

## Brèves

### Mourir jeune, le plus tard possible !

CRUICKSHANKS KJ, NONDAHL DM, JOHNSON LJ *et al.* Generational Differences in the 5-Year Incidence of Age-Related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmol*, 2017 [Epub ahead of print]

La DMLA reste la première cause de baisse de vision chez les sujets âgés de nos pays occidentaux et le vieillissement de la population de nos pays fait souvent craindre une majoration importante de l'incidence de la maladie au cours des années et dizaines d'années à venir.

La meilleure prise en charge des néovaisseaux choroidiens a incité à développer le dépistage de la maladie pour augmenter le nombre de patients accédant aux traitements. L'amélioration des outils diagnostiques et leur démocratisation ont aussi contribué à cette impression souvent décrite par nos patients selon laquelle la DMLA est une maladie de plus en plus fréquente.

L'article publié par l'équipe de Karen Cruickshanks à Madison dans le Wisconsin vient opportunément moduler cette impression. Les données de la *Beaver Dam Eye Study* publiées par les auteurs montrent en effet une baisse progressive du risque de développer une DMLA, en particulier chez les sujets nés au cours de la seconde moitié du xx<sup>e</sup> siècle.

De nombreuses études ont récemment illustré la notion suivant laquelle les sujets âgés "vieillissent mieux" qu'auparavant. Une diminution du risque de maladies cardiovasculaires [1], de démences [2], et d'autres pathologies chroniques associées au vieillissement [3] a été observée.

Le retentissement éventuel de modifications génétiques est relativement lent et la diminution rapide de l'incidence d'une pathologie non infectieuse est plutôt attribuée à une modification de l'environnement.

Après les deux guerres mondiales qui se sont déroulées principalement en Europe au cours de la première moitié du xx<sup>e</sup> siècle, après la grande dépression qui a marqué les années 1930 aux États-Unis, des modifications importantes du mode de vie sont survenues à grande échelle dans les pays occidentaux. La seconde moitié du xx<sup>e</sup> siècle a été caractérisée par une amélioration de l'hygiène, de la qualité de l'eau, un accès à une nourriture abondante et de qualité, une diminution considérable des contraintes physiques. L'amélioration du niveau socio-économique en Europe et aux États-Unis a aussi été un facteur de progrès pour le traitement des pathologies infectieuses. Toutes ces améliorations ont probablement contribué à diminuer l'incidence des pathologies non infectieuses à travers les générations [4].

À l'inverse, des auteurs ont montré que certains éléments plus récents tels que la sédentarisation, l'augmentation de l'obésité, des expositions à de nouveaux polluants et médicaments,

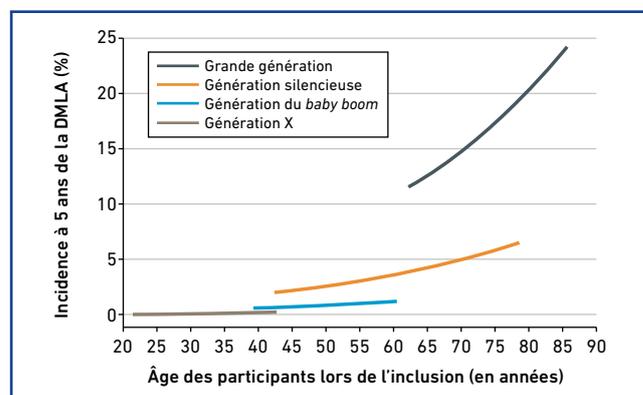
des contextes socio-économique moins favorables pourraient aussi avoir un retentissement sur la santé publique. La tendance à l'amélioration de la santé publique qui a été observée au cours de la seconde moitié du xx<sup>e</sup> siècle pourrait diminuer ou même s'inverser. Pour certains auteurs, les populations issues du *baby boom* et les générations plus récentes pourraient vieillir dans des conditions de santé moins favorables que leurs parents [5,6].

En 2008, l'étude *Beaver Dam Eye Study* avait montré une diminution de la prévalence et de l'incidence quinquennale de la DMLA par cohorte de naissance pour les individus nés de 1903 à 1942 [7]. Les auteurs de cette étude ont cherché à évaluer si cette tendance était poursuivie pour les générations suivantes.

Les 4 819 participants de l'étude (âge moyen 54 ans, 2 117 hommes (43,9 %) et 2 702 femmes (56,1 %)) ont été répartis en différentes cohortes ce qui a permis de calculer le risque à 5 ans de développer une DMLA pour chaque génération. Ces taux étaient ajustés en fonction de l'âge et du sexe.

Pour les sujets nés entre 1901 et 1924 ("**grande génération**"), le risque à 5 ans était de 8,8 %. Pour les sujets nés entre 1925 et 1945 ("**génération silencieuse**"), le risque était de 3,0 %. Pour les sujets nés entre 1946 et 1964 (génération des "**baby boomer**"), le risque était de 1,0 %. Enfin, pour les sujets nés entre 1965 et 1984 ("**génération X**"), le risque n'était que de 0,3 % (**fig. 1**).

Les auteurs calculent ainsi que chaque génération a un risque 60 % moindre de développer une DMLA dans les 5 ans par rapport à la génération précédente (RR: 0,34; IC 95 % : 0,24-0,46). L'association générationnelle (RR: 0,40; IC 95 % : 0,28-0,57) est demeurée significative après ajustement pour les facteurs suivants : âge, sexe, tabagisme, niveau d'éducation, exercice, taux de HDL-cholestérol, la protéine C-réactive, utilisation de



**Fig. 1 :** Estimation du risque de développer une DMLA à 5 ans en fonction de la génération des individus. Grande génération : sujets nés entre 1901 et 1924 ; génération silencieuse : sujets nés entre 1925 et 1945 ; génération du *baby boom* : sujets nés entre 1946 et 1964 ; génération X : sujets nés entre 1965 et 1984 (d'après Cruickshanks *et al.* *JAMA Ophthalmol*, 2017).

médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, de statines et même de formulations multivitaminées.

Ces données illustrent certainement l'importance des facteurs environnementaux vis-à-vis de l'incidence de la DMLA. Les résultats de cette étude témoignent donc des possibilités de prévention de la maladie. L'étude est cohérente avec celle de l'équipe de Rotterdam qui avait également montré en juillet dernier une diminution de l'incidence de la DMLA en Europe [8]. L'étude publiée par l'équipe de Rotterdam analysait les données du consortium *European Eye Epidemiology* (E3) sur la prévalence des formes précoces et avérées de DMLA en Europe de 1990 à 2013 (42080 patients de 10 pays européens). Les auteurs rapportent une diminution des formes tardives de DMLA après 2006 (l'année de la commercialisation du ranibizumab). Les projections réalisées à partir des données de cette étude montrent à la fois une diminution de la prévalence de la maladie et une augmentation du nombre de cas liée au vieillissement de la population.

Les mécanismes qui expliquent la diminution du risque de survenue d'une DMLA dans la *Beaver Dam Eye Study* restent l'objet d'hypothèses. Selon les auteurs, la diminution du tabagisme est trop récente pour expliquer, au moins à elle seule, les résultats de l'étude qui implique plusieurs générations. L'inflammation est impliquée dans les pathologies cardiovasculaires dont l'incidence a également diminué depuis la deuxième moitié du xx<sup>e</sup> siècle mais là également la diminution de l'incidence de la DMLA ne paraît pas corrélée à une diminution des facteurs inflammatoires.

Les auteurs expliquent qu'il est possible que l'amélioration de l'environnement au sens large ait pu diminuer l'exposition à des neurotoxines qui étaient auparavant présentes dans l'eau, la nourriture. La meilleure prise en charge des infections depuis les antibiotiques utilisés depuis les années 1940 a pu aussi diminuer les séquelles tardives d'infections acquises au cours de l'enfance.

L'influence parfois tardive des facteurs de l'environnement a été illustrée par l'épisode de l'hiver 1944-45 pendant lequel l'Ouest des Pays-Bas a été affamé par un blocus décrété par l'Allemagne nazie. Les enfants qui ont subi la famine *in utero*, pendant les premières semaines de gestation ont gardé au long de leur vie adulte une susceptibilité au diabète, à l'obésité, aux maladies cardiovasculaires, à la micro-albuminurie et à d'autres problèmes de santé [9].

Le contexte de cet article américain reflète aussi l'histoire du peuplement des États-Unis. Les populations apportent leurs propres données génétiques alors que leur environnement est progressivement modifié. La première vague importante d'immigration vers les États-Unis a lieu entre 1840-1860 en provenance d'Irlande et d'Allemagne. L'apogée de l'immigration se situe entre 1870 et 1920 avec 20 millions d'Européens qui émigrent pendant cette période vers les États-Unis. Actuellement, l'immigration aux États-Unis provient principalement de l'Amérique centrale.

On peut imaginer que le risque de DMLA ait été transitoirement majoré à la fin du xix<sup>e</sup> siècle et au début du xx<sup>e</sup> siècle à la faveur de conditions de vie difficiles avec une expression retardée de la maladie à la fin de la vie des individus dont la longévité commençait à augmenter. On peut au contraire imaginer qu'à partir de valeurs "normales" de l'incidence, un meilleur contexte environnemental depuis la seconde moitié du xx<sup>e</sup> siècle favorise la diminution de l'incidence de la maladie comme d'autres pathologies associées au vieillissement. L'expression de la DMLA dans la seconde partie de la vie des individus contribue à la difficulté de la compréhension des mécanismes impliqués dans l'incidence de la maladie. Ce sont peut-être nos enfants qui apporteront des réponses à ces interrogations.

## BIBLIOGRAPHIE

1. MCGOVERN PG, PANKOW JS, SHAHAR E *et al.* The Minnesota Heart Survey Investigators. Recent trends in acute coronary heart disease—mortality, morbidity, medical care, and risk factors. *N Engl J Med*, 1996;334:884-890.
2. SATIZABAL C, BEISER AS, SESHADRI S. Incidence of dementia over three decades in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*, 2016;375:93-94.
3. DOLL R. Progress against cancer: an epidemiologic assessment: the 1991 John C. Cassel Memorial Lecture. *Am J Epidemiol*, 1991;134:675-688.
4. ATKINSON W, FURPHY L, GANTT J *et al.* Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 3rd ed. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 1996.
5. GOFF DC JR, GILLESPIE C, HOWARD G *et al.* Is the obesity epidemic reversing favorable trends in blood pressure? Evidence from cohorts born between 1890 and 1990 in the United States. *Ann Epidemiol*, 2012;22:554-561.
6. BADLEY EM, CANIZARES M, PERRUCCIO AV *et al.* Benefits gained, benefits lost: comparing Baby Boomers to other generations in a longitudinal cohort study of self-rated health. *Milbank Q*, 2015;93:40-72.
7. KLEIN R, KNUDTSON MD, LEE KE *et al.* Age-period-cohort effect on the incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 2008;115:1460-1467.
8. COLIJN JM, BUITENDIJK GHS, PROKOFYEVA E *et al.* EYE-RISK consortium; European Eye Epidemiology (E3) consortium. Prevalence of age-related macular degeneration in Europe: the past and the future. *Ophthalmology*, 2017;S0161-6420(16)32475-7.
9. PAINTER RC, OSMOND C, GLUCKMAN P *et al.* Transgenerational effects of prenatal exposure to the Dutch famine on neonatal adiposity and health in later life. *BJOG*, 2008;115:1243-1249.



**T. DESMETTRE**

Centre de rétine médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE  
Service d'Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière,  
PARIS.