

■ Le dossier – Épigénétique et ophtalmologie

Épigénétique et dégénérescence maculaire liée à l'âge

RÉSUMÉ : L'épigénétique pourrait être un élément de liaison entre les aspects génétiques, en particulier ceux relevant du polymorphisme, leur interférence avec l'environnement, l'interférence des variants à risque entre eux et l'expression du phénotype qui reste actuellement difficile à prédire.

L'influence de *"l'environnement au sens large"*, avancée par Cruickshanks et par l'équipe de Rotterdam pour expliquer la diminution récente de l'incidence de la DMLA, rejoint celle de Spaide qui évoque l'influence *"d'autres facteurs génétiques et environnementaux"* pour faire le lien entre l'épaisseur choroïdienne, le type de drusen et le type de néovaisseaux choroïdiens de la DMLA. L'épigénétique pourrait ainsi trouver sa place près des facteurs environnementaux pour mieux comprendre la difficulté à expliquer l'hérédité de la maladie.



T. DESMETTRE

Centre de rétinie médicale,
MARQUETTE-LEZ-LILLE,
Queen Anne St. Medical Centre,
LONDRES.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une pathologie multifactorielle complexe comportant des facteurs génétiques multiples, environnementaux et constitutionnels. L'inflammation, le stress oxydatif et le métabolisme des lipides semblent des éléments prépondérants dans la pathogénie de la maladie. L'importance des facteurs génétiques a surtout été révélée avec l'influence des variations du facteur H d'histocompatibilité (*CFH*) et celle du gène de susceptibilité *ARSM*. Une autre composante, l'épigénétique, pourrait permettre d'expliquer certaines des relations entre les facteurs environnementaux et les facteurs génétiques.

Malgré l'importance de la susceptibilité génétique dans la DMLA, les formes familiales de la maladie sont relativement rares dans nos consultations [1]. Certains variants n'ont un retentissement sur le phénotype que lorsqu'ils sont associés à d'autres allèles à risques [2, 3]. De la même manière, l'expression de certains variants à risque peut dépendre de facteurs environnementaux [2].

L'épigénétique décrit les modulations de l'activité des gènes qui peuvent être

transmises avec les divisions cellulaires sans modification de l'ADN [4-6]. Les molécules impliquées dans ces mécanismes sont désignées par le terme "épigénome" [7]. En ophtalmologie, plusieurs auteurs ont récemment montré l'influence de facteurs épigénétiques dans la DMLA [8, 9]. Une meilleure compréhension de l'implication des variants génétiques à risque, de leur relation avec l'épigénétique et les facteurs environnementaux permettrait de mieux quantifier le risque de développer la maladie ou de mieux comprendre les variations récentes de l'incidence de la DMLA.

■ Implications pour la DMLA

L'inflammation, le stress oxydatif et des altérations du métabolisme des lipides sont trois éléments qui semblent prépondérants dans la pathogénie de la DMLA. Ces éléments apparaissent reliés à des facteurs génétiques et aux facteurs environnementaux. Par exemple, le polymorphisme du gène du facteur H du complément (*CFH*) fait apparaître des variants à risque qui sont associés à un certain défaut de régulation des processus inflammatoires. Des gènes

du métabolisme lipidique ont été identifiés comme liés à la DMLA (gènes *LIPC* et *CETP*) ou le gène *SCARB1* qui serait associé à l'élimination du cholestérol et au transport de la lutéine [10].

Les facteurs de risque liés à l'environnement sont globalement associés au stress oxydant (tabagisme, carences en vitamines et oligo-éléments) ou au métabolisme lipidique. Le rapport 8 de l'étude AREDS avait été l'un des premiers éléments établissant l'implication du stress oxydant dans la pathogénie de la DMLA [11, 12]. D'autres rapports de l'étude AREDS ont confirmé cette notion [13, 14]. Enfin, le tabagisme est un facteur de risque de la DMLA et l'un des mécanismes de son implication serait la promotion du stress oxydatif [15, 16].

Les données récentes de la littérature suggèrent plusieurs niveaux d'implication de l'épigénétique dans la pathogénie de la DMLA, avec en premier lieu une méthylation de l'ADN affectant l'expression des gènes impliqués dans la protection vis-à-vis du stress oxydant, mais également des altérations de la structure de la chromatine influencées par l'hypoxie. Une acétylation des histones a été corrélée à l'angiogenèse et à l'inflammation. Enfin, les miARN (ARN non codants) sont impliqués dans la régulation des processus d'angiogenèse. Pour mémoire, les enzymes qui sont impliquées dans ces mécanismes sont l'HDAC (histone désacétylase) et la DNMT (ADN méthyltransférase). Les mesures de l'activité de ces enzymes permettent d'évaluer l'amplitude de la méthylation de l'ADN et de l'acétylation des histones, et donc d'illustrer l'implication de facteurs épigénétiques.

■ Mécanismes en cause

1. Stress oxydant et inflammation

En 2012, Hunter *et al.* ont montré une réduction des taux de glutathion S transférase mu1 (GSTM1) et mu5

(GSTM5) au niveau de l'épithélium pigmentaire (EP) et de la neurorétine de patients atteints de DMLA par rapport à des sujets témoins [17]. Ces enzymes sont impliquées dans la neutralisation des radicaux libres oxygénés. Les auteurs montrent que la diminution de cette activité enzymatique était liée à la méthylation du gène codant pour cette famille d'enzymes. Il s'agirait donc là d'une diminution de l'expression d'un gène protecteur du stress oxydatif par un mécanisme épigénétique.

Le gène du récepteur C de l'interleukine 17 (IL17RC) code pour la synthèse d'une partie du récepteur de l'interleukine 17, qui permet la modulation des cascades pro-inflammatoires associées à l'interleukine 17A et de l'interleukine 17B. Des auteurs ont montré un défaut de méthylation du gène de l'IL17C chez des patients atteints de DMLA par rapport à un groupe de patients témoins [18]. La relative inhibition des propriétés du récepteur IL17RC pourrait libérer l'action pro-inflammatoire de l'IL17A et de l'IL17B, ce qui serait concordant avec les théories inflammatoires de la pathogénie de la DMLA.

2. Inflammation et activation de la voie du complément

La clusterine (apolipoprotéine J) fait partie des *heat shock proteins* (HSP) qui protègent la membrane cellulaire et préviennent la cytolysse. On note la présence d'agrégats de clusterine dans les drusen [19, 20]. La clusterine participe aussi au transport du cholestérol. Elle est retrouvée dans les *high density lipids* (HDL), ce qui a conduit à la dénomination "apolipoprotéine J". La prévention de la cytolysse passe par une régulation de certaines protéines du complément avec une liaison au complexe d'attaque membranaire. L'inhibition du complément et de l'angiogenèse apportée par la clusterine semble moduler l'inflammation et les processus de néovascularisation au cours de la DMLA [8].

Suuronen *et al.* ont montré que l'inhibition de la HDAC augmentait l'expression de la clusterine comme de son ARNm (ARN messenger) au niveau des cellules de l'EP, ce qui montre l'implication de la méthylation de l'ADN et de l'acétylation des histones dans l'expression de cette protéine [21, 22].

De la même manière, certains auteurs ont montré que les inhibiteurs de la HDAC diminuaient les lésions rétinienues induites par les processus d'ischémie et reperfusion [23]. Cette action serait médiée par une inhibition du TNF- α .

Ces éléments illustrent l'implication des mécanismes épigénétiques dans la pathogénie de la DMLA par le biais des mécanismes de l'angiogenèse et de l'inflammation.

3. HIF, stress oxydant et angiogenèse

La réponse cellulaire à l'hypoxie fait intervenir des facteurs de transcription (HIF : *hypoxia inducible factors*) [24]. Les HIF sont des dimères qui stimulent les processus d'angiogenèse en majorant la production du VEGF (*vascular endothelial growth factor*). Ces HIF sont métabolisés par un processus d'hydroxylation. Les conditions d'hypoxie inhibent ce processus d'hydroxylation ce qui conduit à l'accumulation des HIF.

Dans une étude *post-mortem*, certains auteurs ont montré l'implication des HIF dans la pathogénie des néovaisseaux choroïdiens chez des patients atteints de DMLA [25]. L'activation de la transcription du gène *HIF-1A* qui code pour le facteur HIF-1 provoque une hyperexpression du VEGF, en particulier au niveau des cellules de l'EP. Cette molécule est donc impliquée dans la pathogénie des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA. Elle pourrait d'ailleurs être une cible thérapeutique intéressante [26].

Le stress oxydant est défini par un déséquilibre entre la production des radicaux libres oxygénés (RLO) et leur

Le dossier – Épigénétique et ophtalmologie

élimination par les différents systèmes antioxydants tissulaires ou circulants. Le haut métabolisme de la neurorétine l'expose au stress oxydant. L'accumulation de RLO (et de HIF) est un facteur stimulant pour l'angiogenèse [27, 28]. L'hypoxie intermittente (ischémie/reperfusion) semble augmenter particulièrement le stress oxydant. Les RLO augmentent l'expression des HIF et diminuent leur hydroxylation, conduisant finalement à une hyperexpression du VEGF [29]. Plusieurs auteurs ont ainsi tenté de relier les aspects inflammatoires (liés aux polymorphismes *CHF*) et les processus d'angiogenèse au niveau de la membrane de Bruch et de l'épithélium pigmentaire [30-32]. Johnson *et al.* ont montré que l'hypoxie induit une série de modifications des histones associée à une diminution ou une majoration des phénomènes de transcription [33].

L'hypoxie provoque donc une diminution globale des mécanismes de transcription qui semble en partie associée à des modifications épigénétiques, même si la séquence précise des événements reste encore mal élucidée.

4. ARN non codants

Les ARN non codants sont apparus depuis une dizaine d'années comme un élément de la régulation de l'expression des gènes. Il s'agit de brins simples d'ARN comportant une vingtaine de nucléotides [34]. Ces miARN interviennent après la transcription en inhibant la traduction de l'ARN messager. Ils sont capables de s'apparier avec l'ARN messager pour inhiber la synthèse d'une protéine [35]. Ils pourraient être impliqués dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques, par exemple dans certains cancers.

Plusieurs miARN, en particulier le miARN-21, ont été impliqués dans la régulation des processus d'angiogenèse [36, 37]. Une hyperexpression du miARN-21 pourrait être un moyen de réduire les processus d'angiogenèse

au cours de la DMLA exsudative. Il semble d'ailleurs qu'un même miARN soit capable d'inhiber plusieurs ARN messagers et donc la synthèse de plusieurs protéines. Les anti-VEGF actuellement utilisés en pratique clinique ont au contraire une cible unique ce qui peut contribuer à la limitation de leur efficacité [8].

Les miARN sont donc des éléments de l'épigénome qui sont impliqués dans la seconde étape de la synthèse des protéines. Certaines de ces molécules, comme le miARN-21, ont une implication dans l'angiogenèse.

Données épidémiologiques récentes

Plusieurs auteurs ont récemment montré une diminution de l'incidence de la DMLA [38-40]. Cruickshanks *et al.* ont montré que, depuis le début du siècle dernier, chaque génération a un risque 60 % moindre de développer une DMLA dans les 5 ans par rapport à la génération précédente [39] (fig. 1).

Ces données illustrent un "meilleur vieillissement" des individus au fur et à mesure des générations successives. Elles montrent aussi l'importance des facteurs environnementaux vis-à-vis de l'incidence de la DMLA. Cette association générationnelle est demeurée significative même après ajustement pour l'âge, le sexe, le tabagisme, le niveau d'éducation, l'exercice physique, le taux de HDL-cholestérol, le taux de protéine C-réactive, l'utilisation de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, de statines et même pour l'utilisation de formulations multivitaminées [39].

Les chiffres de l'étude de Cruickshanks sont d'ailleurs cohérents avec les observations de l'équipe de Rotterdam qui avait aussi montré en juillet 2017 une diminution de l'incidence de la DMLA en Europe [38]. Selon ces 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

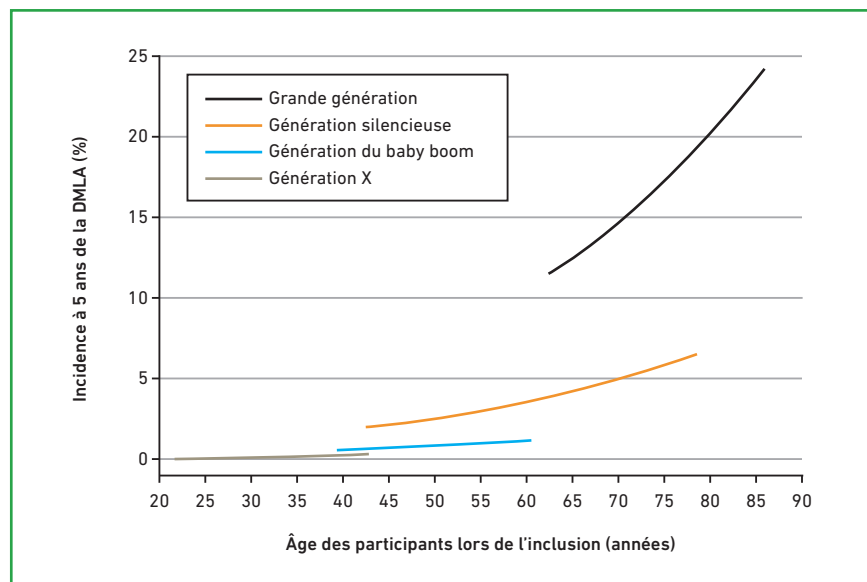


Fig. 1 : Estimation du risque de développer une DMLA à 5 ans en fonction de la génération des individus. Grande génération : sujets nés entre 1901 et 1924 ; génération silencieuse : sujets nés entre 1925 et 1945 ; génération du baby boom : sujets nés entre 1946 et 1964 ; génération X : sujets nés entre 1965 et 1984 (d'après [39]).

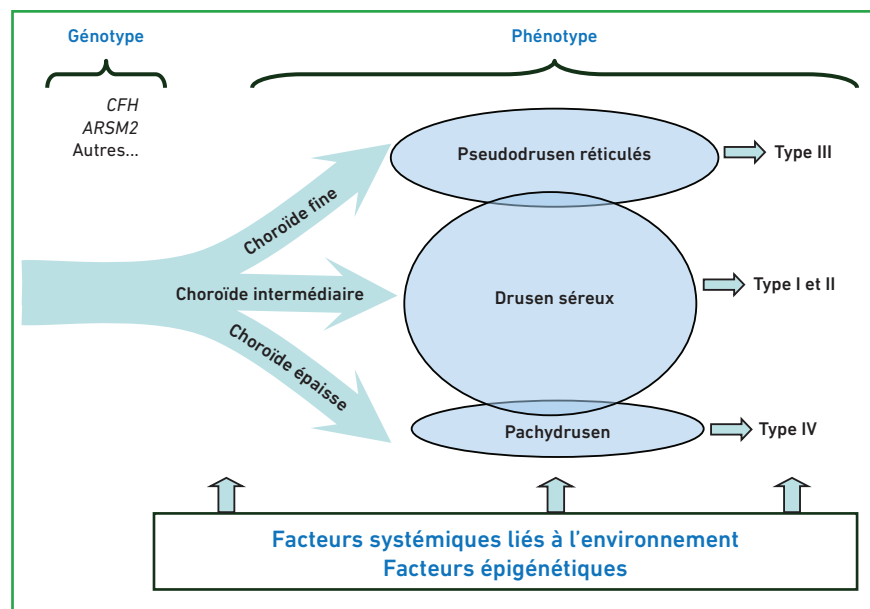


Fig. 2 : À partir de facteurs de risque génétiques communs (*ARMS2*, *CFH*), certains facteurs génétiques ou certains facteurs associés à l'environnement influenceraient l'épaisseur de la choroïde, le type de drusen et le type de néovaisseaux choroïdiens (d'après [42]).

xx^e 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 que l'amélioration de l'environnement "au sens large" a pu diminuer l'exposition à des neurotoxines qui étaient auparavant présentes dans l'eau, la nourriture. La meilleure prise en charge des infections avec les antibiotiques utilisés depuis les années 1940 a pu aussi diminuer les séquelles tardives d'infections acquises au cours de l'enfance. Cette notion d'environnement au sens large pourrait être relayée par des facteurs épigénétiques [8].

Drusen et épaisseur de la choroïde

Richard Spaide a récemment tenté de corréler le type de drusen observé avec l'épaisseur de la choroïde et les sous-types de néovaisseaux [41]. Les pseudodrusen réticulés seraient corrélés à une choroïde fine, ce qui est cohérent avec les observations des néovaisseaux de

type III. Les drusen séreux seraient le plus souvent associés à une choroïde normale et des néovaisseaux de type I ou II. Enfin, les pachydrusen seraient associés à des choroïdes épaisses et des néovaisseaux de type IV.

Dans le schéma initialement proposé par Spaide, à partir de facteurs de risques génétiques communs (*ARMS2*, *CFH*), certains autres facteurs génétiques ou certains facteurs associés à l'environnement influenceraient l'épaisseur de la choroïde et le type de drusen. Les facteurs épigénétiques pourraient logiquement trouver une place entre les facteurs génétiques et les facteurs environnementaux [42] (**fig. 2**).

BIBLIOGRAPHIE

1. OEVERHAUS M, MEYER ZU WESTRUP V, DIETZEL M *et al*. Genetic polymorphisms and the phenotypic characterization of individuals with early age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*, 2017;238:6-16.
2. HADDAD S, CHEN CA, SANTANGELO SL *et al*. The genetics of age-related macular degeneration: a review of progress to date. *Surv Ophthalmol*, 2006;51: 316-363.
3. BONYADI M, JABBARPOOR BONYADI MH, YASERI M *et al*. Interactions among different genetic loci in age-related macular degeneration. *Ophthalmic Genet*, 2018;39:189-193.
4. HJELMELAND LM. Dark matters in AMD genetics: epigenetics and stochasticity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011;52:1622-1631.
5. USHIJIMA T, WATANABE N, OKOCHI E *et al*. Fidelity of the methylation pattern and its variation in the genome. *Genome Res*, 2003;13:868-874.
6. WADDINGTON CH. The epigenotype. 1942. *Int J Epidemiol*, 2012;41:10-13.
7. MAZZIO EA, SOLIMAN KF. Basic concepts of epigenetics: impact of environmental signals on gene expression. *Epigenetics*, 2012;7:119-130.
8. GEMENETZI M, LOTERY AJ. The role of epigenetics in age-related macular degeneration. *Eye*, 2014;28:1407-1417.
9. POGUE AI, LUKIW WJ. Up-regulated pro-inflammatory microRNAs (mi-RNAs) in Alzheimer's disease (AD) and Age-Related Macular Degeneration (AMD). *Cell Mol Neurobiol*, 2018;38:1021-1031.
10. ZERBIB J, SEDDON JM, RICHARD F *et al*. rs5888 variant of *SCARB1* gene is a possible susceptibility factor for age-related macular degeneration. *PLoS One*, 2009;4:e7341.
11. 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 no. 8. *Arch Ophthalmol*, 2001;119:1417-1436.
12. CLEMONS TE, MILTON RC, KLEIN R *et al*. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors for the incidence of advanced age-related macular degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology*, 2005;112:533-539.
13. CHEW EY, CLEMONS TE, AGRON E *et al*. Long-term effects of vitamins C and E, beta-carotene, and zinc on age-related macular degeneration: AREDS report no. 35. *Ophthalmology*, 2013;120:1604-1611.e4.
14. GLASER TS, DOSS LE, SHIH G *et al*. The association of dietary lutein plus zeax-

Le dossier – Épigénétique et ophtalmologie

- anthin and b vitamins with cataracts in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS Report No. 37. *Ophthalmology*, 2015;122:1471-1479.
15. BUCH H, VINDING T, LA COUR M *et al.* Risk factors for age-related maculopathy in a 14-year follow-up study: the Copenhagen City Eye Study. *Acta Ophthalmol Scand*, 2005;83:409-418.
 16. SMITH W, ASSINK J, KLEIN R *et al.* Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology*, 2001;108:697-704.
 17. HUNTER A, SPECHLER PA, CWANGER A *et al.* DNA methylation is associated with altered gene expression in AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012;53:2089-2105.
 18. WEI L, LIU B, TUO J *et al.* Hypomethylation of the IL17RC promoter associates with age-related macular degeneration. *Cell Rep*, 2012;2:1151-1158.
 19. ANDERSON DH, MULLINS RF, HAGEMAN GS *et al.* A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol*, 2002;134:411-431.
 20. CRABB JW, MIYAGI M, GU X *et al.* Drusen proteome analysis: an approach to the etiology of age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002;99:14682-14687.
 21. GOTTLICHER M, MINUCCI S, ZHU P *et al.* Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells. *EMBO J*, 2001;20:6969-6978.
 22. SUURONEN T, NUUTINEN T, RYHANEN T *et al.* Epigenetic regulation of clusterin/apolipoprotein J expression in retinal pigment epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007;357:397-401.
 23. CROSSON CE, MANI SK, HUSAIN S *et al.* Inhibition of histone deacetylase protects the retina from ischemic injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010;51:3639-3645.
 24. WANG GL, SEMENZA GL. General involvement of hypoxia-inducible factor 1 in transcriptional response to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993;90:4304-4308.
 25. SHERIDAN CM, PATE S, HISCOTT P *et al.* Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha and -2alpha in human choroidal neovascular membranes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2009;247:1361-1367.
 26. ARJAMAA O, NIKINMAA M, SALMINEN A *et al.* Regulatory role of HIF-1alpha in the pathogenesis of age-related macular degeneration (AMD). *Ageing Res Rev*, 2009;8:349-358.
 27. AL-SHABRAWAY M, ROJAS M, SANDERS T *et al.* Role of NADPH oxidase in retinal vascular inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008;49:3239-3244.
 28. USHIO-FUKAI M, NAKAMURA Y. Reactive oxygen species and angiogenesis: NADPH oxidase as target for cancer therapy. *Cancer Lett*, 2008;266:37-52.
 29. RAPINO C, BIANCHI G, DI GIULIO C *et al.* HIF-1alpha cytoplasmic accumulation is associated with cell death in old rat cerebral cortex exposed to intermittent hypoxia. *Aging Cell*, 2005;4:177-185.
 30. KILLINGSWORTH MC, SARKS JP, SARKS SH. Macrophages related to Bruch's membrane in age-related macular degeneration. *Eye*, 1990;4:613-621.
 31. PENFOLD PL, KILLINGSWORTH MC, SARKS SH. Senile macular degeneration: the involvement of immunocompetent cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1985;223:69-76.
 32. PENFOLD PL, MADIGAN MC, GILLIES MC *et al.* Immunological and aetiological aspects of macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*, 2001;20:385-414.
 33. JOHNSON AB, DENKO N, BARTON MC. Hypoxia induces a novel signature of chromatin modifications and global repression of transcription. *Mutat Res*, 2008;640:174-179.
 34. KIM VN, HAN J, SIOMI MC. Biogenesis of small RNAs in animals. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009;10:126-139.
 35. PILLAI RS, BHATTACHARYYA SN, FILIPOWICZ W. Repression of protein synthesis by miRNAs: how many mechanisms? *Trends Cell Biol*, 2007;17:118-126.
 36. NICOLI S, STANDLEY C, WALKER P *et al.* MicroRNA-mediated integration of haemodynamics and VEGF signalling during angiogenesis. *Nature*, 2010;464:1196-1200.
 37. SABATEL C, MALVAUX L, BOVY N *et al.* MicroRNA-21 exhibits antiangiogenic function by targeting RhoB expression in endothelial cells. *PLoS One*, 2011;6:e16979.
 38. COLIJN JM, BUITENDIJK GHS, PROKOFYEVA E *et al.* Prevalence of age-related macular degeneration in Europe: the past and the future. *Ophthalmology*, 2017;124:1753-1763.
 39. CRUICKSHANKS KJ, NONDAHL DM, JOHNSON LJ *et al.* Generational differences in the 5-year incidence of age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol*, 2017;135:1417-1423.
 40. 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.
 41. SPAIDE RF. Disease expression in nonexudative age-related macular degeneration varies with choroidal thickness. *Retina*, 2018;38:708-716.
 42. DESMETTRE TJ. Epigenetics in Age-related Macular Degeneration (AMD). *J Fr Ophtalmol*, 2018;41:e407-e415.

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