

■ Revues générales

Génétique et DMLA : que dire, que faire en cabinet de ville ?

RÉSUMÉ : La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une maladie multifactorielle, associant des facteurs de risque environnementaux et génétiques. La composante génétique est forte : 2 gènes majeurs ont été identifiés (le gène *CFH* et le gène *ARMS2*), la fréquence des variants à risque est grande dans la population générale, et leur association forte à la maladie. Actuellement, les résultats des recherches en génétique de la DMLA ont permis d'apporter des réponses dans la compréhension de la maladie et de cibler certaines voies thérapeutiques, mais à ce jour, ils n'ont pas encore permis d'aboutir à des thérapeutiques ou à des prises en charges spécifiques adaptées au génotype des patients.

Que faut-il faire et dire face à notre patient ?



J. ZERBIB
Nice Retina, NICE.

Pour comprendre les facteurs génétiques plus en détail

En 2005, 2 gènes forts de susceptibilité à la DMLA, *CFH* et *ARMS2* ont été identifiés sur les chromosomes 1 et 10.

1. Gène du facteur H du complément (*CFH*)

Le facteur H du complément 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 formes cliniques de la 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 *odds ratio* sont aux alentours de 2 à 3 chez les individus porteurs d'un variant à risque pour le gène *CFH* (hétérozygotes) et aux alentours de 5 à 6 chez les individus porteurs de 2 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 un substrat physiopathologique de la maladie.

2. Gène *ARMS2*

Plusieurs études d'association ont identifié un deuxième gène sur le chromosome 10 en 10Q26, appelé *ARMS2* (*Age-Related Maculopathy Susceptibility 2*), porté par le polymorphisme A69S. Les fonctions précises

Revue générale

POINTS FORTS

- Les résultats des recherches en génétique de la DMLA ont permis d'apporter des réponses dans la compréhension de la maladie et de cibler certaines voies thérapeutiques (ex : la cascade du complément).
- La composante génétique est forte dans cette maladie.
- Plusieurs études ont permis de montrer une association entre le génotype et la réponse au traitement (ex : anti-VEGF, lampalizumab, antioxydants...). Ces résultats n'ont à ce jour, pas permis d'établir de stratégies thérapeutiques ou préventives spécifiques en pratique courante.

de ces gènes dans la rétine sont peu connues. 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). Ce gène représente également un risque fort de susceptibilité. En effet, les *odds ratio* sont aux alentours de 2 à 3 chez les individus porteurs d'un variant à risque pour ce gène (homozygotes) et aux alentours de 7 à 8 chez les individus porteurs de 2 variants à risque (homozygotes), voire même supérieurs dans certaines études.

Ces 2 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 rapports à des individus ne portant aucun variant à risque pour ces 3 gènes.

Les auteurs estiment que 10 % de la population a un risque multiplié par 40 de développer la maladie et que 1 % de la population, homozygote pour les variants à risque de ces 3 gènes, a un risque multiplié par 250 par rapport aux individus ne portant aucun variant à risque pour ces 3 gènes (environ de 2 % de la population).

3. Autres gènes impliqués

À l'instar du *CFH*, d'autres facteurs impliqués dans la cascade du complément apparaissent comme des facteurs de susceptibilité. En effet, des études montrent que des variants génétiques du facteur B ainsi que des composants C2 et C3 du complément sont associés à la DMLA. Il existe également de rares variants identifiés responsables d'une association très forte à la maladie (ex : gène *CFI*, impliqué dans la cascade du complément avec un OR = 22.2) Un certain nombre d'autres gènes ont également été montrés comme associés à la maladie (*VEGF*, *LIPC*, *SCARB1*...)

4. Facteurs génétiques et réponse thérapeutique

De plus en plus d'études analysent 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. En fonction du génotype des patients, des réponses différentes ont pu être mises en évidence pour ces traitements. Une méta-analyse sur le sujet, regroupant 10 études et 1 510 patients a été publiée dans *PlosOne* en 2012 et a conclu à une association du variant Y402H du gène *CFH* avec la réponse au traitement, en particulier pour les anti-VEGF. Plus récemment, le lampalizumab, molécule en

cours d'essai dans la DMLA atrophique, a démontré avoir un rôle thérapeutique plus grand dans un sous-groupe de patients présentant un polymorphisme spécifique pour le gène *CFI*.

Que dire à notre patient ? Que faire ?

Actuellement, les résultats des recherches en génétique de la DMLA ont permis d'apporter des réponses dans la compréhension de la maladie et de cibler certaines voies thérapeutiques. Mais à ce jour, ils n'ont pas permis d'aboutir à des thérapeutiques ou à des prises en charges spécifiques en fonction du génotype (Dépistage plus précoce ? Modification des stratégies de traitements ? Molécules spécifiques ? Évolutivité ?).

La génétique permet d'expliquer aux patients que par rapport à la population générale, il existe un risque plus grand que les apparentés soient atteints d'une DMLA. Nous pouvons sensibiliser les enfants de patients atteints de DMLA à respecter les règles hygiéno-diététiques recommandées, à éviter le tabac, ou à surveiller le fond d'œil après 50 ans mais finalement, comme chez tout le monde. Certains patients nous demandent parfois, pourquoi, malgré leur mode de vie sain et l'absence de facteur de risque environnementaux, la maladie est survenue dans leur cas. La composante génétique forte dans la DMLA permet de répondre à cette question.

Les résultats des études génétiques permettent également de répondre à la question de l'évolution de la recherche et d'expliquer que des progrès ont été faits ces dernières années, non seulement dans une meilleure compréhension de la maladie, mais aussi dans l'élaboration de thérapeutiques spécifiques en cours d'essai (ex : mise en évidence de la voie de l'inflammation et essais thérapeutiques de la molécule POT-4).

Les tests génétiques pour identifier les allèles à risque des principaux gènes associés à la DMLA existent. Selon des procédés simples (ex : écouvillon salivaire), nous pouvons ainsi entrevoir les consultations futures en DMLA où nous réaliserons des tests génétiques après avoir examiné le patient pour répondre aux questions de l'évolution de la maladie ou pour adopter une stratégie thérapeutique en fonction du génotype.

BIBLIOGRAPHIE

1. TAN PL *et al.* AMD and the alternative complement pathway: genetics and functional implications. *Hum Genomics*, 2016;21:10(1):23.
2. HADDAD S *et al.* The genetics of age-related macular degeneration: a review of progress to date. *Surv Ophthalmol*, 2006;51(4):316-363.
3. CHEN H *et al.* Association between variant Y402H in age-related macular degenera-

tion (AMD) susceptibility gene CFH and treatment response of AMD: a meta-analysis. *PLoS One*, 2012;7(8):e42464.

4. HO L *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):758-766.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.