9] (entre 23,9 % et 54,7 %). Elle n'est pas connue chez les patients africains. Pour Yannuzzi, tout patient afro-américain ayant des NVC liés à la DMLA, présente une VPC.

Une controverse récente existe entre certains auteurs qui considèrent que la VPC ne serait qu'un "sous-type de DMLA" (le réseau choroïdien anormal serait un équivalent de néovaisseaux), et d'autres auteurs qui pensent que la VPC serait une "entité idiopathique à part" (ou primitive) bien plus fréquente dans les contrées asiatiques qu'en Europe ou aux États-Unis. Il pourrait exister aussi des polypes se développant au cours de la DMLA, au sein des NVC de type 1.

Nous distinguons donc en fait deux grands types de VPC :

- les VPC primitives, plus fréquentes au Japon et dans les contrées asiatiques, souvent localisées au pôle postérieur et dans la région maculaire (mais parfois plurifocales), fréquemment associées à des complications séro-hémorragiques récidivantes, sans néovaisseaux choroïdiens vrais mais associés à un réseau vasculaire choroïdien anormal, fait de modifications artériolaires choroïdiennes ;

– les VPC secondaires, liées à la DMLA exsudative, avec des néovaisseaux sous-épithéliaux, de type 1, où les polypes apparaissent tardivement, à la terminaison des NVC.

DMLA et VPC ont donc de grandes similitudes phénotypiques mais une analyse précise de l'imagerie permet aisément de les distinguer par leur évolution, leurs localisations et la présence ou non de néovaisseaux vrais avec diffusion nette en angiographie.

Les facteurs de risque oculaires et généraux des VPC

Il existe des facteurs de risques oculaires de voir apparaître des VPC : des formations polypoïdales peuvent être secondaires à certaines pathologies (choriorétinopathie séreuse centrale, stries angioïdes, rétinopathie radique, drépanocytose, ostéome choroïdien, mélanocytome du nerf optique, myopie pathologique, *tilted disc syndrome*) [10]. Il a été montré qu'il existe aussi des facteurs de risques généraux des VPC [11] : 41 à 45 % des VPC ont de l'hypertension artérielle. L'augmentation de la protéine C réactive et le tabagisme seraient aussi des facteurs de risque de VPC.

1. Facteurs génétiques

La vasculopathie polypoïdale est probablement une maladie multifactorielle dont l'étiologie est encore très mal connue. Les grandes variations ethniques de l'épidémiologie des VPC qui pourraient être dues à des facteurs génétiques.

Des facteurs de risque génétiques sont connus et bien identifiés dans la DMLA et considérés à ce jour comme jouant un rôle dans la physiopathologie de celle-ci. En effet, deux gènes majeurs de susceptibilité ont été identifiés dans la DMLA.

Il s'agit du **CFH rs1061170 (Y402H)** impliqué dans la cascade du complé-

ment et du **gène ARMS2** dont le rôle exact est peu connu à ce jour, ainsi que d'autres gènes impliqués dans la cascade du complément (*C3 C2* et *facteur B*) et *APOE*...

• Dans la DMLA

Le **gène CFH** est un gène majeur de susceptibilité à la maladie avec un OR moyen de 2,5 pour les individus hétérozygotes et OR 5,7 pour les individus homozygotes d'après les différentes études. Les mêmes ordres de grandeur sont retrouvés pour le **gène ARMS2** (OR = 2,5 individus hétérozygotes ; OR = 8,2 individus homozygotes). De plus, il a été montré qu'il existait pour l'allèle Y402H du gène *CFH* des variabilités dans la fréquence de l'allèle à risque entre les populations caucasiennes et japonaises ($f = 0,38$ dans la population caucasienne vs $f = 0,057$ dans la population japonaise et $f = 0,067$ dans la population chinoise) [11, 12].

• Dans les VPC

Les gènes identifiés dans la DMLA ont aussi été analysés pour essayer de préciser s'il existe **des profils génétiques différents** entre les VPC et la DMLA, donnant ainsi des arguments pour aider à trancher si les polypes sont une forme particulière de DMLA ou une maladie distincte.

>>> **Le CFH rs1061170 (Y402H)**. L'allèle à risque du *CFH* est plus fréquent dans les VPC, comparé aux contrôles avec un OR poolé de 1,72 (IC 95 % : 1,42-2,10 ; $p < 0,000001$) [13]. Il n'a pas été retrouvé de différence significative dans les fréquences alléliques entre les VPC et la DMLA.

>>> **L'allèle I62V du gène CFH** a été retrouvé associé à la DMLA dans la population asiatique mais non dans la population caucasienne. Les études dans les VPC montrent une association significative de cet allèle et les VPC dans

la population japonaise avec un OR de 2,10, sans différence avec la DMLA [13]. Il a également été retrouvé associé à l'épaisseur choroïdienne [14].

>>> **L'allèle A69S du gène ARMS2** a été beaucoup étudié et a été retrouvé significativement associé aux VPC avec un OR poolé de 2,27 (IC 95 % : 1,84-2,79 ; $p < 0,00001$). L'association de cet allèle et les VPC est significativement moins forte comparativement à la DMLA (avec un OR = 0,66) [13].

Récemment, une étude analysant l'association du gène *ARMS2* aux deux types angiographiques de polypes (type 1 avec réseau choroïdien anormal et type 2 sans réseau choroïdien anormal) a retrouvé une association seulement avec le type 1 [15]. Les études portant sur les autres gènes montrent des résultats parfois divergents et non répliqués.

Ainsi, les résultats sur les facteurs génétiques associés aux polypes et comparativement à la DMLA ne montrent pas de différence pour l'association des allèles Y402H et I62V du gène *CFH* entre la DMLA et les VPC. Cependant, une différence est retrouvée entre l'association du gène *ARMS2* entre les polypes et la DMLA, avec une association plus faible dans les VPC comparativement à la DMLA. De plus, des **corrélations génotype/phénotype** ont été analysées pour le gène *ARMS2* et les polypes.

Une association avec le gène *ARMS2* et une plus grande taille de la lésion néovasculaire, des hémorragies intravitréennes et une moins bonne acuité visuelle après traitement ont été retrouvées avec les polypes et ce gène ($p < 0,008$). Ainsi, **la seule différence retrouvée ce jour** entre les facteurs génétiques de la DMLA et les polypes est l'association plus faible du gène *ARMS2* dans les polypes comparativement à la DMLA.

D'autres études sont nécessaires pour préciser les facteurs génétiques de la

