

Le dossier – Les pathologies génétiques de la rétine

Génétique de la DMLA

RÉSUMÉ : La DMLA est une maladie multifactorielle, associant des facteurs de risque environnementaux et génétiques. La composante génétique est forte: 2 gènes majeurs de susceptibilité ont été identifiés (le gène *CFH* et le gène *ARMS2*). Un rôle essentiel de la voie du complément dans la physiopathologie de la maladie a été mis en évidence, permettant l'exploration de nouvelles thérapeutiques. Néanmoins, à ce jour, ces découvertes n'ont pas permis d'aboutir à des thérapeutiques ou des prises en charge spécifiques en fonction du génotype des patients.



J. ZERBIB
Nice Retina, NICE.

La DMLA est une maladie multifactorielle associant des facteurs de risque environnementaux et des facteurs génétiques. Ces dernières années de grands progrès ont été réalisés pour déterminer la composante génétique de la DMLA, permettant une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie.

Les facteurs environnementaux sont représentés essentiellement par le tabac, puis obésité, alimentation... La composante génétique rend compte de près de 60 % de la survenue de la maladie [1]; celle-ci est non seulement forte et les variants génétiques fréquents dans la population générale pour un grand nombre de cas.

Les facteurs génétiques

1. Variants communs

En 2005, grâce aux progrès des techniques, 2 gènes forts de susceptibilité à la DMLA, *CFH* et *ARMS2* ont été identifiés sur les chromosomes 1 et 10 grâce à des études pangénomiques (*GWAS: Genome-Wide Association Studies*).

2. 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 la CRP, ce changement d'acide aminé altère son affinité pour la CRP ainsi que d'autres protéines et pourraient diminuer sa capacité à réguler le complément.

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 4,6 chez les individus porteurs d'un variant à risque pour le gène *CFH* (hétérozygotes) et aux alentours de 7,4 chez les individus porteurs de 2 variants à risque pour ce gène (homozygotes). La découverte de ce facteur donne lieu à de nouvelles pistes thérapeutiques visant à réguler les phénomènes d'inflammation qui constituent un substrat physiopathologique de la maladie.

3. 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 de ces gènes dans la rétine sont peu connues. Comme pour le gène *CFH*, la fréquence de l'allèle à risque

Le dossier – Les pathologies génétiques de la rétine

pour le gène *ARMS2* est élevée dans la population générale, elle est estimée à 0,17 et il représente également un risque fort de susceptibilité. En effet, les odds ratio sont aux alentours de 2-3 chez les individus porteurs d'un variant à risque pour ce gène (homozygotes) et aux alentours de 7-8 chez les individus porteurs de 2 variants à risque (homozygotes) et 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.* [3] 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. Il estime que 10 % de la population ont 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, 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).

4. 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, impliqués dans l'angiogénèse, la voie des lipides, la matrice extracellulaire: *VEGF*, *TGFBR1*, *APOE*, *LIPC*, *SCARB1*, *COL10A1*, *COL8A1*...

■ Variants rares

Les études génétiques ont également permis d'identifier de rares variants [4].

Ils sont dits rares car leur fréquence allélique est faible dans la population générale (MAF $\leq 1\%$), ils sont responsables d'une association très forte à la maladie. Le premier variant rare identifié dans la DMLA était le variant *CFHR1210C* avec un OR à 18,8. D'autres variants ont été identifiés tels le *CFI* impliqué dans la cascade du complément avec un OR à 22,2, ou encore *C3*, *C9* et également des gènes en dehors de la cascade du complément *TIMP3*, *SLC16A8*...

Ces variants rares présentent des effets fonctionnels clairs avec des phénotypes cliniques particuliers : début de la maladie plus précoce, nombre important de drusen en particulier présence de drusen extramaculaires, présence de drusen en nasal de la papille, avec drusen cristallins ou calcifiés. De plus, ces variants rares ont été associés plus fréquemment chez les patients avec atrophie géographique que DMLA exsudative.

Les dernières études internationales sur la génétique de la DMLA estiment qu'à peu près la moitié de l'héritabilité est identifiée, et qu'à ce jour, malgré les progrès dans ce domaine, beaucoup reste à découvrir [5].

■ Modèles prédictifs dans la DMLA

Différents modèles prédictifs ont été élaborés associant les facteurs de risque environnementaux, génétiques et les caractéristiques du fond d'œil, pour donner un risque statistique ultérieur de développer une DMLA [6]. Un modèle prédictif disponible en ligne a également été développé [7].

■ Pharmacogénétique et DMLA

De plus en plus d'études ont étudié la réponse aux différents traitements de la DMLA en fonction des facteurs de susceptibilité génétique en particu-

lier 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, néanmoins plus controversé à ce jour pour les antioxydants.

Une première méta-analyse, regroupant 10 études et 1510 patients a été publiée dans *PlosOne* en 2012 et conclut à une association du variant *Y402H* du gène *CFH* avec la réponse au traitement, en particulier pour les anti-VEGF [8]. Ces résultats ont ensuite été répliqués par plusieurs méta-analyses récentes, néanmoins non confirmé dans les larges études randomisées CATT et IVAN [9]

Par ailleurs, la phase II de l'étude MAHALO analysant l'effet du lampalizumab, dans la DMLA atrophique, avait montré un rôle thérapeutique plus grand dans un sous-groupe de patients présentant un polymorphisme spécifique pour le gène *CFI*. Il sera intéressant de connaître les résultats complets postérieurs dans les différents sous-groupes génétiques.

Enfin, il est à noter que de premiers essais de thérapie génique pour la DMLA exsudative ont été menés avec pour cible le VEGF en générant des molécules endogènes antiangiogéniques par le biais de vecteurs viraux.

■ 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 ils n'ont pas permis, à ce jour, d'aboutir à des thérapeutiques ou 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 qu'il y a un risque plus grand

que les apparentés soient atteints d'une DMLA que la population générale. Nous pouvons sensibiliser les enfants de patients atteints de DMLA à respecter les règles hygiéno-diététiques recommandées, d'éviter le tabac, de surveiller le fond d'œil après 50 ans mais finalement, comme chez tout le monde. Certains patients nous demandent parfois, malgré leur mode de vie sain et l'absence de facteurs de risques environnementaux pourquoi 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 réalisés ces dernières années non seulement dans une meilleure compréhension de la maladie et dans l'élaboration de thérapies 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, et selon des procédés simples (ex : écouvillon sali-

vaire) ainsi nous pouvons entrevoir les consultations futures en DMLA où nous réaliserons les tests génétiques après avoir examiné le fond d'œil des patients pour répondre aux questions de l'évolution de la maladie ou pour l'adoption de la stratégie thérapeutique en fonction du génotype.

BIBLIOGRAPHIE

1. SCHAUMBERG DA, HANKINSON SE, GUO Q *et al.* A prospective study of 2 major age-related macular degeneration susceptibility alleles and interactions with modifiable risk factors. *Arch Ophthalmol*, 2007;125:55-62.
2. RIVERA A, FISHER SA, FRITSCHÉ 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;14:3227-3236.
3. SCHOLL HP, FLECKENSTEIN M, CHARBEL ISSA P *et al.* An update on the genetics of age-related macular degeneration. *Mol Vis*, 2007;13:196-205.
4. WARWICK A, LOTERY A. Genetics and genetic testing for age-related macular degeneration. *Eye*, 2017.
5. FRITSCHÉ LG, IGL W, BAILEY JN *et al.* A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nat Genet*, 2016;48:134-143.
6. SEDDON JM, REYNOLDS R, YU Y *et al.* Risk models for progression to advanced age-related macular degeneration using demographic, environmental, genetic, and ocular factors. *Ophthalmology*, 2011;118:2203-2211.
7. KLEIN ML, FRANCIS PJ, FERRIS FL *et al.* Risk assessment model for development of advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 2011;129:1543-1550.
8. CHEN H, YU KD, XU GZ. Association between variant Y402H in age-related macular degeneration (AMD) susceptibility gene *CFH* and treatment response of AMD: a meta-analysis. *PLoS One*, 2012;7:e42464.
9. SCHWARTZ SG, BRANTLEY MA, KOVACH JL *et al.* Hot Topics in Pharmacogenetics of Age-Related Macular Degeneration. *Curr Pharm Des*, 2017;23:547-550.

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