Mensuel
Novembre 2019

réalités

n° 266

OPHTALMOLOGIQUES

Le dossier :
Épigénétique et ophtalmologie

Fond d'œil anormal de l'enfant

Compléments en micronutrition en 2019

Œil, maladie de Lyme et syphilis : épidémiologie et formes cliniques

www.realites-ophtalmologiques.com
La FMC de l'ophtalmologiste d'aujourd'hui pour préparer la médecine de demain

“Une mutuelle d’assurance créée par et pour les professionnels de santé… ça change quoi ?„

NOUS VOUS ASSURONS DES GARANTIES ADAPTÉES À VOTRE PROFESSION.
Nous agissons toujours dans votre intérêt.

3233 Service gratuit + prix appel
macsf.fr

17_675 - 08/2017 - Crédit photo : Getty Images - Création : clps&co

Brèves

Rétinopathie diabétique proliférative : continuer les PPR !

Hutton DW, Stein JD, Glassman AR *et al.* Five-year cost-effectiveness of intravitreous ranibizumab therapy vs panretinal photocoagulation for treating proliferative diabetic retinopathy: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*, 2019 [published online].

L'économie est une science finalement très sinistre qui vise à évaluer la façon dont les valeurs sont distribuées dans la société [1]. On emploi ici le terme "valeur" pour désigner un certain nombre d'éléments utiles comme que la nourriture, l'éducation, le logement. Ces valeurs ont une relative rareté, associée au fait qu'il y a davantage de demande que d'offre, et l'une des conséquences de la rareté est que les individus sont amenés à abandonner certaines valeurs pour en acquérir d'autres [2]. Par exemple, pour l'acquisition d'une voiture, on échangera une somme d'argent qui a été gagnée au dépend d'un certain nombre d'heures de loisir. En d'autres termes, on échange du temps de loisir contre une voiture. On conçoit bien le caractère sinistre de l'économie puisque les choses qui nous sont utiles et agréables ne sont pas simplement créées mais toujours acquises au détriment d'autres choses.

La santé est une valeur et la vue un élément de la santé. Les ressources de la société sont mobilisées pour le maintien de la santé et ce maintien est fait au détriment d'autres choses…

Depuis son agrément en 2006, le ranibizumab a complètement modifié le pronostic de nombreuses maladies de la rétine, en premier lieu celui des formes néovasculaires de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), mais aussi celui des complications rétiniennes du diabète (***fig. 1***) et des formes œdémateuses des occlusions veineuses. Compte tenu des améliorations anatomiques et fonctionnelles qui ont été apportées, il est logique que les ophtalmologistes puissent imaginer utiliser les anti-VEGF en première intention dans de nombreuses indications. L'analyse secondaire des données du protocole S publiée dans le dernier numéro de *JAMA Ophthalmology* par l'équipe du DRCR.net vient peut-être à point pour apporter des données économiques et montrer que, dans certaines circonstances, les ressources de la société sont mieux utilisées avec un traitement moins coûteux, même s'il peut apparaître un peu moins efficace.

Les auteurs visaient à comparer les rapports coût/efficacité à 5 ans et à 10 ans d'un traitement par anti-VEGF (ranibizumab 0,5 mg) et d'une photocoagulation panrétinienne (PPR) chez les patients présentant une rétinopathie diabétique proliférante. Les auteurs utilisaient la notion de QALY (*quality-adjusted life year*: année de vie pondérée par la qualité) qui est un indicateur économique visant à estimer la "valeur de la vie" [3]. Le QALY est utilisé en médecine pour déterminer la valeur pécuniaire d'une intervention ou d'un traitement. Une année en bonne santé correspond à un QALY de 1, une intervention causant la mort correspond à un QALY de 0, une année au cours de laquelle l'intervention thérapeutique permet de prolonger l'espérance de vie effective mais affecte les conditions de vie (par exemple, en évitant le décès au prix d'un handicap) sera comptée entre 0 et 1.

Le tableau 2 de l'article du DRCR.net montre que, pour les patients avec une rétinopathie proliférative mais sans baisse d'acuité visuelle, un traitement par ranibizumab apporte une amélioration de la qualité de vie mesurée en QALY de 0,04 comparée à celle apportée par un traitement par une photocoagulation panrétinienne. Sur une période de 5 ans, la différence de coût est estimée par les auteurs à $23 000. Ce calcul permet d'estimer le QALY à $600 000 par patient. À l'opposé, pour la cohorte des patients avec un œdème maculaire diabétique étendu à la zone centrale avec baisse d'acuité visuelle, la prise en charge de la rétinopathie par ranibizumab peut être estimée de la même manière à $65 000 par QALY.

Les auteurs concluent ainsi que le rapport coût/efficacité du traitement par anti-VEGF pour la rétinopathie proliférative n'est favorable que chez les patients qui présentent en outre une baisse de vision associée à un œdème maculaire cystoïde étendu à la zone centrale.

En dehors de l'aspect économique sinistre apporté par cette étude, il faut rappeler certains éléments déjà publiés par de

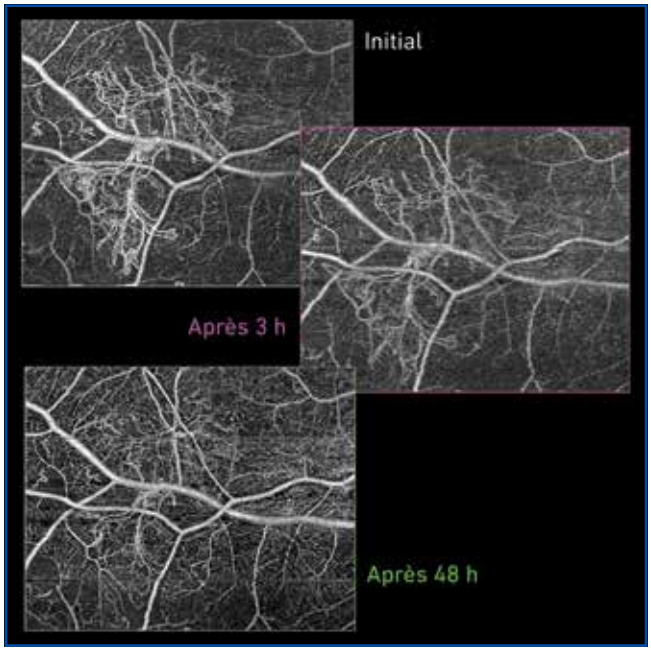


Fig. 1 : OCT-A : bouquet de néovaisseaux en proche périphérie chez une patiente présentant une rétinopathie diabétique proliférante et un œdème maculaire cystoïde étendu à la zone centrale. On note l'aspect initial. L'aspect observé 3 h après l'injection intravitréenne de ranibizumab et 48 h après l'IVT montrent la résorption progressive des néovaisseaux rétiniens (clichés T. Desmettre).

Brèves

nombreux auteurs. Les anti-VEGF n'ont qu'un caractère suspensif sur la rétinopathie périphérique. Une série comportant un grand effectif a montré que le nombre de patients perdus de vue après traitement anti-VEGF pour une rétinopathie diabétique était de 22 % après 4 ans [4]. En outre, les anti-VEGF masquent à court terme les signes d'ischémie observés sur les clichés couleur, ce qui peut rassurer à tort vis-à-vis d'un risque de rebond de la rétinopathie proliférative [5]. Enfin, le risque de progression de la maladie vers une prolifération vitréorétinienne a été estimé entre 2,4 et 9 % malgré le traitement anti-VEGF [6].

Un autre élément souligné plusieurs fois est le caractère parfois "léger" de la PPR réalisé aux États-Unis, qui peut avoir influencé les résultats de certaines études dans le sens d'un meilleur bénéfice apporté par les anti-VEGF.

En conclusion, malgré le caractère parfois spectaculaire des résultats et la facilité relative de mise en œuvre d'un traitement anti-VEGF, les arguments économiques s'ajoutent aux arguments cliniques pour continuer à proposer une photocoagulation panrétinienne aux stades de rétinopathie préproliférante et proliférante.

BIBLIOGRAPHIE

1. Thompson D. Why economics is really called 'the dismal science'. The (not-so-dismal) origin myth of a ubiquitous term. *The Atlantic*, 2013. www.theatlantic.com/business/archive/2013/12/why-economics-is-reallycalled-the-dismal-science/282454/ (accédé en novembre 2019).
2. Kymes SM, Vollman D. Recognizing the true cost of medical spending—an assessment of ranibizumab for retinal disorders. *JAMA Ophthalmol*, 2019 [Epub ahead of print].
3. Définition des QALY : fr.wikipedia.org/wiki/QALY. (accédé en novembre 2019).
4. Obeid A, Gao X, Ali FS *et al.* Loss to follow-up in patients with proliferative diabetic retinopathy after panretinal photocoagulation or intravitreal anti-VEGF injections. *Ophthalmology*, 2018;125:1386-1392.
5. Bonnin S, Dupas B, Lavia C *et al.* Anti-vascular endothelial growth factor therapy can improve diabetic retinopathy score without change in retinal perfusion. *Retina*, 2019;39:426-434.
6. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM *et al.* Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials. *Ophthalmology*, 2013;120:2013-2022.

Intérêts des tests génétiques pour la détection précoce de la myopie forte

Ghorbani Mojarrad N, Plotnikov D, Williams C *et al.*; UK Biobank Eye and Vision Consortium. Association between polygenic risk score and risk of myopia. *JAMA Ophthalmol*, 2019 [published online].

La myopie se développe le plus souvent pendant l'enfance et l'adolescence. Les éléments pouvant diminuer la progression de la myopie, tels que l'augmentation du temps passé à l'extérieur, la réduction de l'exposition à la lumière artificielle et l'orthokératologie, sont plus efficaces s'ils sont mis en œuvre de façon précoce [1-4]. Pour cette raison, il apparaît utile de dépister précocement les enfants à risque de développer une myopie.

Actuellement, la méthode de référence consiste à effectuer une réfraction sous cycloplégiques en recherchant une hypermétropie qui serait trop faible chez les jeunes enfants [5]. La mise en œuvre de la cycloplégie dépend cependant de la densité des ophtalmologistes et peut être difficile à réaliser à grande échelle. Pour ces raisons, un test génétique effectué à partir d'un prélèvement sanguin ou un simple prélèvement de salive pourrait faciliter le dépistage de la myopie. Ce type de test ne nécessite pas l'instillation de cycloplégiques ni d'examen, il pourrait même être réalisé dès la naissance en cas d'antécédents familiaux.

Les auteurs de cette méta-analyse "multitrait" ont repris les résultats de 3 études génétiques à grande échelle (*Genome-Wide Association Studies* [GWAS]), totalisant 711 984 sujets, dans le but d'évaluer l'intérêt de tests génétiques pour quantifier le risque de développer une myopie forte chez l'enfant. Les participants de ces études GWAS avaient été recrutés au Royaume Uni entre janvier 2006 et octobre 2010. Un score polygénique a ensuite été établi et la méta-analyse a été réalisée à Cardiff entre février 2018 et mai 2019. Les auteurs ont utilisé une méthodologie complexe utilisant l'aire sous la courbe de la valeur du score pour calculer le risque prédictif d'une myopie chez 1 516 sujets.

Les résultats de l'analyse montrent que le score polygénique augmente en fonction du risque de myopie, aussi bien pour les myopies peu importantes que pour les myopies pathologiques (> 6 dioptries). En particulier, les 10 % de sujets ayant les scores les plus élevés avaient un risque de myopie forte multiplié par 6,1 par rapport aux autres (IC 95 % : 3,4-10,9) (***fig. 1***). Les auteurs montrent ainsi la possibilité de répartir les enfants en 2 groupes suivant les résultats du test : un groupe à faible risque de myopie ou myopie forte représentant globalement 75 % de l'échantillon, un groupe à haut risque représentant 25 % de l'échantillon, associé à un risque multiplié par 3 à 5. Dans ce dernier groupe, on peut isoler un sous-groupe d'environ 10 %

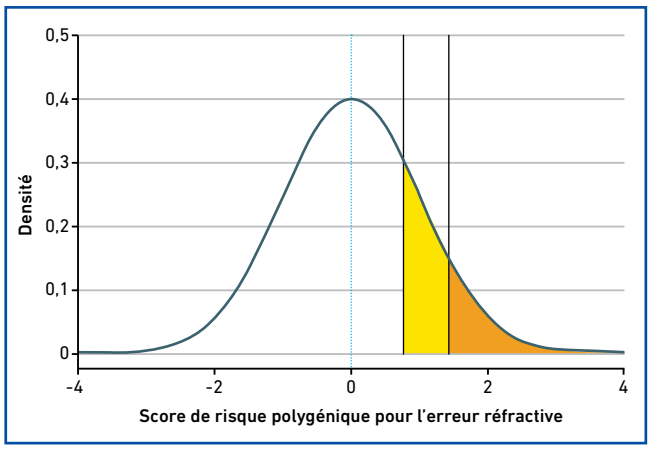


Fig. 1 : Risque polygénique (valeurs standardisées) en fonction de l'erreur réfractive. L'*odds ratio* pour la myopie forte était multiplié par 4 dans le 25e percentile de la courbe (**zones jaune et orange**) par rapport au reste de la population. Les 10 % des sujets ayant les scores les plus élevés avaient un risque de myopie forte multiplié par 6,1 (**zone orange**). La ligne verticale en **pointillés bleus** correspond à un score polygénique à 0 (d'après Ghorbani Mojarrad N *et al. JAMA Ophthalmol*, 2019).

des enfants, avec un risque multiplié par 5 à plus de 6, qui pourrait très probablement bénéficier des mesures préventives telles que l'augmentation du temps passé à l'extérieur ou des traitements visant à limiter l'importance de la myopie, tels que l'orthokératologie ou l'instillation de dérivés atropiniques.

Les auteurs relativisent cependant leurs résultats en montrant une sensibilité qui semble finalement moindre que celle de la réfraction sous cycloplégiques. Ils concluent que ce type de test génétique peut être utile pour détecter les enfants à risque de myopie avant l'âge de 6 ans lorsqu'une réfraction sous cycloplégiques est encore difficile. Après l'âge de 6 ans, cette réfraction sous cycloplégiques reste le moyen le plus sensible pour indiquer le risque de myopie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sun Y, Xu F, Zhang T *et al.* Orthokeratology to control myopia progression. *PLoS One*, 2015;10:e0124535.
2. Walline JJ, GreinerKL, McVeyME *et al.* Multifocal contact lens-myopia control. *OptomVis Sci*, 2013;90:1207-1214.
3. Ruiz-Pomeda A, Pérez-Sánchez B, Valls I *et al.* MiSight Assessment Study Spain (MASS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018;256:1011-1021.
4. Chia A, Lu QS, Tan D. Five-year clinical trial on atropine for the treatment of myopia 2. *Ophthalmology*, 2016;123:391-399.
5. Zadnik K, Sinnott LT, Cotter SA *et al.;* Collaborative Longitudinal Evaluation of Ethnicity and Refractive Error (CLEERE) Study Group. Prediction of juvenile-onset myopia. *JAMA Ophthalmol*, 2015;133:683-689.

T. DESMETTRE
Centre de rétine médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE,
Queen Anne St. Medical Centre,
LONDRES.

NOUVEAU

LIB3RTÉ

DANS LE TRAITEMENT DE L'OMD CHRONIQUE

ILUVIEN®

ILUVIEN 190 microgrammes,
implant intravitréen avec applicateur
Acétonide de fluocinolone

REMBOURSÉ
Agréé. Coll.

ILUVIEN® est indiqué dans le traitement de la perte d'acuité visuelle associée à l'œdème maculaire diabétique chronique lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante*.
* voir Propriétés pharmacodynamiques

Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.
ILUVIEN® est un médicament d'exception qui doit être prescrit
en conformité avec sa fiche d'information thérapeutique.

ILUVIEN® fait l'objet d'un plan de gestion des risques. Avant de prescrire ILUVIEN®, nous vous invitons à consulter les outils de minimisation des risques (ansm.sante.fr), à consulter la stratégie thérapeutique (www.has.fr) et à remettre à vos patients les documents qui leur sont destinés.
Pour une information complète sur ce médicament, veuillez consulter le RCP sur le site internet de l'ANSM (ansm.sante.fr).

P/ILV019-06/19 - 18/07/61412157/PM/005

148, Avenue G. Guynemer - 06700 Saint-Laurent du Var
Tél. : 04 93 19 54 03 - **www.horus-pharma.fr**

Horus PHARMA

réalités
OPHTALMOLOGIQUES

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J.P. Adenis, Pr J.L. Arné, Pr Ch. Baudouin, Pr T. Bourcier, Pr A. Brézin, Pr A. Bron, Pr E.A. Cabanis, Pr G. Chaîne, Pr B. Cochener, Pr J. Colin, Pr Ch. Corbe, Pr G. Coscas, Pr C. Creuzot-Garcher, Pr P. Denis, Pr J.L. Dufier, Pr A. Gaudric, Pr T. Hoang-Xuan, Pr J.F. Korobelnik, Pr P. Le Hoang, Dr S. Liotet, Pr F. Malecaze, Pr P. Massin, Dr S. Morax, Pr J.P. Nordmann, Pr J.P. Renard, Pr J.F. Rouland, Pr J.A. Sahel, Pr G. Soubrane, Pr E. Souied, Pr P. Turut, Pr M. Weber

COMITÉ DE LECTURE

Dr M. Assouline, Dr C. Boureau, Dr S. Defoort-Dhellemmes, Dr L. Desjardins, Dr B. Fayet, Dr C. Albou-Ganem, Dr S. Leroux-les-Jardins, Dr G. Quentel, Dr B. Roussat, Dr E. Sellem, Dr M. Tazartes, Dr M. Ullern

COMITÉ DE RÉDACTION

Dr F. Auclin, Dr S.Y. Cohen, Dr M.A. Espinasse-Berrod, Dr F. Fajnkuchen, Dr J.L. Febbraro, Dr M.N. George, Dr J.F. Girmens, Dr Y. Lachkar, Dr Y. Le Mer, Dr D.A. Lebuisson, Dr F. Malet, Dr M. Pâques, Dr C. Peyre, Dr J.J. Saragoussi, Dr R. Tadayoni, Dr F. Vayr

RÉDACTEURS EN CHEF

Dr T. Desmettre, Dr D. Gatinel

CONSEILLER DE LA RÉDACTION

Dr T. Amzallag

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Anglade, M. Meissel

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS OPHTALMOLOGIQUES

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. 0147006714, Fax : 0147006999
info@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Impression : bialec
23, allée des Grands-Pâquis
54180 Heillecourt
Commission paritaire : 0121 T 81115
ISSN : 1242 – 0018
Dépôt légal : 4e trimestre 2019

Sommaire

Novembre 2019

n° 266

Brèves

5 **Rétinopathie diabétique proliférative : continuer les PPR !**

Intérêts des tests génétiques pour la détection précoce de la myopie forte
T. Desmettre

Le dossier

Épigénétique et ophtalmologie

11 **Éditorial**
C. Creuzot-Garcher

12 **Épigénétique et génétique**
T. Desmettre

17 **Épigénétique et diabète**
F. Fajnkuchen

20 **Épigénétique et dégénérescence maculaire liée à l'âge**
T. Desmettre

25 **Épigénétique et glaucome**
F. D'Esposito, P. Bloom

30 **Épigénétique : pour ou contre !**
T. Desmettre

33 **En pratique, on retiendra**

Revues générales

34 **Œil, maladie de Lyme et syphilis : épidémiologie et formes cliniques**
C. Titah, M. Sahyoun, I. Cochereau

38 **Compléments en micronutrition en 2019**
T. Desmettre

45 **Fond d'œil anormal de l'enfant**
C. Orssaud

Un encart "Novartis, inventons l'ophtalmologie de demain" est routé avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 29.

Image de couverture
©peterschreiber.media@shutterstock.com

LA COMBINAISON JOUR/NUIT POUR LES YEUX SECS

Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire modérée à sévère, chronique et postopératoire

La protection nocturne

HYLO CONFORT® ***Plus***

- ✓ Hydratation intense et prolongée
- ✓ Acide hyaluronique de haute qualité
- ✓ Viscoélasticité
- ✓ Posologie réduite
- ✓ Sans conservateur et sans phosphate
- ✓ 300 gouttes de volume constant garanties
- ✓ Se conserve 6 mois après ouverture

VitA Nuit®

- ✓ Pommade ophtalmique contenant de la vitamine A (250 UI de palmitate de rétinol par gramme)
- ✓ Se conserve jusqu'à 6 mois après ouverture
- ✓ Sans conservateur et sans phosphate
- ✓ Jusqu'à 300 doses

HYLO CONFORT® ***Plus***, solution stérile pour usage ophtalmique topique, flacon multidose stérile de 10 ml. **Prix limite de vente : 11,66 € – Prise en charge LPPR : 9,24 €, Code LPPR 1128239. Conditions de prise en charge :** Prescription par un ophtalmologiste après diagnostic de kératite ou de kérato-conjonctivite sèche notamment par un test colorimétrique réalisé à la lampe à fente, en troisième intention après échec des substituts lacrymaux de faible viscosité et des gels. Dans ces conditions, la solution **HYLO** CONFORT® ***Plus*** n'est pas indiquée chez les porteurs de lentilles de contact. Prescription initiale ne pouvant excéder 6 mois de traitement. Renouvellement autorisé après examen ophtalmologique. Dispositif médical, CE 0197.

VitA Nuit® Pommade ophtalmique stérile, contenant de la Vitamine A, 250 U.I/g de rétinol palmitate. Tube de 5 g muni d'une canule (ACL 340104066931). Pour l'amélioration du film lacrymal et la protection de la surface de l'œil. Dispositif médical, CE 0344.

HYLO EYE CARE®

Laboratoires URSAPHARM

www.fbo.de F_KW34_2019

Le dossier – Épigénétique et ophtalmologie

Éditorial

C. CREUZOT-GARCHER
Service d'Ophtalmologie, CHU de DIJON.

"*Les espèces qui survivent ne sont pas les espèces les plus fortes, ni les plus intelligentes, mais celles qui s'adaptent le mieux aux changements.*" Cette citation de Charles Darwin montre combien l'évolution de l'homme a été le résultat d'un savant mélange entre les effets de la génétique et de son environnement…

Alors qu'on a pu récemment caractériser le génome humain et que les premières thérapies géniques commencent à trouver une application en ophtalmologie, force est de constater que la démonstration "un gène, une maladie" ne concerne malheureusement qu'une part infime de pathologies. La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), le glaucome, le diabète et ses complications sont des affections multifactorielles pour lesquelles les gènes, l'environnement et leur interaction vont jouer un rôle complexe et variable. Cette situation a quelque chose de rassurant, car la génétique est injuste puisqu'"on ne choisit pas". Le fait de pouvoir influencer les gènes par une intervention environnementale peut certes se traduire par des effets fâcheux (comme les changements de phénotype liés à la famine en juin 1944), mais ouvre également aux perspectives d'un traitement des cibles impliquées dans ces modifications de l'épigénome.

Dans ce dossier **Épigénétique et ophtalmologie**, après une revue de **Thomas Desmettre** permettant de comprendre ce qu'est l'épigénétique pour les béotiens que nous sommes, nous abordons les grands domaines actuels de l'épigénétique en ophtalmologie. **Franck Fajnkuchen** s'intéresse ainsi à la rétinopathie diabétique, tant dans l'aspect physiopathologique que dans les implications à envisager sur le plan pronostique et thérapeutique. **Thomas Desmettre** reprend les éléments faisant évoquer la place de l'épigénétique dans la DMLA, permettant en particulier de comprendre pourquoi l'amélioration de notre environnement semble avoir entraîné une diminution de la prévalence de la DMLA ces dernières années, venant compenser l'effet du vieillissement de la population. **Fabiana d'Esposito** et **Philip Bloom** abordent enfin le domaine du glaucome, nous questionnant sur la variabilité d'expression de la maladie chez des patients soumis pourtant à la même exposition pressionnelle.

Ce dossier nous emmène vers un domaine passionnant qui représente probablement une des cibles importantes de notre futur, car l'épigénétique a ceci de fantastique : ces modifications adaptatives et transmissibles d'interaction entre les gènes et l'environnement, qui vont modifier notre phénotype, peuvent être également accessibles à un traitement…

Le dossier – Épigénétique et ophtalmologie

Épigénétique et génétique

RÉSUMÉ : L'épigénétique est définie comme l'étude des modulations de l'activité des gènes, qui peuvent être transmises au fil de divisions cellulaires sans impliquer de mutation de la séquence de l'ADN. Les molécules qui sont impliquées dans ces mécanismes sont désignées par le terme épigénome. Les mécanismes font intervenir la méthylation de l'ADN, une modification des histones, un remodelage de la chromatine et une inhibition des gènes par de l'ARN non codant.
Certains de ces mécanismes sont observés en pathologie, par exemple une majoration de la méthylation de l'ADN au cours de certains cancers. Des traitements ciblant l'épigénome pourraient à l'avenir constituer un appoint thérapeutique.

T. DESMETTRE
Centre de Rétine Médicale,
MARQUETTE-LEZ-LILLE,
Queen Anne St. Medical Centre,
LONDRES.

En ophtalmologie, plusieurs auteurs ont récemment montré l'influence de facteurs épigénétiques dans la pathogénie de la cataracte, de l'œil sec, du glaucome, de la rétinopathie diabétique et de la DMLA. Une meilleure compréhension de l'implication des variants génétiques à risque de ces pathologies et de leurs relations avec les facteurs épigénétiques permettrait de mieux estimer le risque de développer ces maladies ou d'influencer leur évolution. Nous reprenons ici quelques éléments de base concernant l'épigénome, les mécanismes impliqués et la possibilité d'une transmission de facteurs épigénétiques sur plusieurs générations.

Qu'est-ce que l'épigénétique ?

L'épigénétique est habituellement définie comme l'étude des modulations de l'activité des gènes qui peuvent être transmises sans impliquer de mutation de la séquence de l'ADN [1]. Cette régulation de l'activation des gènes explique comment, alors qu'elles contiennent le même génome, toutes nos cellules se sont différenciées de manières diverses depuis l'embryon. Des modulations plus subtiles de l'activation du génome interviennent aussi au cours de la vie de l'individu, au niveau d'un même tissu, avec l'expression plus ou moins importante de certains caractères. Par exemple, dans le cadre des formes frustes de dystrophies réticulées, malgré l'influence de facteurs génétiques, on note que les altérations de l'épithélium pigmentaire et les dépôts de matériel ont un caractère très focalisé.

La modulation de l'activité des gènes recouvre d'une part un aspect physiologique associé aux différenciations cellulaires qui sont consécutives à des modifications de l'architecture de la chromatine, d'autre part un aspect pouvant être observé en pathologie. Cet aspect de l'épigénétique correspond aux modifications du phénotype qui sont induites par l'environnement au sens large. Pour certains auteurs, l'épigénétique serait un élément fondamental de l'expression de notre phénotype.

L'épigénétique expliquerait comment des éléments de l'environnement tels que le régime alimentaire, l'exposition à des médicaments, des toxines ou le "style de vie" pourraient induire des changements relativement stables de caractères, voire des maladies, éventuellement héritables sur plusieurs générations [1, 2]. Des traits épigénétiques

établis pendant le développement et/ou acquis sous l'influence de facteurs nutritionnels ou d'autres facteurs environnementaux influenceraient les interactions entre les gènes et l'environnement [2, 3]. Certains cancers, certaines maladies auto-immunes, le diabète et même des maladies oculaires pourraient être influencés par des facteurs épigénétiques. Surtout, ces modifications épigénétiques pourraient être transmises sur plusieurs générations.

Aspect physiologique de l'épigénétique

L'aspect physiologique n'est pas dénué d'intérêt parce qu'il permet de mieux comprendre comment, alors qu'elles comportent le même ADN, toutes nos cellules se sont différenciées en lignées particulières depuis l'embryogenèse.

Dans nos cellules eucaryotes, l'ADN est contenu dans le noyau et dans les mitochondries (***fig. 1***). L'ADN du noyau est séparé en 23 paires de chromosomes. L'ADN de chaque chromosome est enroulé sur lui-même, formant la chromatine. La chromatine est elle-même enroulée autour de protéines, les histones (***fig. 2***). Ces histones sont des protéines qui permettent d'ordonner l'ADN en nucléosomes. Un nucléosome comporte 8 histones et 146 paires de bases d'ADN. Ces histones jouent un rôle important dans la régulation de l'expression des gènes.

Il est probable que la mitochondrie corresponde à une bactérie assimilée par nos cellules il y a environ 2 milliards d'années, au cours d'un processus qui a permis aux organismes de survivre à l'oxygénation de l'atmosphère induite par la photosynthèse et de gérer la production d'énergie en utilisant l'oxygène.

Lors de la division cellulaire, la cellule réplique son ADN au cours de la mitose (***fig. 3***). Le processus comporte la possibilité d'altérations de la séquence des nucléotides de l'ADN. Ces erreurs dans la réplication correspondent à des mutations génétiques qui sont irréversibles et transmises à la descendance. Enfin, ces cellules filles ont la capacité de se différentier tout en conservant le même génome (***fig. 4***).

Les études en microscopie électronique ont révélé l'hétérogénéité de la chromatine du noyau avec des parties claires (euchromatine) et des parties sombres (hétérochromatine) (***fig. 5***). L'euchromatine est peu condensée et l'information génétique y est accessible. Au contraire, l'hétérochromatine est condensée avec une faible accessibilité aux informations. Le processus physiologique de différenciation cellulaire repose principalement sur la condensation de la chromatine et l'accès ou non à l'information génétique contenue dans l'ADN. La ***figure 6*** présente un lymphocyte associé à l'image de son euchromatine. Sur cette figure, l'hétérochromatine correspondrait aux gènes qui auraient permis à la cellule d'évoluer suivant une autre différentiation.

Mécanismes épigénétiques

L'épigénome regroupe les principaux mécanismes impliqués en épigénétique : l'acétylation et la méthylation de l'ADN, des modifications des histones, un remodelage de la chromatine et une

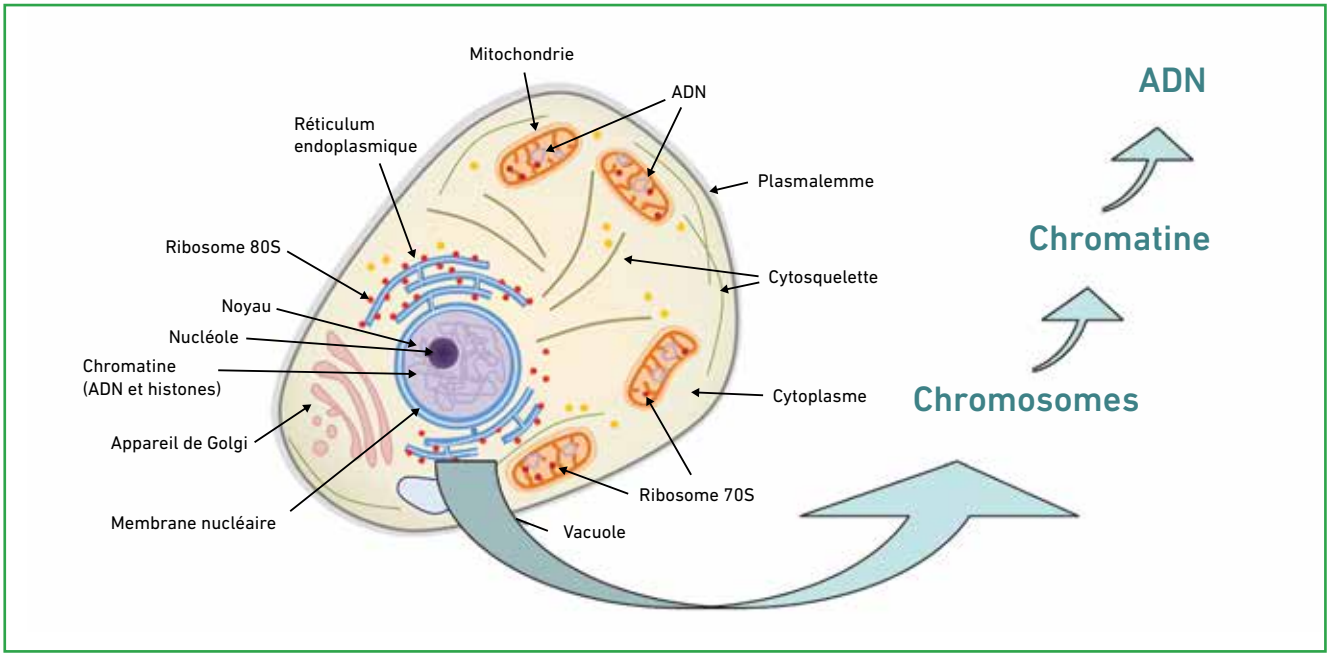


Fig. 1 : Rappel sur la structure cellulaire et l'organisation de l'ADN des chromosomes.

Le dossier – Épigénétique et ophtalmologie

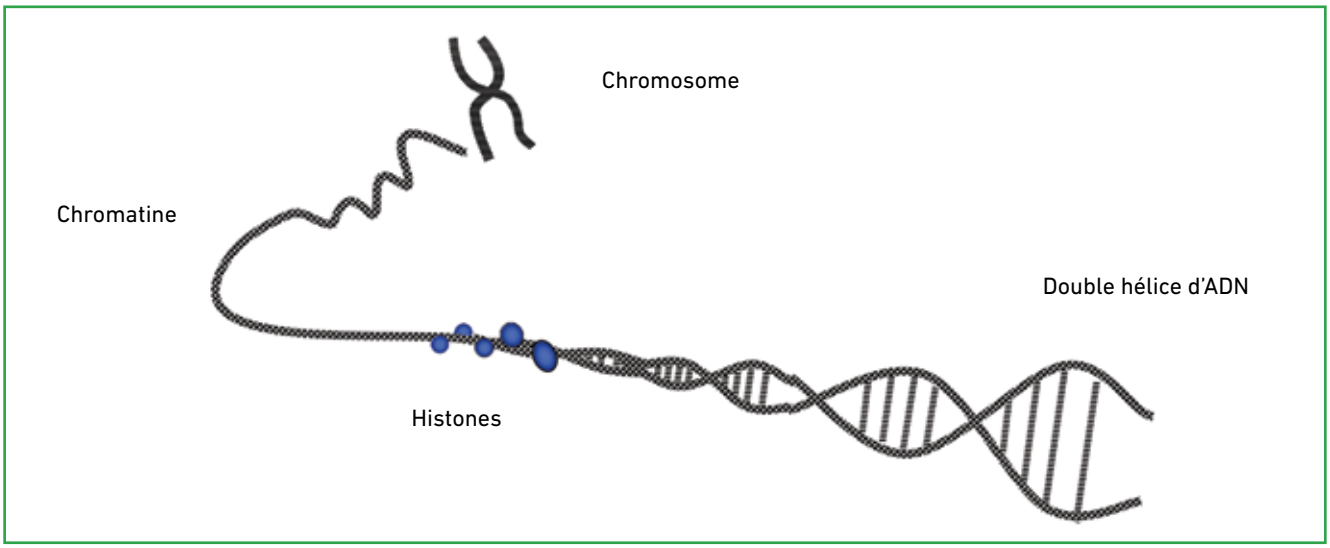


Fig. 2 : Organisation de l'ADN en chromatine, elle-même enroulée autour des histones. Le diamètre du noyau de nos cellules est de l'ordre de 10 µm alors que la longueur de l'ADN du noyau est de l'ordre de 2 m, ce qui traduit le caractère compact de cette organisation.

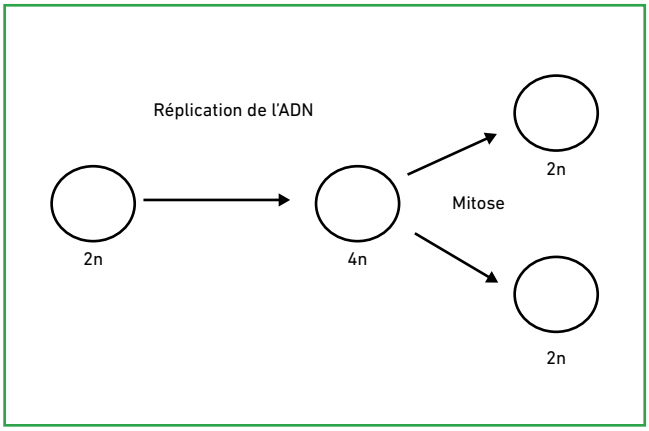


Fig. 3 : La mitose comporte le risque de mutations génétiques irréversibles, transmises à la descendance.

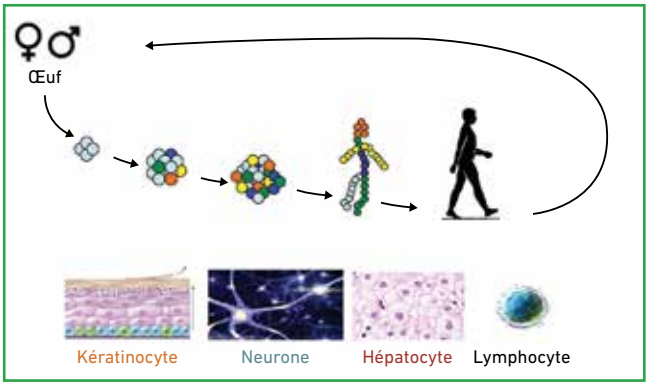


Fig. 4 : Schématisation de la prolifération et de la différentiation cellulaire pouvant aboutir à des cellules ayant le même génome mais des phénotypes aussi différents que ceux des kératinocytes, des neurones, des hépatocytes ou des lymphocytes.

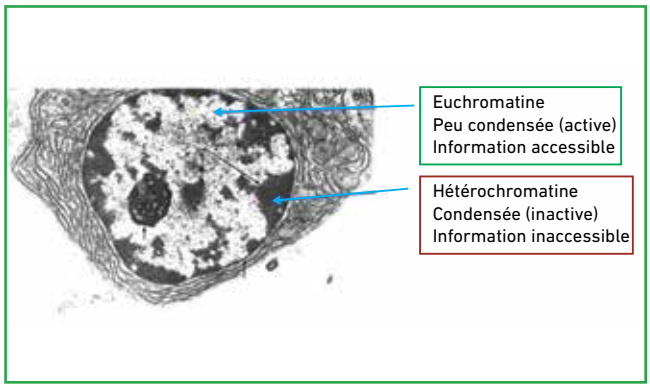


Fig. 5 : Noyau cellulaire observé en microscopie électronique montrant le caractère hétérogène de la chromatine. On distingue l'euchromatine et l'hétérochromatine.

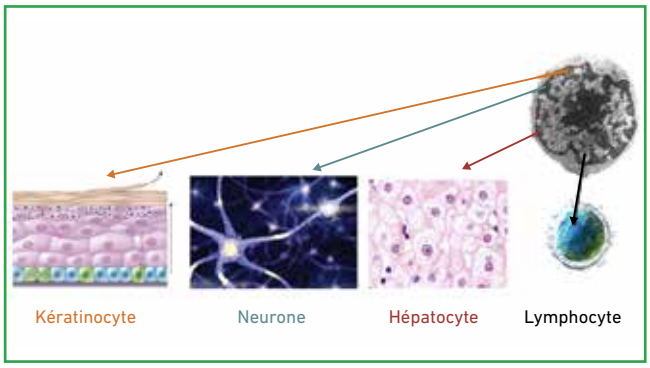


Fig. 6 : L'information contenue dans l'euchromatine (claire) a permis à cette cellule de se différentier en lymphocyte. L'hétérochromatine (sombre) correspondrait ici aux gènes qui auraient permis à la cellule d'évoluer suivant une autre différentiation.

inhibition des gènes par de l'ARN non codant (miARN) [4]. Pour mémoire, la synthèse des protéines se déroule en deux étapes (***fig. 7***).

La transcription constitue la première étape : l'ADN du noyau est transcrit pour élaborer un ARN messager (ARNm) qui pourra ensuite migrer vers le cytoplasme de la cellule. Cette étape peut être influencée par certains facteurs : par exemple, l'acétylation des histones déplie la chromatine et favorise la transcription, elle "active" donc les gènes associés à ces histones. Au contraire, la méthylation de l'ADN inhibe la transcription (inactive les gènes) alors que la déméthylation active les gènes [2, 5]. Les enzymes qui sont impliquées dans ces mécanismes sont l'HDAC (histones désacétylases) 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.

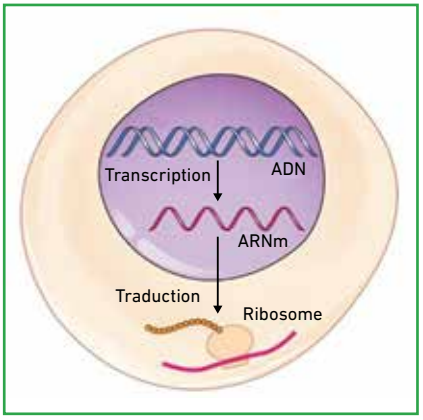


Fig. 7 : Les deux étapes de la synthèse des protéines.

La traduction est la seconde étape de la synthèse des protéines. Elle se produit à l'extérieur du noyau dans le réticulum endoplasmique granuleux. Le ribosome vient se fixer sur l'ARNm et commence à décoder la séquence des bases à partir d'un codon d'initiation. Un ARN de transfert (ARNt) est appelé pour acheminer un anticodon complémentaire au codon qui est repéré. Chaque ARNt apporte un acide aminé. Une série d'ARNt apporte ainsi des acides aminés correspondants aux codons successifs. Le ribosome lit la séquence des bases de l'ARNm depuis le codon d'initiation jusqu'au codon de fin de traduction. Les acides aminés assemblés forment progressivement une chaîne polypeptidique qui pourra prendre sa structure secondaire et tertiaire. Au niveau de cette seconde étape, des ARN non codants d'une vingtaine de nucléotides peuvent s'apparier avec l'ARN messager. Ces miARN sont progressivement apparus comme un élément important de la régulation de l'expression des gènes. L'appariement d'un miARN à l'ARN messager permet d'inhiber la synthèse d'une protéine [6, 7].

La ***figure 8*** schématise les mécanismes impliqués en épigénétique.

Héritabilité des mécanismes de l'épigénétique

Pour certains auteurs, l'épigénétique serait un élément fondamental de

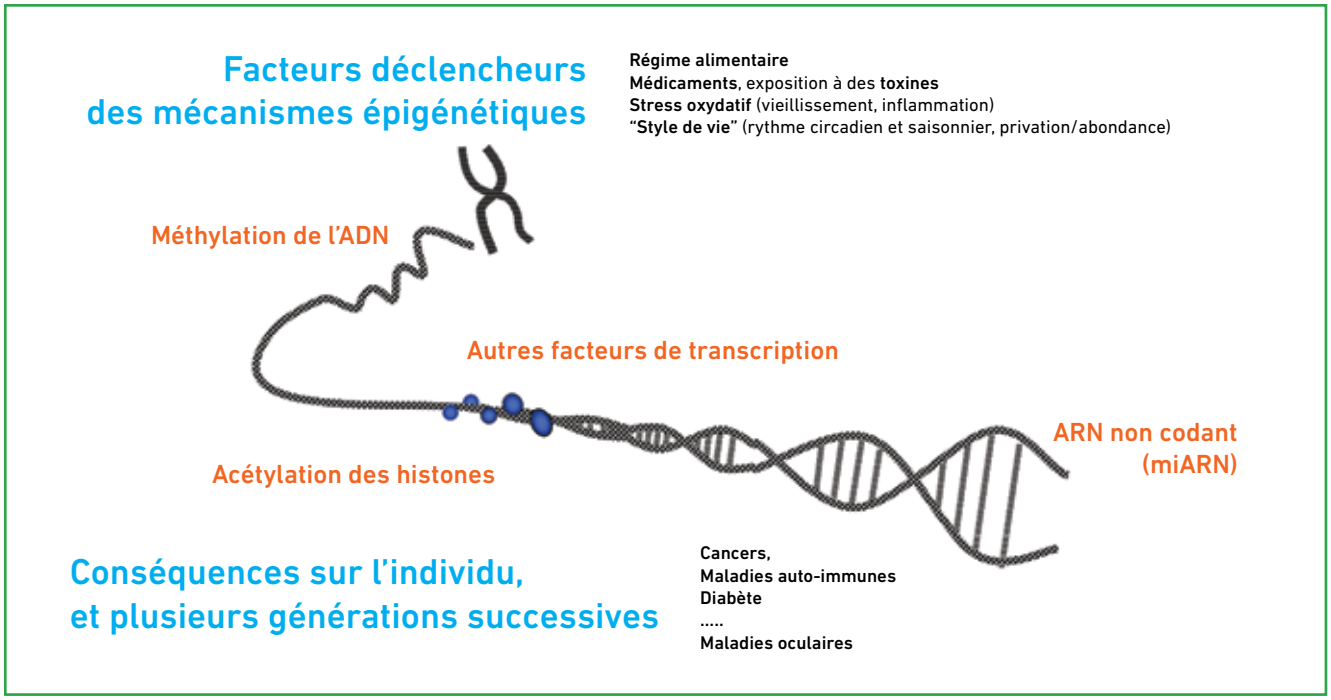


Fig. 8 : Schématisation regroupant les éléments déclencheurs des mécanismes épigénétiques et leurs conséquences éventuelles sur plusieurs générations successives d'individus.

Le dossier – Épigénétique et ophtalmologie

l'expression de notre phénotype. L'épigénétique pourrait expliquer comment des éléments de l'environnement tels que le régime alimentaire, l'exposition à des médicaments, des toxines ou le "style de vie" pourraient induire des changements relativement stables de caractères, voire des maladies, éventuellement héritables sur plusieurs générations [1, 2]. Des traits épigénétiques établis pendant le développement et/ou acquis sous l'influence de facteurs nutritionnels ou d'autres facteurs environnementaux influenceraient les interactions entre les gènes et l'environnement [2, 3].

Les modifications de l'épigénome pourraient donc expliquer l'influence de certains facteurs de l'environnement en pathologie. En outre, ces modifications épigénétiques pourraient être transmises sur plusieurs générations.

On cite régulièrement l'épisode de l'hiver 1944-1945 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 [8-10]. Il semble que la 3e génération puisse elle aussi conserver ces susceptibilités [11]. Les privations représentent ici un facteur modifiant l'épigénome qui majore la susceptibilité à plusieurs pathologies.

La possibilité d'une modification permanente de notre patrimoine génétique sans modification de l'ADN reste pourtant un sujet de controverse. Au XIXe siècle, la théorie de l'évolution de Darwin avait supplanté celle de Lamarck qui faisait intervenir l'héritabilité de modifications acquises sous l'influence de l'environnement. Pourtant, la théorie de Darwin n'exclut pas la possibilité d'une composante épigénétique. Peut-être le caractère "permanent" de l'héritabilité, associé à l'épigénétique, pourrait-il ne concerner qu'un certain nombre de générations. Certains auteurs ont proposé que l'épigénome représente la possibilité d'explorer rapidement une adaptation à une modification de l'environnement, sans modification définitive du génome.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mazzio EA, Soliman KF. Basic concepts of epigenetics: impact of environmental signals on gene expression. *Epigenetics*, 2012;7:119-130.
2. Leenen FA, Muller CP, Turner JD. DNA methylation: conducting the orchestra from exposure to phenotype? *Clin Epigenetics*, 2016;8:92.
3. Hewitt AW, Januar V, Sexton-Oates A *et al.* DNA methylation landscape of ocular tissue relative to matched peripheral blood. *Sci Rep*, 2017;7:46330.
4. Bell JT, Spector TD. A twin approach to unraveling epigenetics. *Trends Genet*, 2011;27:116-125.
5. Lyons DB, Lomvardas S. Repressive histone methylation: a case study in deterministic versus stochastic gene regulation. *Biochim Biophys Acta*, 2014;1839:1373-1384.
6. Pillai RS, Bhattacharyya SN, Filipowicz W. Repression of protein synthesis by miRNAs: how many mechanisms? *Trends Cell Biol*, 2007;17:118-126.
7. Pogue AI, Lukiw WJ. Up-regulated pro-inflammatory MicroRNAs (miRNAs) in Alzheimer's disease (AD) and Age-Related Macular Degeneration (AMD). *Cell Mol Neurobiol*, 2018;38:1021-1031.
8. Painter RC, de Rooij SR, Bossuyt PM *et al.* Blood pressure response to psychological stressors in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *J Hypertens*, 2006;24:1771-1778.
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.
10. Roseboom T, de Rooij S, Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev*, 2006;82:485-491.
11. Veenendaal MV, Painter RC, de Rooij SR *et al.* Transgenerational effects of prenatal exposure to the 1944-45 Dutch famine. *BJOG*, 2013;120:548-553.

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

Le dossier – Épigénétique et ophtalmologie

Épigénétique et diabète

RÉSUMÉ : Le champ de l'épigénétique ouvre des voies de compréhensions nouvelles de la pathogénie de la rétinopathie diabétique (RD), permet d'envisager d'identifier des biomarqueurs spécifiques de la survenue et de la progression d'une RD et pourrait constituer une approche thérapeutique innovante et ciblée.

Cet article se propose de donner un aperçu des études mettant en évidence une implication épigénétique dans le diabète et la rétinopathie diabétique en montrant, par exemple, la part épigénétique dans la mémoire glycémique ou en identifiant les facteurs épigénétiques favorisant la survenue d'une RD proliférante.

F. FAJNKUCHEN
Centre d'Imagerie et de Laser, PARIS,
Hôpital Avicenne, BOBIGNY.

Le diabète est l'exemple même de la maladie qui résulte de l'interaction gène/environnement. En effet, d'une part, il existe une forte prédisposition familiale : le risque de devenir diabétique chez un descendant de patient diabétique est de l'ordre de 40 %. De même, il existe une susceptibilité génétique pour certaines complications du diabète et qui explique pourquoi certains patients vont subir telle ou telle complication et pas d'autres. D'autre part, les facteurs environnementaux sont bien connus, tels que le mode de vie (surpoids lié à la "malbouffe" et à la sédentarité, stress…), le vieillissement et l'exposition précoce (*in utero* ou postnatale) à un milieu défavorable comme l'hyperglycémie maternelle, des médicaments…

Les études génétiques n'ont pourtant pas apporté les espoirs escomptés et les anomalies génétiques retrouvées associées au diabète expliquent, lorsqu'elles sont toutes regroupées, moins de 10 % de l'héritabilité de la maladie. C'est pourquoi de plus en plus de chercheurs s'intéressent à l'épigénétique pour expliquer l'origine du diabète et en particulier l'interaction gène/environnement.

Quels sont les arguments en faveur de mécanismes épigénétiques impliqués dans le diabète et la rétinopathie diabétique ?

De manière générale, on sait que les mécanismes impliqués dans le domaine de l'épigénétique sont de nature adaptative et transmissible. Des études épidémiologiques ont identifié à plusieurs reprises des prédispositions au diabète dans de grandes populations homogènes sans facteur génétique identifiable, mais pourtant transmises à leur descendance.

Ainsi, en 2002 en Suède, la ville d'Överkalix, petite bourgade du nord de la Suède, a connu son heure de gloire scientifique. En cause, une étude menée sur les hommes nés entre 1890 et 1920 et qui a mis en lumière un phénomène étrange : lorsque ceux-ci avaient connu une période de disette à l'adolescence, leurs petits-fils présentaient une mortalité cardiovasculaire plus faible, tandis que les descendants de ceux qui avaient bénéficié d'une période d'abondance avaient quatre fois plus de diabète [1].

Le dossier – Épigénétique et ophtalmologie

Un autre exemple de ce type concerne la famine aux Pays-Bas en 1944-1945. Pour punir la réticence des Néerlandais à soutenir l'effort de guerre nazi, un blocus allemand coupa les livraisons de nourriture et de carburant depuis les zones agricoles. Environ 4,5 millions de personnes ont été touchées par cette famine, 22 000 décès sont survenus. Pendant cette période, les registres médicaux ont continué à être tenus, offrant un descriptif précis des rationnements alimentaires. Les mères mangeaient en moyenne 500 calories par jour. Malnutrition maternelle et faible poids ont été associés dans la descendance à un syndrome métabolique, comportant : diabète de type 2, maladies cardiovasculaires et hypertension artérielle. Par ailleurs, les enfants des femmes qui étaient enceintes au cours de la famine étaient plus petits. Et de façon surprenante, lorsque ces enfants grandirent et eurent des enfants, ces enfants étaient aussi plus petits que la moyenne [2].

Ces exemples illustrent que des mécanismes environnementaux responsables d'une morbidité peuvent être transmis à la descendance alors qu'aucun mécanisme génétique n'intervient. Ces morbidités adaptatives et transmissibles sont du domaine de l'épigénétique.

Quelques exemples de mécanismes épigénétiques dans le diabète

T. Desmettre a parfaitement expliqué que l'épigénétique modulait l'expression des gènes en agissant sur des mécanismes traductionnels et transcriptionnels, alors même que la structure de l'ADN est inchangée. Des études ont confirmé la présence de nombreux mécanismes épigénétiques associés au diabète.

Une étude récente publiée dans *Human Molecular Genetics* va dans ce sens. Cette étude a concerné un groupe de 355 patients ayant présenté un accident vasculaire cérébral. Certains patients étaient diabétiques et d'autre pas. Afin de déterminer s'il existait une signature épigénétique différente entre les patients diabétiques et non diabétiques, plus de 450 000 points de méthylation du génome ont été analysés. L'étude confirme des différences de niveau de méthylation d'ADN entre les 2 groupes. En particulier, il a été observé des modifications de méthylation du gène *TXNIP* dans le groupe des patients ayant un diabète de type 2. Selon Carolina Soriano, auteure principale de l'étude, il a été constaté que le gène *TXNIP* était hypométhylé (faible méthylation génomique) chez les patients diabétiques, en particulier ceux avec un mauvais contrôle de leurs niveaux de glucose dans le sang.

L'étude a été reproduite dans deux groupes de populations indépendantes comprenant respectivement 167 et 645 patients, et la relation entre la méthylation de *TXNIP*, le diabète et le dysfonctionnement de la glycémie a été confirmée [3].

L'hypométhylation du gène *TXNIP* entraîne une surexpression de la protéine codée par ce gène. Sur le plan physiopathologique, la TXNIP (*thioredoxin-interacting protein*) est hyperproduite en situation d'hyperglycémie. Cette molécule inhibe l'action de la thiorédoxine. La thiorédoxine est un agent de lutte contre le stress oxydant et contribue à neutraliser les dérivés réactifs de l'oxygène (radicaux libres, ions oxygénés, peroxydes…). Or, de nombreux arguments concordants plaident en faveur du rôle central joué par le stress oxydant dans la survenue des complications d'un diabète.

Un autre exemple, de nature thérapeutique, conforte l'hypothèse d'une participation épigénétique dans la genèse des complications de l'hyperglycémie. La metformine (glucophage) est le traitement le plus prescrit dans le diabète de type 2. En plus de ses effets sur le diabète, plusieurs études chez l'animal démontrent des effets multiples de la molécule incomplètement élucidés : une action antivieillissement, une protection cardiovasculaire, une action antitumorale. L'épigénétique pourrait expliquer, au moins en partie, ces effets bénéfiques de la molécule. En effet, de multiples modifications épigénétiques sont induites par la metformine, qui agit en autres sur la DNMT (ADN méthyltransférase), l'histone acétyltransférase, l'histone désacétylase. De plus, l'expression de nombreux miARN (ARN non codants) est modulée par la metformine [4].

Quelques exemples de mécanismes épigénétiques impliqués dans la rétinopathie diabétique

Afin d'illustrer une participation épigénétique dans la rétinopathie diabétique (RD), nous allons décrire 3 exemples d'implication épigénétique : la mémoire glycémique, les marqueurs diagnostiques et les applications thérapeutiques.

1. Épigénétique et mémoire glycémique

Les données cliniques démontrent de façon claire qu'un contrôle métabolique précoce est le facteur le plus important pour prévenir les complications du diabète, tandis qu'une hyperglycémie prolongée conduit à des conséquences délétères durables, qui ne sont pas inhibées même lorsque le contrôle glycémique est installé. Ce phénomène, bien connu, constitue la mémoire glycémique ou mémoire métabolique. Des altérations épigénétiques pourraient être responsables, au moins en partie, de cette mémoire métabolique. La cible de la mémoire épigénétique serait les agents du stress oxydant.

Différentes études ont conforté cette hypothèse. Lorsque l'on analyse l'ADN extrait au sein des leucocytes à partir d'échantillon de sang prélevé chez des patients ayant un diabète de type 2, on observe un plus haut taux de méthylation de l'ADN chez des patients diabétiques

avec une RD par rapport à des patients diabétiques sans RD. Ce taux de méthylation n'augmente pas au cours du suivi, même si la RD progresse, suggérant que ce processus apparaît tôt au cours de l'installation d'un diabète et est un des facteurs importants qui supportent la mémoire glycémique [5].

2. Épigénétique et marqueurs diagnostiques

En matière de diabète, on comprend tout l'intérêt de disposer de biomarqueurs susceptibles de prédire le risque de développer une RD. Leur identification ouvrirait la voie à des pistes pour appréhender le risque de survenue ou de progression d'une RD.

Différents marqueurs épigénétiques pourraient avoir un intérêt en ce sens. Ainsi, le taux d'hypométhylation du gène *TXNIP* augmente chez les patients ayant une rétinopathie diabétique. L'évaluation des miARN pourrait également être utile pour prédire le risque de développer une RD proliférante. Les miARN peuvent inhiber l'expression de l'ADN, et/ou dégrader l'ARNm (ARN messager). Au cours de la RD, des variations de 37 miARN sont observées, certaines augmentent d'autres diminuent. Les miARN sont susceptibles d'augmenter l'expression du VEGF (*vascular endothelial growth factor*), favorisant la néovascularisation. Le dosage de miARN pourrait être prédictif du risque de survenue d'une RD proliférante (RDP) [6-8].

Au final, on comprend tout l'intérêt d'identifier simplement, idéalement par une prise de sang, des marqueurs épigénétiques témoignant d'un risque accru de développer une rétinopathie diabétique. Un tel dépistage permettrait de prévenir la maladie en modifiant, par exemple, l'alimentation, la surveillance…

3. Épigénétique et traitement

On a précisé au début de cet article que ce qui relève de l'épigénétique est de nature adaptative et transmissible. Le troisième élément qui caractérise un mécanisme épigénétique est qu'il est potentiellement réversible. Cette propriété de réversibilité des mécanismes pathologiques médiés par des facteurs épigénétiques ouvre la porte à une intervention thérapeutique. Ainsi, des études ont montré que la progression de la RD était caractérisée par une augmentation de l'acétylation des histones. Le garcinol, inhibiteur de l'histone acétyltansférase, est capable de bloquer les modifications épigénétiques et la progression de la RD.

Mais, dans l'idéal, on aimerait disposer de traitements plus spécifiques de la rétinopathie diabétique et ayant un mode de délivrance adapté à une pathologie rétinienne. Des évaluations thérapeutiques en ce sens sont en cours. Ainsi, des études menées sur le rat diabétique visent à bloquer le promoteur du *TXNIP*. La technique évaluée consiste à injecter dans la rétine du rat des siARN (petits ARN interférents) qui vont agir sur le promoteur du *TXINP* et s'y lier par des lésions électrostatiques non covalentes. Ces siARN sont portés par un véhicule capable d'entrer dans la cellule (par le bais de *cell-penetrating peptides*) et contiennent un signal de localisation nucléaire. On le voit, s'ouvre ici un champ de traitement ciblé [9].

Conclusion

De nombreux facteurs plaident en faveur de l'implication des mécanismes épigénétiques dans la rétinopathie diabétique, aussi bien sur le plan physiopathologique et diagnostique que thérapeutique. Il est cependant à ce jour trop tôt pour déterminer si la part épigénétique impliquée dans la survenue d'une RD est importante et mérite d'être prise en charge de façon prioritaire, ou si elle n'est que marginale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Junien C, Panchenko P, Fneich S *et al.* [Epigenetics in transgenerational responses to environmental impacts: from facts and gaps]. *Med Sci*, 2016;32:35-44.
2. Ekamper P, van Poppel F, Stein AD *et al.* Independent and additive association of prenatal famine exposure and intermediary life conditions with adult mortality between age 18-63 years. *Soc Sci Med*, 2014;119:232-239.
3. Soriano-Tárraga C, Jiménez-Conde J, Giralt-SteinhauerE*et al.*,GENESTROKE Consortium. Epigenome-wide association study identifies *TXNIP* gene associated with type 2 diabetes mellitus and sustained hyperglycemia. *Hum Mol Genet*, 2016;25:609-619.
4. Bridgeman SC, Ellison GC, Melton PE *et al.* Epigenetic effects of metformin: From molecular mechanisms to clinical implications. *Diabetes Obes Metab*, 2018;20:1553-1562.
5. Kowluru RA. Diabetic retinopathy, metabolic memory and epigenetic modifications. *Vision Res*, 2017;139:30-38.
6. Petrovski G, Kaarniranta K, Petrovic D. Oxidative stress, epigenetics, environment, and epidemiology of diabetic retinopathy. *J Diabetes Res*, 2017;2017:6419357.
7. Kowluru RA, Kowluru A, Mishra M *et al.* Oxidative stress and epigenetic modifications in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*, 2015;48:40-61.
8. Zeng J, Chen B. Epigenetic mechanisms in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Ophthalmologica*, 2014;232:1-9.
9. Kwa FA, Thrimawithana TR. Epigenetic modifications as potential therapeutic targets in age-related macular degeneration and diabetic retinopathy. *Drug Discov Today*, 2014;19:1387-1393.

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

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'héritabilité de la maladie.

T. DESMETTRE
Centre de rétine 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 cytolyse. 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 cytolyse 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 messager) 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 rétiniennes 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 demeuré 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

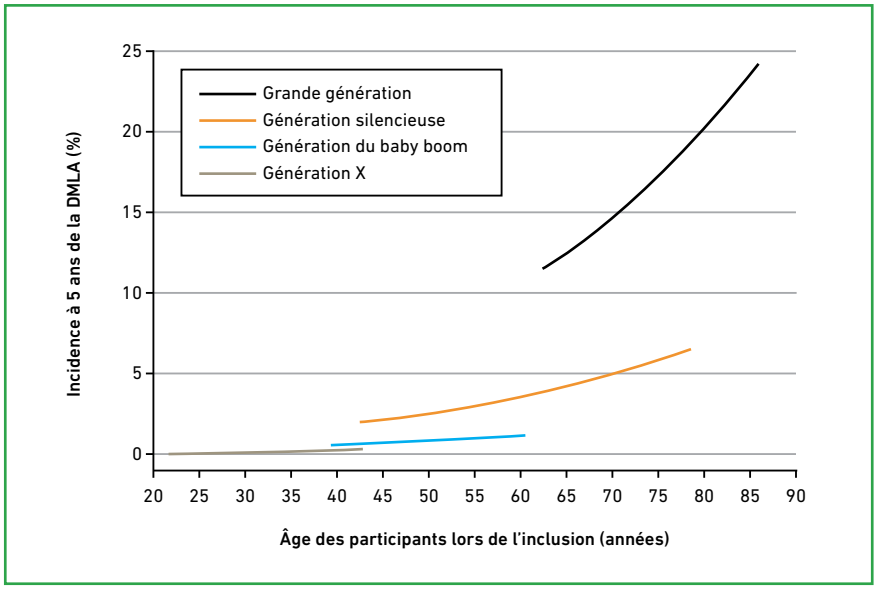


Fig. 1 : Estimation du risque de développer une DMLA à 5 ans en fonction de la génération des individus. Grande génération : sujets nés entre 1901 et 1924 ; génération silencieuse : sujets nés entre 1925 et 1945 ; génération du baby boom : sujets nés entre 1946 et 1964 ; génération X : sujets nés entre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

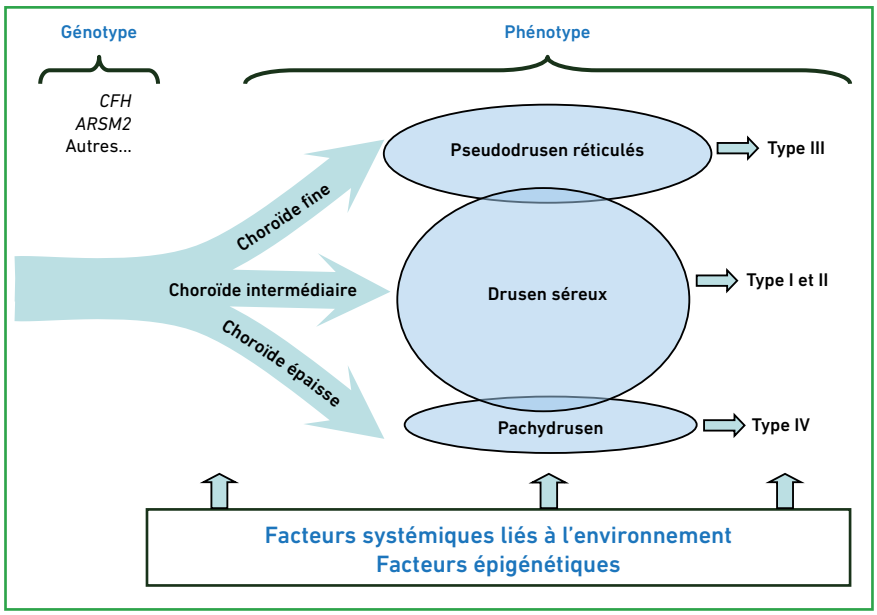


Fig. 2: À partir de facteurs de risque génétiques communs (*ARMS2*, *CFH*), certains facteurs génétiques ou certains facteurs associés à l'environnement influenceraient l'épaisseur de la choroïde, le type de drusen et le type de néovaisseaux choroïdiens (d'après [42]).

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 (miRNAs) 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-Shabrawey 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.

Le dossier – Épigénétique et ophtalmologie

Épigénétique et glaucome

RÉSUMÉ : La notion de glaucome regroupe des pathologies associées à un "*trait génétique complexe*". En effet, si dans certains types de glaucome, des variants à risque ont pu être identifiés, ces variants ne permettent pas toujours d'expliquer complètement la pathogénie de l'affection. Certains gènes ont été clairement associés à une transmission mendélienne, mais un nombre croissant de polymorphismes avec variants à risque sont encore en cours d'identification.

Par ailleurs, les conséquences des facteurs environnementaux, alimentaires ou biologiques sur le développement de la maladie et l'interaction entre ces facteurs environnementaux et les facteurs génétiques sont encore mal comprises. Depuis quelques années, l'épigénétique apparaît comme un "chaînon manquant" entre ces deux types de facteurs. Plusieurs mécanismes épigénétiques permettant une modulation de l'expression de certains gènes sans modification de la séquence d'ADN ont été associés au glaucome.

Les éléments qui ont été mieux caractérisés sont la méthylation de l'ADN, des modifications des histones et l'implication d'ARN non codants. Dans cet article, nous analysons les principaux facteurs épigénétiques impliqués dans le développement du glaucome et les nouvelles perspectives thérapeutiques qui pourraient en découler.

F. D'ESPOSITO
Western Eye Hospital,
Imperial NHS Trust, LONDRES, Royaume-Uni.

P. BLOOM
Western Eye Hospital,
Imperial NHS Trust, LONDRES, Royaume-Uni.

De la génétique à l'épigénétique

Le glaucome recouvre un large spectre de pathologies oculaires qui aboutissent à des dommages irréversibles des cellules ganglionnaires rétiniennes (CGR), avec une neuropathie optique d'installation progressive. Le glaucome concerne environ 3,5 % de la population mondiale dans la tranche des 40 à 80 ans. La prévalence est plus importante chez les individus ayant une ascendance africaine [1, 2].

Un excès de pression intraoculaire (PIO) est associé à la plupart des formes de glaucome, à l'origine de contraintes mécaniques sur les tissus oculaires générant des phénomènes ischémiques, un stress oxydatif et à terme des lésions du nerf optique [3]. La plupart des stratégies thérapeutiques classiques visent à diminuer la PIO soit par le biais pharmacologique, soit par le biais de procédures chirurgicales ou para-chirurgicales (lasers). D'autres approches ont été développées depuis quelques années dans le domaine de la neuroprotection [4]. Pourtant, le défi actuel consiste encore à mieux identifier les mécanismes complexes de la pathogénie du glaucome pour identifier des cibles thérapeutiques plus efficaces.

L'importance des facteurs génétiques est particulièrement évidente dans les formes de glaucome à début précoce ou associées à des anomalies du développement du segment antérieur. Divers gènes avec une transmission mendélienne ont été identifiés tels que *MYOC*, *CYP1B1*, *PAX6*, *FOXC1* et *PITX2*.

Des études génétiques réalisées sur de grandes familles comportant un nombre important de sujets glaucomateux ont permis l'identification d'au moins 20 *loci* chromosomiques impliqués dans la pathogénie de la maladie. Parmi eux existent plusieurs gènes codant pour des protéines ayant un effet déterminant sur le développement d'un

Le dossier – Épigénétique et ophtalmologie

glaucome, notamment la myociline (MYOC). D'autres variants à risque ont été observés tels que l'optineurine (OPTN), le domaine de répétition WD 36 (WDR36), la répétition d'ankyrine associés à la boîte SOCS contenant l'ASB10, la famille 1 du cytochrome P450 1, le polypeptide 1 (CYP1B1) et la neurotrophine 4 (NTF4). Les variants du *MYOC* peuvent être la cause sous-jacente de 3 à 4 % des cas de glaucome à angle ouvert (GAO) avec une PIO supérieure à 21 mmHg, tandis que des mutations des OPTN, TBK1 et MYOC seraient chacune liées à environ 1 % des glaucomes à pression normale [5].

On considère que le glaucome, en particulier le glaucome à angle ouvert, relève d'un "*trait génétique complexe*" parce que les facteurs génétiques sont impliqués dans la pathogénie mais que ces facteurs ne sont pas isolés.

L'ADN humain présente une grande variabilité interindividuelle, ce qui fait le caractère unique de chaque individu. Les variations de cette séquence peuvent être "neutres" ou "pathologiques" (les mutations transmises suivant les lois de Mendel) ou encore entrer dans le cadre d'un polymorphisme génétique (SNP). Le polymorphisme d'un gène peut être associé à une prédisposition plus ou moins directe ou, au contraire, avoir un rôle protecteur. Dans le cadre du glaucome, les études à grande échelle (*Genome Wide Association Studies* [GWAS]) ont montré la coexistence de ces deux types de facteurs génétiques [6].

Alors que de nombreux progrès ont été accomplis dans la compréhension des mécanismes impliqués dans le développement du glaucome, une cause purement génétique n'est mise en évidence que chez un faible pourcentage de patients. Il apparaît que différents mécanismes jouent un rôle, le plus souvent en combinaison avec le statut génétique.

Un autre aspect illustre que les mécanismes génétiques classiques ne sont pas les seuls acteurs de la pathogénie du glaucome. La prévalence de cette affection augmente régulièrement au fil des ans (indépendamment des meilleures performances diagnostiques). Des facteurs associés au style de vie et à l'environnement semblent jouer un rôle dans cette augmentation de la prévalence. Il s'agit en particulier du vieillissement, de l'inflammation, du stress oxydatif, de la prise de certains médicaments et des modifications du régime alimentaire [7]. Ces facteurs peuvent moduler l'expression des gènes à travers des mécanismes épigénétiques. Pour cette raison, plusieurs auteurs ont recherché l'implication des mécanismes épigénétiques dans le glaucome.

L'épigénétique est en effet un domaine émergent en ophtalmologie, avec une intervention dans la régulation de l'expression des gènes au cours du développement oculaire normal et de certaines pathologies. Des études récentes ont conduit à l'identification de plusieurs mécanismes épigénétiques dans le développement des maladies oculaires les plus importantes telles que la cataracte, le glaucome, les troubles de la surface oculaire [7] et la dégénérescence maculaire liée à l'âge [8]. Les principaux mécanismes observés en épigénétique sont la méthylation de l'ADN, la modification des histones, le remodelage de la chromatine et l'intervention des ARN non codants.

Modifications épigénétiques observées au cours du glaucome

1. Modifications induites par l'ischémie et méthylation de l'ADN

L'expression de nombreux gènes (tels que les gènes impliqués dans l'apoptose, la neurogenèse, la production de matrice extracellulaire, la mitochondrie, l'angiogenèse…) varie sous l'effet des niveaux d'hypoxie [9]. L'œil glaucomateux est un environnement hypoxique principalement en relation avec le débit défectueux d'humeur aqueuse [10].

Le facteur inductible par l'hypoxie 1α (HIF-1α) est une sous-unité du facteur de transcription HIF-1, considéré comme ayant un rôle pivot dans la régulation de la réponse des cellules à l'hypoxie. L'expression de HIF-1α et de HIF-1 augmente lorsque la concentration en oxygène cellulaire diminue [11]. Tezel *et al.* ont démontré que HIF-1α est surexprimé dans la rétine glaucomateuse et la tête du nerf optique, postulant ainsi un rôle physiopathologique dans le développement et/ou la progression de la neurodégénérescence [10]. L'hypoxie stimule également la méthylation de l'ADN du HIF qui renforce sa liaison à l'HIF-1α et stimule le transport de cellules vers le trabéculum, favorisant les phénomènes de fibrose [12].

La méthylation de l'ADN est un mécanisme épigénétique qui joue un rôle important dans plusieurs processus cellulaires tels que le développement embryonnaire, l'inactivation du chromosome X et la préservation de la stabilité des chromosomes. La méthylation intervient au niveau des cytosines de l'ADN, qui sont converties en 5-méthylcytosine par les enzymes ADN méthyltransférases (DNMT). Des anomalies dans les processus de méthylation ont été associées à plusieurs maladies, notamment le glaucome.

Le mécanisme de méthylation suivie d'une activation des fibroblastes et d'une fibrogenèse a été décrit par Bechtel [13]. Les dépôts dans la matrice extracellulaire induisent une fibrose du trabéculum (TM) et de la tête du nerf optique.

En outre, les taux de TGF-β sont liés à la production anormale de la matrice extracellulaire. McDonnell *et al.* ont étudié les interactions entre la méthylation de l'ADN induite par l'hypoxie et l'expression de gènes liés à la fibrose, tels que le TGF-β1 et l'activateur de la protéine Ras antifibrotique like 1 (RASAL1) [14].

Ils ont comparé les niveaux d'expression dans les cellules de trabéculum humaines normales avec ceux des cellules de trabéculum glaucomateuses et des cellules de trabéculum dans des conditions hypoxiques. L'hypoxie seule s'est avérée suffisante pour modifier le statut de méthylation de l'ADN des cellules et influer sur les taux de TGF-β1 et de RASAL1 dans les cellules des réseaux trabéculaires normaux et glaucomateux. RASAL1 a été régulée négativement directement par le TGF-β1, puis indirectement par sa méthylation de promoteur *via* l'activité de l'enzyme ADN méthyltransférase.

Chez le glaucomateux, l'hypoxie pourrait donc être la cause principale de l'augmentation des taux de méthylation de l'ADN dans les *loci*, ce qui aurait un effet sur la régulation de l'expression de TGF-β1, qui stimule la fibrose, et l'activateur de la protéine RASAL1, un inhibiteur de la fibrose.

2. Modifications d'histones

Les histones sont des protéines nécessaires au conditionnement de l'ADN dans les noyaux des cellules eucaryotes. Elles sont sujettes à des modifications post-traductionnelles telles que la méthylation, l'acétylation ou la phosphorylation, qui modifient leur interaction avec l'ADN et les protéines nucléaires et jouent un rôle dans l'expression des gènes.

Parmi différents mécanismes, l'expression de l'ADN semble être régulée par l'acétylation et la désacétylation des histones, sous l'action des enzymes spécifiques histones acétyltransférases (HAT) et histones désacétylases (HDAC) comportant plusieurs sous-types. La désacétylation induit une structure de chromatine plus compacte, limitant ainsi l'accès aux facteurs de transcription, alors que les groupes acétyles ont l'effet inverse, facilitant l'interaction de la chromatine avec les facteurs de transcription [15].

Des études sur les modifications des axones des cellules ganglionnaires après une lésion aiguë du nerf optique ont montré une série de mécanismes permettant de mieux comprendre la neuropathie des yeux glaucomateux et les mécanismes épigénétiques qui y sont associés.

La séquence conduisant à une atrophie du noyau et à la mort cellulaire comporte une étape importante correspondant à la désacétylation des histones avec formation d'hétérochromatine. Dans les cellules ganglionnaires normales, HDAC1 et 2 sont localisés dans les noyaux, tandis que HDAC3 est principalement localisé dans le cytoplasme. Un modèle murin d'écrasement du nerf optique montre des variations spécifiques de l'expression des sous-types HDAC entre le cytoplasme et le noyau [16].

Une meilleure compréhension des mécanismes d'acétylation des histones pourrait ouvrir la voie à des thérapeutiques spécifiques. L'inhibition expérimentale de l'activité HDAC rétinienne avec des agents spécifiques tels que l'acide valproïque (VPA) s'est révélée efficace, le VPA agissant en tant qu'agent neuroprotecteur [17].

3. ARN non codants (ncARN)

Les ARN non codants sont un groupe de molécules d'ARN qui ne codent pas pour des protéines fonctionnelles. Ces molécules peuvent intervenir parmi les mécanismes de modulation de l'expression des gènes éventuellement liés à l'apparition de différentes maladies. Nous décrirons ceux qui ont été mieux démontrés pour jouer un rôle dans la pathogénie du glaucome.

Les ARN longs non codants (lncARN) ont une taille qui varie de 200 à 100 000 nucléotides. Ils peuvent jouer un rôle dans la régulation de l'expression des gènes à différents niveaux et seraient impliqués dans différentes pathologies [18]. Leurs effets régulateurs peuvent être observés à différents niveaux, pré-transcriptionnel (c'est-à-dire liaison à l'enzyme DNMT ou régulant les modifications de l'histone), transcriptionnel (interagissant directement avec les facteurs de transcription) ou post-transcriptionnel, ciblant des ARNm spécifiques [19].

L'un des lncARN les plus étudiés est l'ARN non codant antisens 2B, inhibiteur de la kinase dépendant de la cycline (CDKN2B-AS1), également appelé ANRIL. L'identification des polymorphismes dans ANRIL et les études de génotype/phénotype ultérieures ont pu démontrer une association à la neurodégénérescence du nerf optique chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert. À partir de ce résultat, il a été suggéré que différentes isoformes d'ANRIL pourraient influencer la vulnérabilité du nerf optique et donc moduler la neurodégénérescence. Les allèles à risque dans la région ANRIL peuvent prédisposer au développement de glaucome à angle ouvert à des niveaux de PIO relativement bas, comme cela se produit dans le glaucome à tension normale [20].

Une autre classe intéressante d'ARN non codants comprend les ARN circulaires (circARN), qui se sont révélés être des régulateurs potentiels de différentes maladies neurodégénératives, probablement par le biais de mécanismes de régulation génique post-transcriptionnelle.

Le circARN ZRANB1 est principalement exprimé dans le cytoplasme des cellules gliales, ce qui indique que son activité régulatrice se situe à un niveau post-transcriptionnel. Wang *et al.* ont démontré que son expression est nettement régulée positivement dans la dégénérescence rétinienne induite par le glaucome [21]. Il semble avoir un contrôle négatif sur l'expression de miARN-217 avec pour effet une augmentation de la prolifération des cellules de Müller. Fait intéressant, ils ont étudié les effets de l'inhibition de cZRANB1 sur les yeux induite par le

Le dossier – Épigénétique et ophtalmologie

glaucome *in vivo*, ce qui a entraîné à la fois une diminution de la gliose rétinienne et du taux d'apoptose dans les cellules de rétention osseuse. En outre, les auteurs ont démontré que la surexpression d'un facteur de transcription (RUNX2) pouvait inverser les effets de l'inhibition de cZRANB1, en identifiant lors de l'intervention le réseau de signalisation cZRANB1/miARN-217/RUNX2 comme une stratégie thérapeutique efficace pour traiter la neurodégénérescence rétinienne liée au glaucome.

Conclusion

Par définition, le glaucome recouvre un certain nombre d'entités pathologiques différentes ayant en commun le dommage final causé aux fibres du nerf optique. L'impact des facteurs génétiques est extrêmement variable selon les entités considérées.

Les membres de la famille de patients glaucomateux ou les sujets ayant une ascendance africaine ont un plus grand risque de développer un glaucome à angle ouvert, indiquant ainsi une forte composante génétique. Cette prédisposition génétique n'a cependant pu être définie avec précision que pour une fraction très limitée de patients porteurs de mutations dans des gènes spécifiques.

Dans le même temps, il a été constaté que le tabagisme important, l'exposition aux pesticides, des facteurs nutritionnels, l'environnement intra-utérin (obésité et diabète chez la mère) et d'autres facteurs peuvent influencer le développement ultérieur d'un glaucome. En cas de glaucome pseudo-exfoliatif ou lié au syndrome d'exfoliation, des facteurs environnementaux géographiques et climatiques tels que l'exposition au soleil et la température ambiante ont été considérés comme jouant un rôle important, en plus d'une possible susceptibilité génétique.

Dans ce scénario complexe concernant la pathogénie, nous savons maintenant que d'autres acteurs doivent être pris en compte afin d'expliquer les différents rôles des facteurs génétiques et non génétiques, et en particulier les interactions entre eux. Au cours des dernières années, un certain nombre de mécanismes épigénétiques ont été observés dans différents traits pathologiques humains, comblant ainsi l'écart entre la génétique et les facteurs externes.

Trois domaines de recherche continuent de fournir de nouveaux résultats dans le processus d'élucidation des mécanismes conduisant au glaucome :
– l'identification de gènes porteurs de mutations suffisamment puissantes pour avoir un effet clairement pathogène ;
– les GWAS visant à caractériser les SNP prédisposants ou protecteurs ;
– les études sur l'identification des mécanismes épigénétiques.

Certains facteurs épigénétiques pourraient contribuer à expliquer le degré élevé de variabilité observé chez les patients dans différents aspects de la maladie, par exemple la susceptibilité du nerf optique aux dommages liés à la PIO. Les extrêmes de cette variabilité sont illustrés dans le glaucome à pression normale où les dommages se produisent malgré une faible PIO et au contraire l'hypertension oculaire caractérisée par une grande tolérance aux niveaux élevés de PIO sans lésion du nerf optique.

De même, la réactivité aux stéroïdes topiques, qui peuvent provoquer une augmentation de la PIO et un glaucome induit par les stéroïdes, est extrêmement variable selon les individus. Cette variabilité pourrait être liée à des caractéristiques individuelles liées au gène du récepteur des glucocorticoïdes et/ou à des mécanismes épigénétiques supplémentaires qui renforcent la cascade biochimique menant à la hausse de la PIO.

En outre, si la pharmacologie des médicaments contre le glaucome est bien comprise, certains patients répondent différemment aux médicaments réduisant la PIO. Plusieurs facteurs, notamment des facteurs environnementaux tels que les produits chimiques, l'alcool, le tabac, l'alimentation et d'autres drogues ainsi que des facteurs biologiques tels que l'âge et le sexe, peuvent contribuer à l'état physiologique et biochimique des cellules ciblées et finalement modifier l'expression des gènes associés. Là encore, les déterminants des effets variables des médicaments contre le glaucome, et même le phénomène de tachyphylaxie, pourraient être expliqués par des mécanismes épigénétiques activés à la suite de l'effet de tels facteurs.

Ce n'est donc pas simplement la génétique ou l'environnement, mais c'est l'interaction entre ces deux groupes de facteurs qui est importante en pharmacologie et en médecine.

Un autre point crucial, qui alimente en grande partie l'enthousiasme suscité par les études visant à caractériser les mécanismes épigénétiques, est que les modifications épigénétiques pourraient en principe être réversibles. Cela ouvre la perspective d'une approche totalement nouvelle avec la possibilité de traitements médicaux individualisés, comme suggéré par les données expérimentales.

Traduit de l'anglais par le Dr Thomas Desmettre.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gauthier AC, Liu J. Epigenetics and signaling pathways in glaucoma. *Biomed Res Int*, 2017;2017:5712341.
2. Tham YC, Li X, Wong TY *et al.* Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*, 2014;121:2081-2090.
3. Gauthier AC, Liu J. Neurodegeneration and neuroprotection in glaucoma. *Yale J Biol Med*, 2016;89:73-79.
4. Adams CM, Stacy R, Rangaswamy N *et al.* Glaucoma - Next generation therapeutics: impossible to possible. *Pharm Res*, 2018;36:25.

5. Sears NC, Boese EA, Miller MA *et al.* Mendelian genes in primary open angle glaucoma. *Exp Eye Res*, 2019;186:107702.
6. MacGregor S, Ong JS, An J *et al.* Genome-wide association study of intraocular pressure uncovers new pathways to glaucoma. *Nat Gen*, 2018;50:1067-1071.
7. Alkozi HA, Franco R, Pintor JJ. Epigenetics in the eye: an overview of the most relevant ocular diseases. *Front Genet*, 2017;8:144.
8. Desmettre TJ. Epigenetics in age-related macular degeneration (AMD). *J Fr Ophtalmol*, 2018;41:e407-e415.
9. Kirwan RP, Felice L, Clark AF *et al.* Hypoxia regulated gene transcription in human optic nerve lamina cribrosa cells in culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012;53:2243-2255.
10. Tezel G, Wax MB. Hypoxia-inducible factor 1alpha in the glaucomatous retina and optic nerve head. *Arch Ophthalmol*, 2004;122:1348-1356.
11. Kietzmann T, Mennerich D, Dimova EY. Hypoxia-Inducible Factors (HIFs) and phosphorylation: impact on stability, localization, and transactivity. *Front Cell Dev Biol*, 2016;4:11.
12. Kimura K, Iwano M, Higgins DF *et al.* Stable expression of HIF-1alpha in tubular epithelial cells promotes interstitial fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008;295:F1023-F1029.
13. Bechtel W, McGoohan S, Zeisberg EM *et al.* Methylation determines fibroblast activation and fibrogenesis in the kidney. *Nat Med*, 2010;16:544-550.
14. McDonnell F, Irnaten M, Clark AF *et al.* Hypoxia-induced changes in DNA methylation alter RASAL1 and TGFbeta1 expression in human trabecular meshwork cells. *PLoS One*, 2016;11:e0153354.
15. Pelzel HR, Schlamp CL, Nickells RW. Histone H4 deacetylation plays a critical role in early gene silencing during neuronal apoptosis. *BMC Neurosci*, 2010;11:62.
16. Schmitt HM, Schlamp CL, Nickells RW. Role of HDACs in optic nerve damage-induced nuclear atrophy of retinal ganglion cells. *Neurosci Lett*, 2016;625:11-15.
17. Mahalingam K, Chaurasia AK, Gowtham L *et al.* Therapeutic potential of valproic acid in advanced glaucoma: A pilot study. *Indian J Ophthalmol*, 2018;66:1104-1108.
18. Cisse Y, Bai L, Meng T. LncRNAs in genetic basis of glaucoma. *BMJ Open Ophthalmol*, 2018;3:e000131.
19. Zhang L, Dong Y, Wang Y *et al.* Long non-coding RNAs in ocular diseases: new and potential therapeutic targets. *FEBS J*, 2019;286:2261-2272.
20. Wawrzyniak O, Zarebska Z, Rolle K *et al.* Circular and long non-coding RNAs and their role in ophthalmologic diseases. *Acta Biochim Pol*, 2018;65:497-508.
21. Wang JJ, Shan K, Liu BH *et al.* Targeting circular RNA-ZRANB1 for therapeutic intervention in retinal neurodegeneration. *Cell Death Dis*, 2018;9:540.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

réalités
OPHTALMOLOGIQUES

☐ oui, je m'abonne à ***Réalités Ophtalmologiques***

Médecin : ☐ **1 an : 60 €** ☐ **2 ans : 95 €**

Étudiant/Interne : ☐ **1 an : 50 €** ☐ **2 ans : 70 €**
(joindre un justificatif)

Étranger : ☐ **1 an : 80 €** ☐ **2 ans : 120 €**
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à :
Performances Médicales
91, avenue de la République – 75011 Paris
Déductible des frais professionnels

Bulletin d'abonnement

Nom : .....

Prénom : .....

Adresse : .....

Ville/Code postal : .....

E-mail : .....

Règlement

☐ **Par chèque** (à l'ordre de Performances Médicales)

☐ **Par carte bancaire n°** |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration : |_|_|_| Cryptogramme : |_|_|_|

Signature :

Le dossier – Épigénétique et ophtalmologie

Épigénétique : pour ou contre !

RÉSUMÉ : Quelques exemples permettent d'entrevoir l'étendue des applications mais aussi les limites de l'épigénétique. "L'hiver de la faim" aux Pays-Bas en 1944 est souvent repris dans les articles sur le sujet parce qu'il illustre bien la modulation de l'expression de certains gènes par l'environnement et la transmission de cette modulation sur plusieurs générations. Au contraire, l'histoire de Trofim Lyssenko montre les limites de l'épigénétique dans le contexte d'une démarche scientifique biaisée par l'idéologie politique.

T. DESMETTRE
Centre de rétine médicale,
MARQUETTE-LEZ-LILLE,
Queen Anne St. Medical Centre,
LONDRES.

L'hiver de la faim

En juin 1944, les Alliés débarquent en Normandie pour mettre fin à l'occupation nazie. En septembre 1944, aux Pays-Bas, les Britanniques conduisent l'opération *Market Garden*, une tentative pour récupérer les ponts franchissant les principaux fleuves des Pays-Bas, dont le Rhin à Arnhem. L'opération vise à permettre aux Alliés d'atteindre rapidement la Ruhr [1]. Les Hollandais sur les lieux s'impliquent dans cette opération et se rebellent contre l'occupant. Malheureusement, l'opération est un échec et les Hollandais sont punis pour avoir pris parti : leurs rations de nourriture sont réduites à des portions minimales. Une ration d'adulte tombe à 580 calories par jour (soit environ un quart du minimum nécessaire à un être humain). L'hiver 1944-1945 est particulièrement rude et rend le peu de nourriture encore moins accessible. Cette période a été nommée l'hiver de la faim (*Hongerwinter*).

Parmi les adultes sous-alimentés, se trouvaient des femmes enceintes. Affamées, elles ont accouché de nouveau-nés en mauvaise santé et plus petits que la normale. Ce qui est apparu étonnant c'est que les filles nées dans ces conditions, devenues femmes dans les années 1960, ont elles aussi donné naissance à des bébés de petits poids avec une tendance au diabète et aux maladies cardiovasculaires. Une fois adultes, dans les années 1980, les femmes petites-filles de l'hiver de la faim ont aussi donné naissance à des bébés de petits poids [2].

Cette famine subie par des femmes enceintes en 1944 a donc généré des changements du phénotype transmis de façon héréditaire sur plusieurs générations. De nombreux auteurs ont évoqué l'influence d'une modification de l'épigénome lors de la famine pour expliquer ce mode de transmission.

Överkalix

L'étude de la cohorte de la petite ville d'Överkalix dans le nord de la Suède illustre aussi l'influence du statut nutritionnel des parents et grands-parents sur le phénotype des descendants. La cohorte totalise 320 individus nés en 1890, 1905 et 1920 avec l'étude de registres qui rapportent la qualité des récoltes au cours des années. Il est apparu qu'une malnutrition chez le père, avant l'adolescence, se traduit par un risque plus faible de mortalité cardiovasculaire deux générations plus tard [3]. Des auteurs montrent également qu'un excès de nourriture dans l'environnement du grand-père se traduit par une espérance de vie réduite chez les petits-enfants. Cet effet est observé quand l'exposition du grand-père se produit avant la puberté (9-12 ans) [4].

Ces éléments incitent à impliquer l'épigénome et en particulier les mécanismes de méthylation/déméthylation de certains gènes pour expliquer ces phénomènes. Il semblerait que l'effacement de l'épigénome pour chaque génération ne soit que relatif et que certaines tranches de vies représentent une fenêtre d'opportunité au marquage de notre ADN [5].

Mouches drosophiles

L'équipe de Renato Paro à Bâle montre que lorsqu'un œuf de drosophile est chauffé à 37 °C avant éclosion, la mouche a les yeux rouges. Les mouches dont les œufs n'ont pas été chauffés gardent des yeux blancs (***fig. 1***). En outre, le caractère "yeux rouges" est ensuite passés de génération en génération. Il s'agit donc d'une caractéristique acquise à cause d'un facteur externe (la température) qui devient héréditaire. Les auteurs montrent l'absence de modification de la séquence d'ADN associée à ce caractère. La modification de la couleur des yeux repose sur une modification réversible de certaines histones (H3 Lys27) [6].

La même équipe a montré la possibilité d'influencer l'épigénome pour réprimer des gènes associés à des tumeurs des mouches drosophiles.

Fig. 1 : Mouches drosophiles. L'œuf de la mouche en bas à droite a été chauffé à 37 °C, ce qui modifie la couleur de ses yeux. Ce caractère est héritable bien qu'il ne corresponde pas à une modification de l'ADN de l'insecte (d'après [7]).

Gène Agouti

Les souris porteuses du gène Agouti (Avy//a) ont un pelage beige-jaune et une obésité. Elles présentent une forte susceptibilité au diabète de type 2 et aussi à l'apparition de tumeurs. Le gène Agouti code pour une protéine qui, en interaction avec un récepteur spécifique (MC1R), détermine le type de mélanine synthétisée par les mélanocytes et donc la couleur du pelage. L'expression du gène varie suivant les souris. Lorsqu'il est fortement exprimé, les mélanocytes ne synthétisent que de la phéomélanine et le pelage est jaune. Lorsqu'il est exprimé normalement, les deux types de mélanine sont synthétisés et le pelage est brun.

Randy Jirtle, un chercheur qui partage sa vie entre Bedford au Royaume-Uni et Madison Wisconsin aux USA, a montré que les descendants de souris porteuses du gène Agouti nourries avec des vitamines B ne sont plus obèses ni beiges alors que gène Agouti reste présent. Au contraire, les descendants de celles qui n'ont pas reçu de vitamines B restent malades de génération en génération [7]. L'auteur montre que les différences d'expression de l'allèle Avy ne sont pas dues à des variations dans la séquence codante mais au degré de méthylation de l'ADN, variable suivant les individus.

Lyssenko : de l'épigénétique pour les plantes ?

Des travaux canadiens montrent que la résistance au froid est un phénomène d'adaptation de certaines plantes lorsqu'elles sont soumises progressivement à des températures inférieures à 10 °C. Pour passer de l'état végétatif à l'état floral, ces céréales d'hiver ont besoin de séjourner à des températures suffisamment basses pendant leur phase juvénile. C'est la "vernalisation", phase que l'on peut définir comme l'acquisition ou l'accélération de la capacité de fleurir suite à un traitement au froid.

En URSS pendant la guerre froide, Trofim Lyssenko, un pseudo-scientifique autodidacte, avait convaincu Staline de faire pousser du blé en Sibérie après avoir humidifié et soumis les graines de blé germé au froid [8]. Alors qu'en occident, la génétique mendélienne venait à point pour confirmer la théorie de l'évolution de Darwin, en URSS, l'intervention du hasard en biologie était une notion réfutée car incompatible avec l'idéologie politique imaginant un progrès régulier associé aux efforts et aux sacrifices d'une ou plusieurs générations. La communauté scientifique soviétique s'est ralliée à Lyssenko, nommé directeur de l'institut de génétique d'Odessa, et il a poursuivi ses expérimentations jusqu'au début des années 1960.

Le blé, même vernalisé, n'a jamais poussé en Sibérie et l'on peut voir dans ce qui fut davantage qu'une simple anecdote en URSS un contre-exemple ou une limite à l'utilisation de l'épigénétique.

Conclusion

Cette brève revue montre la diversité des possibilités associées à la modification de l'épigénome. On oppose classiquement l'effacement des données épigénétiques à chaque génération mais, comme l'ont montré certains auteurs, cet effacement ne serait que partiel. Les modulations de l'expression des gènes, ou tout au moins de certains gènes, font alors discuter des possibilités thérapeutiques dans de nombreux domaines, par exemple en ophtalmologie comme l'illustrent les articles de ce dossier.

BIBLIOGRAPHIE

1. fr.wikipedia.org/wiki/Opération_Market_Garden
2. 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.

Le dossier – Épigénétique et ophtalmologie

3. Kaati G, Bygren LO, Edvinsson S. Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. *Eur J Hum Genet*, 2002;10: 682-688.
4. Pembrey ME. Male-line transgenerational responses in humans. *Hum Fertil (Camb)*, 2010;13:268-271.
5. Junien C, Panchenko P, Fneich S *et al.* Épigénétique et réponses transgénérationnelles aux impacts de l'environnement : des faits aux lacunes. *Med Sci*, 2016;32:35-44.
6. Ciabrelli F, Comoglio F, Fellous S *et al.* Stable Polycomb-dependent transgenerational inheritance of chromatin states in Drosophila. *Nat Genet*, 2017;49:876-886.
7. Jirtle RL. The Agouti mouse: a biosensor for environmental epigenomics studies investigating the developmental origins of health and disease. *Nat Genet*, 2014;6:447-450.
8. www.bbc.co.uk/programmes/b00bw51j. Lyssenkoism BBC Podcast.

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

Rencontre nationale
de la Société Française de Rétine

Espace Saint Martin
199 bis, rue Saint-Martin 75003 Paris
Informations et inscription : www.sfretine.org

Le dossier – Épigénétique et ophtalmologie

EN PRATIQUE, **ON RETIENDRA**

Épigénétique et génétique

- L'épigénétique est l'étude des modulations de l'activité des gènes qui peuvent être transmises au fil de divisions cellulaires sans impliquer de mutation de la séquence de l'ADN.
- Les mécanismes impliqués sont la méthylation de l'ADN, l'acétylation des histones et l'ARN non codant.
- Des facteurs divers de l'environnement influencent l'épigénome et peuvent être associés à des modifications physiologiques ou pathologiques.
- Certains cancers, certaines maladies auto-immunes, le diabète et même des maladies oculaires pourraient être influencés par des facteurs épigénétiques.
- Les modifications épigénétiques pourraient être transmises sur plusieurs générations.

Épigénétique et diabète

- De plus en plus de chercheurs s'intéressent à l'épigénétique pour expliquer l'origine du diabète et en particulier l'interaction gène/environnement.
- Les niveaux de méthylation de gènes impliqués dans le stress oxydant pourraient être des médiateurs importants de la transmission épigénétique du diabète.
- Au cours de la rétinopathie diabétique, des arguments plaident en faveur d'une participation épigénétique dans la survenue et la progression d'une RD.

Épigénétique et dégénérescence maculaire liée à l'âge

- Dans le cadre de la DMLA, l'épigénétique pourrait faire la liaison entre les aspects génétiques, les facteurs liés à l'environnement et l'expression du phénotype.
- Les études suggèrent plusieurs niveaux d'implication de l'épigénétique dans la pathogénie de la DMLA avec :
  – une méthylation de l'ADN affectant l'expression des gènes impliqués dans la protection vis-à-vis du stress oxydant et 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 sont impliqués dans la régulation des processus d'angiogenèse.

Épigénétique et glaucome

- Le glaucome regroupe des pathologies comportant un "trait génétique complexe", associées à de nombreux variants à risques encore en cours d'identification.
- Les facteurs génétiques isolés permettent seulement d'expliquer un nombre réduit de cas de glaucome.
- Des facteurs environnementaux pourraient interagir avec le terrain génétique par les biais de modifications épigénétiques.
- Les facteurs épigénétiques qui ont été identifiés dans le glaucome font intervenir des méthylations de l'ADN, des modifications des histones et des ARN non codants (ncARN).
- L'implication de facteurs épigénétiques dans le glaucome peut faire envisager des thérapeutiques originales.

Revues générales

Œil, maladie de Lyme et syphilis : épidémiologie et formes cliniques

RÉSUMÉ : La syphilis et la maladie de Lyme sont deux infections systémiques chroniques avec atteinte oculaire en rapport avec une bactérie de la famille des spirochètes (*Borrelia* pour Lyme et *Treponema* pour la syphilis). Elles diffèrent cependant par leur mode de transmission et leurs manifestations cliniques.

L'atteinte oculaire dans la maladie de Lyme est rare. Le diagnostic repose sur la notion ou la présence de l'érythème migrant, le séjour dans une région endémique et l'interprétation prudente des données sérologiques.

La syphilis, par contre, est une infection oculaire en constante recrudescence. Les manifestations oculaires sont très variables, d'où le surnom de "grande simulatrice". La sérologie doit être demandée quel que soit le profil du patient et devant toute pathologie inflammatoire. Le diagnostic précoce et le traitement de référence à base de pénicilline sont les garants d'un bon pronostic visuel et anatomique.

C. TITAH, M. SAHYOUN, I. COCHEREAU
Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild, Hôpital Bichat-Claude-Bernard, PARIS.

Œil et maladie de Lyme

La maladie de Lyme (ML) est une maladie transmise par les morsures de tiques du genre *Ixodes* (*ricinus* en Europe). Elle a été décrite pour la 1re fois en 1975 aux USA dans la ville de Lyme au Connecticut. Les changements climatiques et la migration ont augmenté son incidence dans plusieurs pays européens. Elle constitue aujourd'hui la maladie à transmission vectorielle la plus fréquente en France.

Chaque année, 3,4 millions de tests pour la ML sont réalisés aux États-Unis avec un coût annuel s'élevant à 492 millions de dollars [1, 2]. Le *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, États-Unis) ne recommande les tests sérologiques que pour les patients symptomatiques avec un risque de morsure de tiques.

1. Épidémiologie

Le spirochète responsable de la ML fait partie de la famille du *Borrelia burgdoferi sensu lato* aux États-Unis, et le *B. afzelii*, *B. garinii* en Europe et en Asie. La tique responsable est présente dans les régions boisées mais également dans les parcs urbains. Les personnes les plus à risque sont les gardes forestiers, les fermiers, les chasseurs, mais aussi les randonneurs, les campeurs et les ramasseurs de champignons. La tique étant quiescente en période froide, les infections sont plus fréquentes de fin mai à fin juin. Il y a une légère prédominance féminine et de la forme cutanée de la maladie en Europe. La notion de piqûre de tique n'est retrouvée que dans 25 % des cas [3].

Aux États-Unis, la maladie de Lyme est plus fréquente dans l'hémisphère Nord. Le nombre de cas reporté au CDC a triplé de 1992 (9 908 cas confirmés) à 2013 (27 203 cas confirmés et 9 104 cas probables). Ceci est partiellement expliqué par une meilleure surveillance et de meilleurs tests diagnostiques, mais aussi peut-être par une réelle augmentation de la transmission.

En Europe, la transmission de la ML est plus importante dans les pays à climat tempéré, notamment en Europe centrale et du nord-est. En France métropolitaine, depuis 2009, la surveillance de la ML est réalisée par un réseau de médecins généralistes appelé "Sentinelles". L'incidence était stable entre 2009 et 2015 (46 cas pour 100 000 habitants). En 2016, une augmentation significative a été observée (84 cas pour 100 000 habitants) avec une distribution d'âge bimodale (pics d'incidence à 5-9 ans et à 70-79 ans). Il y a une disparité régionale avec une concentration plus importante en Alsace, au centre de la France, quelques foyers en Franche-Comté et dans le Limousin. Une neuroborréliose est présente chez la moitié (51 %) des patients hospitalisés [2, 4-6]. L'étude *Alsa(ce) Tique* menée de janvier 2014 à décembre 2015 sur 672 patients a montré une incidence oculaire de 0,1 %.

2. Manifestations cliniques

Au premier stade de la maladie, après une période d'incubation de 3 à 30 jours, l'atteinte est localisée, caractérisée par un érythème migrant (EM) d'extension centrifuge depuis le site de la morsure, précédé ou accompagné de symptômes généraux (céphalées, asthénie, myalgie, arthralgie). En Europe, les manifestations générales peuvent faire défaut. Cet EM est pathognomonique et présent dans 65 à 89 % des cas. En l'absence de prise en charge thérapeutique adéquate, 30 à 60 % des patients développent quelques jours à quelques mois plus tard une dissémination précoce de la maladie dans la peau, le système nerveux, les articulations, le système respiratoire et l'œil.

Le stade d'infection chronique (acrodermatite chronique atrophiante, arthrite chronique, méningoradiculonévrite ou syndrome de Bannwarth, méningite, paralysie faciale périphérique, atteinte cardiaque et/ou ophtalmique) survient des mois voire des années après la morsure initiale chez 10 % des patients non traités. Les mécanismes sont mixtes infectieux et auto-immuns, ce qui expliqueraient qu'une antibiothérapie initiale bien menée ne permet pas toujours d'éviter les manifestations tardives de la maladie.

Les manifestations oculaires de la maladie de Lyme sont rares et varient en fonction du stade de la maladie. Les atteintes de type conjonctivite folliculaire (10 %), épisclérite, sclérite antérieure, uvéite antérieure, rétinite et choroïdite sont observées dans les stades précoces. L'atteinte cornéenne (kératite nummulaire, kératite ulcéreuse périphérique) est plutôt tardive, survenant des mois voire des années après l'infection initiale. Les myosites sont également fréquentes dans les stades précoces par infiltration des muscles orbitaires par les spirochètes. Certains cas de dacryoadénites ont été décrits. Les uvéites antérieures sont souvent granulomateuses, synéchiantes, avec des nodules iriens et peuvent s'accompagner de kératites stromales. Les uvéites intermédiaires sont plus fréquentes, souvent associées à une atteinte concomitante du segment postérieur tels que des nodules cotonneux, un œdème maculaire (***fig. 1***), un décollement séreux de la rétine, voire une panuvéite. Les autres manifestations postérieures sont les vascularites rétiniennes uni ou bilatérales parfois occlusives, les choroïdites périphériques multifocales, la maculopathie vitelliforme polymorphe aiguë exsudative, les névrites optiques (compliquant les méningites à Lyme), les neurorétinites et les sclérites postérieures avec plis choroïdiens [2, 3, 7, 8].

Le diagnostic repose sur la notion ou la présence de l'érythème migrant, le séjour dans une région endémique et l'interprétation prudente des données sérologiques. En effet, la présence d'IgM n'est pas synonyme d'une infection aiguë mais peut refléter une réactivation au cours de la phase chronique. Une sérologie négative n'exclut pas le diagnostic, surtout en présence d'une forte suspicion clinique puisqu'une antibiothérapie (même inadaptée) pourrait négativiser les résultats.

Œil et syphilis

La syphilis est une infection sexuellement transmissible (IST) causée par une bactérie appelée *Treponema pallidum*. L'infection syphilitique est multisystémique, d'évolution chronique. L'œil est atteint au stade secondaire, de latence précoce ou tertiaire de la maladie. Tous les tissus oculaires sont susceptibles d'être infectés, d'où l'appellation de "grande imitatrice". La panuvéite est la manifestation la plus fréquente et la choriorétinite postérieure placoïde est de loin la plus évocatrice.

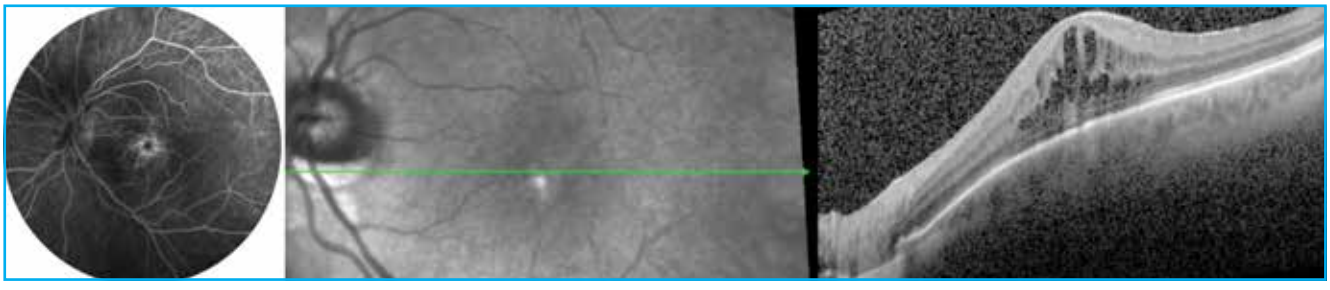


Fig 1 : Œdème maculaire gauche compliquant une uvéite intermédiaire dans une maladie de Lyme.

Revues générales

1. Épidémiologie

En France, la déclaration obligatoire de la syphilis mise en place en 1942 a été abandonnée par les autorités sanitaires en juin 2000 du fait de la rareté des cas. Cependant, on assiste ces dernières années à une recrudescence des cas de syphilis dans nos consultations. Dans le rapport de surveillance annuel de la syphilis de 2015, on compte 28 506 nouveaux cas dans les 27 pays de l'UE (en dehors de l'Autriche), avec 1 718 cas en France cette année-là. Il s'agissait essentiellement de patients homosexuels, masculins dans 62 % des cas. Il semble que la tendance homme et femme hétérosexuels soit stable (15 % et 9 % respectivement).

Le ratio homme/femme est de 7,7 : 1 avec un groupe d'âge moyen de 25-34 ans dans 19,1 %. Dans ce rapport, 26 % des patients sont VIH positifs (connus ou de découverte récente), 50 % sont VIH négatifs et les 24 % restants ont un statut immunitaire inconnu. Cette expansion de cas s'explique par le retour au comportement sexuel à haut risque et l'existence d'un traitement prophylactique de préexposition au VIH, l'amélioration de l'espérance de vie des patients séropositifs faisant moins craindre la maladie et le risque de contamination [9].

La syphilis oculaire représente 1 à 5 % des cas d'inflammation oculaire dans les centres tertiaires [10]. L'âge moyen de survenue dépend du statut immunitaire : 37 ans pour les VIH positifs et 66 ans pour les VIH négatifs [11, 12]. Ceci s'explique par la recherche précoce et systématique de toute IST lorsqu'il s'agit de patient VIH et le rôle accélérateur du virus du VIH dans l'évolution de la syphilis. Toutes les études s'accordent à dire que la panuvéite est de loin la manifestation la plus fréquente : 45,9 % des cas, dont 8,2 % de choriorétinite postérieure placoïde, suivie de papillite dans 7 % des cas, d'uvéite intermédiaire et/ou antérieure et plus rarement une sclérite [9, 11, 12].

POINTS **FORTS**

- L'atteinte oculaire dans la maladie de Lyme est rare.
- L'uvéite intermédiaire est la manifestation la plus fréquente.
- Son diagnostic repose des arguments cliniques et biologiques.
- Dans la syphilis oculaire, la choriorétinite postérieure en plaque est la manifestation la plus connue.
- D'autres manifestations sont évocatrices comme la rétinite syphilitique ou la roséole irienne.

2. Manifestations cliniques

L'atteinte inflammatoire de la syphilis se voit au stade secondaire ou tertiaire de la maladie, volontiers bilatérale dans 44 à 77 % [11]. Les manifestations oculaires sont très variables. L'uvéite antérieure est granulomateuse ou non avec ou sans hypopion. Elle est associée à des nodules iriens voire des granulomes iriens (gomme syphilitique). La sclérite inflammatoire prend un caractère diffus, isolée ou associée à une kératite. L'atteinte postérieure correspond à une uvéite intermédiaire, de panuvéite, avec des lésions de choriorétinite postérieure en plaque voire des lésions de rétinite ; celles-ci peuvent mimer une rétinite nécrosante. Les vascularites rétiniennes sont volontiers mixtes artérielle ou veineuse pouvant se compliquer d'occlusion vasculaire (***fig. 2***). Plus rarement, on observe une maculopathie vitelliforme polymorphe aiguë exsudative. Les manifestations neuro-ophtalmologiques peuvent être une papillite, une névrite optique, une pâleur papillaire (stade de syphilis tertiaire), une tumeur solide de la papille (gomme papillaire), une pupille d'Argyll Robertson ou une paralysie oculomotrice.

Cette diversité clinique rend compte de l'intérêt de la réalisation d'une sérologie syphilitique dans le bilan standard d'une inflammation oculaire. Cependant, certaines lésions sont plus évocatrices du diagnostic comme la roséole irienne (en rapport avec une dilatation du réseau vasculaire péripupillaire donnant une coloration rosée sectorielle de l'iris), ou la choriorétinite postérieure en plaque (***fig. 3***) qui se présente sous forme d'une lésion jaune circulaire ou ronde siégeant souvent au pôle postérieur, parfois multifocale et volontiers bilatérale. L'OCT conventionnel montre une irrégularité de la ligne ellipsoïde avec des petites zones de surélévation de l'épithélium pigmentaire [13]. La lésion placoïde est hyperautofluorescente. La fluorescéine diffuse progressivement au niveau de la lésion sur les différentes séquences angiographiques. À l'angiographie ICG, elle prend un caractère hypofluorescent précoce et tardif [14].

Fig 2 : Tableau de papillite compliquée d'occlusion de la veine centrale de la rétine de l'œil droit.

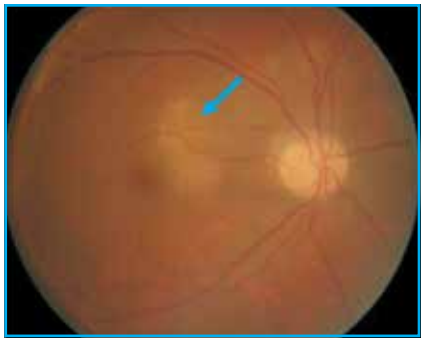


Fig 3 : Choriorétinite placoïde syphilitique : plage jaune-orangé en regard de l'arcade temporale supérieure (**flèche bleue**).

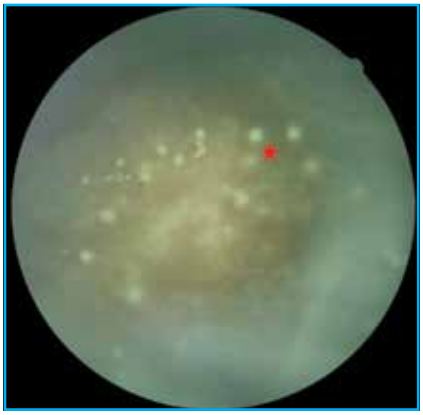


Fig 4 : Rétinite syphilitique : foyer rétinien blanchâtre étendu associé à des opacités rétiniennes arrondies pathognomoniques (**étoile rouge**).

La rétinite syphilitique (***fig. 4***) se distingue de la rétinite nécrosante par son aspect légèrement opalescent souvent surmonté par des dépôts rétiniens blancs et ronds sans tendance à une évolution circonférentielle et confluente. Les lésions choriorétiniennes disparaissent rapidement sous traitement antibiotique, laissant place à des remaniements de l'épithélium pigmentaire plus ou moins denses.

Les principales complications de la syphilis oculaire sont le glaucome, l'atrophie optique, l'œdème maculaire, le décollement de rétine tractionnel ou exsudatif, la membrane épimaculaire et les néovaisseaux choroïdiens. Ces complications se voient chez les patients VIH négatifs, non suspects et victimes de retard de diagnostic [15].

Le diagnostic est biologique et repose sur une sérologie conventionnelle TPHA/VDRL. Depuis 2015, les recommandations de la HAS proposent les tests tréponémiques ELISA/EIA pour une meilleure identification des cas de syphilis précoce ou tardive, et si le résultat est positif de compléter par les tests non tréponémiques RPR (*rapid plasma reagin*)/VDRL. Toute atteinte oculaire doit justifier la réalisation d'une ponction lombaire à la recherche d'une neurosyphilis. Il est important de demander la sérologie VIH car l'association est fréquente.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hinckley A, Connally N, Meek J *et al.* Lyme disease testing by large commercial laboratories in the United States. *Clin Infect Dis*, 2014;59:676-681.
2. Steere AC, Coburn J, Glickstein L. The emergence of Lyme disease. *J Clin Invest*, 2004;113:1093-1101.
3. Raja H, Starr MR, Bakri SJ. Ocular manifestations of tick-borne diseases. *Surv Ophthalmol*, 2016;61:726-744.
4. Mead PS. Epidemiology of Lyme disease. *Infect Dis Clin North Am*, 2015;29:187-210.
5. Septfons A, Couturier E, Goronflot T *et al.* Borréliose de Lyme : estimation de l'incidence hospitalière en France de 2005 à 2016. *Bull Epidémiol Hebd*, 2018:389-395.
6. Bernard A, Kodjikian L, Abukhashabh A *et al.* Diagnosis of Lyme-associated uveitis: value of serological testing in a tertiary centre. *Br J Ophthalmol*, 2018;102:369-372.
7. Lesser RL. Ocular manifestations of Lyme disease. *Am J Med*, 1995;98: 60S-62S.
8. Karma A, Seppälä I, Mikkilä H *et al.* Diagnosis and clinical characteristics of ocular Lyme borreliosis. *Am J Ophthalmol*, 1995;119:127-135.
9. Annual epidemiological report (AERs) for 2015; Stockholm. Eur Cent Dis Prev Control ECDC, 2017.
10. Davis JL. Ocular syphilis. *Curr Opin Ophthalmol*, 2014;25:513-518.
11. Pratas AC, Goldschmidt P, Lebeaux D *et al.* Increase in ocular syphilis cases at ophthalmologic reference center, France, 2012-2015. *Emerg Infect Dis*, 2018;24:193-200.
12. Moradi A, Salek S, Daniel E *et al.* Clinical features and incidence rates of ocular complications in patients with ocular syphilis. *Am J Ophthalmol*, 2015;159:334-343.
13. Pichi F, Ciardella AP, Cunningham ET *et al.* Spectral domain optical coherence tomography findings in patients with acute syphilitic posterior placoid chorioretinopathy. *Retina*, 2014;34:373-384.
14. Eandi CM, Neri P, Adelman RA *et al.* Acute syphilitic posterior placoid chorioretinitis: report of a case series and comprehensive review of the literature. *Retina*, 2012;32:1915-1941.
15. Hoogewoud F, Frumholtz L, Loubet P *et al.* Prognostic factors in syphilitic uveitis. *Ophthalmology*, 2017;124:1808-1816.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

Revues générales

Compléments en micronutrition en 2019

RÉSUMÉ : En ophtalmologie, la DMLA est la seule pathologie pour laquelle une formulation de compléments micronutritionnels a démontré un intérêt en prévention secondaire.
De nombreux arguments basés sur des études d'observation et une étude prospective incitent à moduler la formulation AREDS pour y inclure du DHA et/ou de l'EPA. De même, des études observationnelles suggèrent qu'un déficit en vitamine D pourrait aussi être un facteur de risque de DMLA et de nombreux fabricants proposent de compléter la formulation AREDS avec de la vitamine D.
Au stade de MLA et pour les formes atrophiques de la DMLA, plusieurs auteurs ont montré qu'une supplémentation en lutéine pouvait augmenter la densité du pigment maculaire, diminuer les éblouissements et améliorer la dynamique d'adaptation aux variations de luminosité.
Pour les sécheresses oculaires, une association entre les faibles apports en acides gras oméga-3 et le syndrome sec a été montrée, mais une méta-analyse récente n'a pas confirmé l'intérêt d'une supplémentation pour améliorer la symptomatologie. Par contre, chez les patients déficitaires, une supplémentation en vitamine D pourrait améliorer la symptomatologie oculaire.

T. DESMETTRE
Centre de Rétine Médicale,
MARQUETTE-LEZ-LILLE,
Queen Anne St. Medical Centre,
LONDRES.

La diversité des compléments alimentaires qui sont proposés rend parfois difficile le choix d'une formulation adaptée. Nous proposons ici de faire un point sur les indications actuelles. Certaines indications restent basées sur des études d'intervention comme l'AREDS, d'autres reposent davantage sur un faisceau d'arguments qui comprend des études d'observation, la pathogénie des affections ou les connaissances sur les mécanismes d'action des micronutriments.

Micronutrition et médicine générale

Aux États-Unis, l'industrie des compléments alimentaires représente environ 30 milliards de dollars par an avec plus de 90 000 produits sur le marché. D'après une étude récente, 52 % des Américains prennent au moins un complément micronutrionnel et 10 % déclarent utiliser au moins 4 produits [1]. Les vitamines et les minéraux représentent la majeure partie de ces compléments.

En dehors de l'ophtalmologie, seules quelques études ont démontré l'intérêt de ces compléments micronutritionnels en prévention primaire ou en prévention secondaire d'affections chroniques non directement liées à des carences nutritionnelles. En outre, plusieurs auteurs ont montré que les apports de compléments micronutritionnels dépassant les apports journaliers recommandés de vitamine E, de ß-carotène, d'acide folique ou de sélénium pouvaient avoir des effets secondaires importants tels qu'une augmentation du risque de cancer ou d'AVC hémorragique [2].

Le discours médical souligne le fait que les compléments alimentaires ne remplacent pas un régime alimentaire

équilibré. Ces compléments alimentaires ne sont finalement pas indiqués pour la population générale mais peuvent concerner des populations à risque. En France, par exemple, environ 80 % de la population générale est déficitaire en vitamine D [3] et les populations considérées comme vulnérables (faible statut socioéconomique, exposition solaire réduite) pourraient bénéficier de compléments réguliers. Un article publié dans *JAMA* en 2018 faisait un point général sur l'intérêt des compléments alimentaires chez les adultes sains en fonction des étapes de la vie et pour des populations à risque de déficit (***tableau I***) [4].

Guidelines pour les compléments alimentaires dans la population générale en bonne santé
● Grossesse : acide folique (vitamine B9) (éventuellement vitamine D, fer, calcium) ● Enfants : vitamine D chez les enfants nourris au sein (éventuellement fer à partir de 4 mois jusqu'à ce que des aliments riches en fer soient introduits) ● Adultes : dans certaines populations, on discute l'intérêt de compléments en vitamine B12, vitamine D et calcium
Guidelines pour les compléments alimentaires dans les sous-groupes à risques
● Affections médicales qui interfèrent avec l'absorption ou le métabolisme : – chirurgie bariatrique : vitamines liposolubles, vitamines du groupe B, fer, calcium, zinc, cuivre ; – Anémie de Biermer : vitamine B12 ; – Maladie de Crohn et autres pathologies inflammatoires intestinales, maladie cœliaque : fer, vitamines du groupe B, vitamine D, zinc, magnésium. ● Ostéoporose et autres pathologies osseuses : vitamine D, calcium, magnésium ● Dégénérescence maculaire liée à l'âge : formulation spécifique de type AREDS ● Patients bénéficiant d'un traitement médicamenteux au long court ● Inhibiteurs de la pompe à protons : vitamine B12, calcium, magnésium ● Metformine : vitamine B12 ● Patients ayant un régime alimentaire restrictif (vegan, végétaliens…) : formulations multivitaminées avec minéraux, en particulier vitamine B12, vitamine D, calcium, magnésium

Tableau I : Schéma d'indications des compléments micronutritionnels chez les adultes sains et chez les sous-groupes à risque (d'après Manson [3]).

Micronutrition et ophtalmologie

1. DMLA

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une rétinopathie complexe avec un début le plus souvent tardif au cours de la vie. Elle est associée à une combinaison de variants génétiques rares dans le contexte de facteurs environnementaux complexes [5]. Malgré l'amélioration des traitements des formes néovasculaires et des modulations récentes de l'épidémiologie, la DMLA reste la première cause de baisse de vision chez les sujets âgés de nos pays occidentaux [6]. Le vieillissement de la population de nos pays fait craindre une majoration importante de l'incidence de la maladie au cours des années et dizaines d'années à venir.

L'inflammation, le stress oxydatif et des altérations du métabolisme des lipides semblent être trois éléments prépondérants dans la pathogénie de la DMLA. Ces éléments apparaissent reliés à des facteurs génétiques et environnementaux. Les facteurs de risque associés à l'environnement sont globalement liés au stress

VISIOPREV DUO® est un complément alimentaire et ne peut se substituer à un régime alimentaire varié et équilibré, ni à un mode de vie sain. Ne pas dépasser la dose journalière recommandée. VISIOPREV DUO® n'est pas indiqué chez l'enfant de moins de 15 ans. **Références :** (1) Valeurs Nutritionnelles de Référence. (2) Acide docosahexaénoïque.
Pour toute demande d'information médicale, réclamation ou vigilance : Tél. 04 97 24 54 34 visufarmasas@visufarma.com

Revues générales

oxydant (tabagisme, carences en vitamines et oligo-éléments) ou au métabolisme lipidique. Dès 2001, l'étude AREDS avait montré l'implication du stress oxydant dans la pathogénie de la DMLA [7]. Le rôle favorisant du tabagisme relève *a priori* de la promotion du stress oxydatif. Le rôle éventuel de l'exposition chronique à la lumière reste très discuté.

>>> Formulation AREDS "stricte"

Actuellement, une prévention de la DMLA par des micronutriments n'est pas indiquée pour la population générale. Par contre, l'étude AREDS a démontré l'intérêt d'une formulation comportant des vitamines antioxydantes (A, C, E), du zinc, de la lutéine et de la zéaxanthine pour prévenir l'aggravation des formes débutantes, dites intermédiaires, vers des formes évoluées [8]. Le ***tableau II*** rappelle la définition des stades AREDS. La formulation multivitaminée est donc indiquée pour les stades III et IV, schématiquement chez les patients présentant de nombreux drusen intermédiaires ou des drusen séreux bilatéraux ou une forme évoluée sur un œil.

>>> Au-delà de l'AREDS : oméga-3, vitamine D, vitamines du groupe B ?

L'intérêt de l'apport d'acides gras oméga-3 à la formulation n'a pas été prouvé par l'étude AREDS 2, probablement en raison de la méthodologie de l'étude avec une perte de puissance statistique associée à la constitution de nombreux sous-groupes. Pourtant, en dehors des données d'observation des rapports 20, 23 et 30 de l'étude AREDS, d'autres études plus récentes, telles que les résultats de la *Blue Mountains Study* publiés en 2009 [9], l'étude ALIENOR publiée par Merle en 2011 [10] ou l'étude *Women's Health Study* publiée en 2011 [11], ont aussi montré une diminution du risque de DMLA chez les hauts consommateurs d'EPA et de DHA. L'étude NAT 2 a été la première étude prospective montrant l'intérêt des oméga-3, en l'occurrence du DHA, pour diminuer le risque de néovascularisation choroïdienne chez des patients présentant une DMLA évoluée au niveau du premier œil [12]. Tous ces éléments constituent un faisceau d'arguments qui incite la plupart des fabricants à inclure du DHA et ou de l'EPA dans les compléments de type AREDS qui sont proposés aux patients aux stades III et IV.

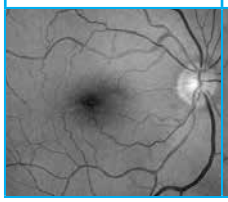
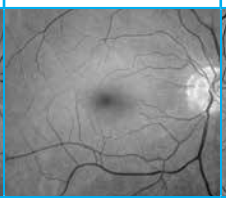
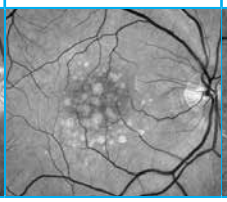
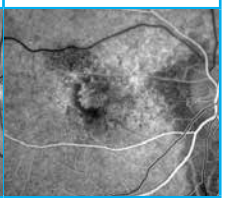
Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Pas de DMLA	DMLA débutante	DMLA intermédiaire	DMLA avancée
Absence de drusen ou rares drusen miliaires (< 63 µm)	Quelques rares drusen intermédiaires (entre 64 µm et 124 µm)	Nombreux drusen intermédiaires ou drusen séreux (> 125 µm) Un œil ou les deux	Sur un œil : atrophie de l'épithélium pigmentaire étendue à la zone centrale ou néovascularisation choroïdienne
			

Tableau II : Stades définis pour l'étude AREDS. La formulation multivitaminée est indiquée pour les stades III et IV.

Concernant la vitamine D, de nombreuses études observationnelles suggèrent qu'un déficit même relatif en vitamine D pourrait aussi être un facteur de risque de développer une DMLA [13, 14]. La vitamine D s'apparente à une hormone stéroïde et son rôle est actuellement mieux connu. Dans le cadre de la DMLA, l'intérêt de la vitamine D peut reposer sur son effet antioxydant mais aussi sur d'autres propriétés telle que son action anti-angiogène [15]. L'absence de risque d'effet secondaire à une supplémentation et la fréquence des déficits relatifs en vitamine D dans la population générale en France (80 %) [3] ont aussi incité de nombreux fabricants à ajouter la vitamine D aux compléments de type AREDS qui sont proposés aux patients.

Les vitamines du groupe B modulent le métabolisme de la méthionine en homocystéine, qui pourrait avoir une action délétère sur l'endothélium vasculaire lors des maladies cardiovasculaires comme au cours de la DMLA. L'étude observationnelle WAFACS, qui comportait 5 442 femmes de 40 ans et plus suivies en moyenne pendant plus de 7 ans, a montré une diminution de l'incidence de la MLA et de la DMLA et une diminution des taux sériques d'homocystéine chez les femmes supplémentées en vitamines du groupe B [16]. Cette étude est le principal argument qui a incité certains fabricants à ajouter des vitamines du groupe B aux compléments de type AREDS.

2. Autres pathologies oculaires

>>> Œil sec

On estime qu'environ 15 à 20 % des personnes de plus de 60 ans décrivent une sécheresse oculaire, parfois signalée par un larmoiement réflexe. Les femmes seraient les plus touchées, en particulier après la ménopause. Le syndrome sec oculaire peut aussi entrer dans le cadre d'un syndrome de Gougerot-Sjögren ou être consécutif à la prise de médicaments. Par ailleurs, la pollution, le tabagisme, la climatisation sont des facteurs favorisants. Le travail sur écran pourrait aussi accentuer une sécheresse oculaire en raison de la diminution du clignement.

Une association entre les faibles apports alimentaires en acides gras oméga-3 et le syndrome sec a été montré [17], ce qui

peut tout au moins inciter à proposer aux patients d'améliorer leurs apports en oméga-3. Par contre, peu d'études ont montré l'intérêt d'une supplémentation en oméga-3 ou oméga-6 pour améliorer la symptomatologie des patients [18, 19].

Les taux bas de vitamine D ont par ailleurs été corrélés avec la sécheresse oculaire. Certains auteurs ont montré que, chez les patients présentant une sécheresse oculaire et des taux de vitamine D inférieurs à 50 nmol/L, une supplémentation en vitamine D augmentait les taux plasmatiques de vitamine D et améliorait la symptomatologie oculaire [20].

>>> Photophobie, éblouissements

Sur le plan fonctionnel, les premiers stades de la maladie (MLA) sont caractérisés par le besoin de davantage de lumière pour la lecture mais aussi par des difficultés à l'adaptation aux changements de luminosité (passer d'une pièce sombre à une pièce éclairée). Pour la conduite automobile, les patients signalent souvent des éblouissements par les phares des autres voitures. On relie généralement ces éléments à la perte précoce des bâtonnets périfovéaux [21, 22].

POINTS **FORTS**

- En ophtalmologie, la DMLA est la seule pathologie pour laquelle une formulation de compléments micronutritionnels a démontré un intérêt en prévention secondaire.
- L'étude AREDS a démontré l'intérêt d'une formulation multivitaminée chez les patients aux stades III et IV de l'affection. En outre, de nombreux arguments incitent à inclure du DHA et/ou de l'EPA dans les compléments de type AREDS.
- De nombreuses études observationnelles et la fréquence des déficits relatifs en vitamine D dans la population générale en France ont incité de nombreux fabricants à ajouter la vitamine D aux compléments de type AREDS.
- Chez les patients signalant des éblouissements, une supplémentation en lutéine pourrait augmenter la densité du pigment maculaire et améliorer la dynamique d'adaptation aux variations de luminosité.

Wenzel *et al.* avaient montré en 2006 une diminution de la photophobie chez 10 patients supplémentés avec de la lutéine [23]. Plus récemment, une étude prospective réalisée chez 59 volontaires sains dans les conditions d'un essai clinique a montré qu'une augmentation de la densité du pigment maculaire pouvait diminuer les éblouissements et améliorer la dynamique d'adaptation aux variations de luminosité [24]. Ces éléments ont pu inciter certains fabricants à proposer une formulation spécifique destinée aux patients qui rapportent des éblouissements invalidants pour le quotidien, en particulier la conduite automobile.

	MaculA-Z	NaturOphta Macula	Nutrof Total	Oftamac + Plus	PreserVision 3	PreserVision 3	Suvéal Duo	Visioprev	Visioprev Duo	Vitalux Plus Oméga
Posologie	1 capsule/ jour	2 capsules/ jour	2 capsules/ jour	1 capsule/ jour	2 capsules/ jour	1 stick/ jour	1 capsule/ jour	2 capsules/ jour	2 capsules/ jour	1 capsule/ jour
VITAMINES ET OLIGO-ÉLÉMENTS ANTIOXYDANTS										
Vitamine B1	-	-	-	1,4 mg	-	-	-	1,34 mg	1,1 mg	-
Vitamine B2	-	-	-	1,6 mg	-	-	-	1,6 mg	1,4 mg	-
Vitamine B3	-	-	-	18 mg	-	-	-	18,8 mg	16 mg	-
Vitamine B6	-	1,4 mg	-	2 mg	-	-	-	1,64 mg	1,4 mg	-
Vitamine B9	-	200 µg	-	200 µg	-	-	-	168 µg	200 µg	-
Vitamine B12	-	2,5 µg	-	1 µg	-	-	-	1,6 µg	2,5 µg	-
Vitamine C	80 mg	140 mg	180 mg	60 mg	180 mg	180 mg	100 mg	-	120 mg	60 mg
Vitamine D3	-	10 µg	-	5 µg	-	-	5 µg	-	-	-
Vitamine E	12 mg	12 mg	30 mg	10 mg	30 mg	30 mg	30 mg	6,72 mg	30 mg	20 mg
Autres vitamines	-	-	-	-	-	-	-	Vit. B8 : 138 µg	Vit. B8 : 50 µg	-
Zinc	10 mg	10 mg	15 mg	7,5 mg	15 mg	15 mg	15 mg	-	15 mg	10 mg
Cuivre	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg	-	-	-	-	-	0,25 mg
Sélénium	-	50 µg	-	25 µg	-	-	-	-	-	-
Manganèse	-	-	-	1 mg	-	-	-	-	-	-
ACIDES GRAS										
Huile de poisson	440 mg	930 mg	1 030 mg	400 mg	1 015 mg	-	418 mg	-	-	-
dont oméga-3	Non précisé	-	676 mg	280 mg	600 mg	-	-	-	-	160 mg
DHA	≥ 176 mg	540 mg	503 mg	80 mg	360 mg	150 mg	250 mg	400 mg	382 mg	100 mg
EPA	26,4 mg	-	≥ 113 mg	160 mg	-	-	17 mg	-	-	30 mg
DPA	-	-	≤ 75 mg	≤ 20 mg	-	-	-	-	-	-
Phospholipides marins	10 mg	60 mg	-	-	-	-	-	-	-	-
dont DHA	6 mg	18 mg	-	-	-	-	-	-	-	-
PIGMENTS MACULAIRES										
Lutéine	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
Zéaxanthine	2 mg	2 mg	2 mg	2 mg	2 mg	2 mg	2 mg	2 mg	2 mg	1 mg
RESVÉRATROL										
Resvératrol	-	-	1 mg	-	-	-	-	-	-	-

Tableau III : Spécialités actuellement proposées en micronutrition pour la prévention de la DMLA.

GAMME **MACULA**

LA GAMME NUTRACEUTIQUE **LA PLUS DOSÉE EN DHA**

COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES À VISÉE OCULAIRE*

1 capsule = 176 mg de DHA

2 capsules = 558 mg de DHA

Dès les premiers signes de **VIEILLISSEMENT RÉTINIEN**

Pour limiter le **VIEILLISSEMENT RÉTINIEN**

Pour plus d'informations, rendez-vous sur www.complementalimentaire-horus.com

*Le DHA et le zinc contribuent au maintien d'une vision normale.
Lire attentivement la notice. Fabricant : Horus Pharma.

148, Av. G. Guynemer - 06700 Saint-Laurent du Var
Tél : 04 93 19 54 03 - Fax : 04 97 19 36 31
www.horus-pharma.fr

Horus PHARMA

P/MAZ208-NMA241-11/19

Revues générales

En pratique

En ophtalmologie, vis-à-vis de la DMLA, les preuves cliniques permettent de proposer des compléments micronutritionnels de type AREDS sur des bases bien établies. Ces preuves concernent les patients aux stades III et IV de la maladie. D'autres micronutriments peuvent être ajoutés à la formulation. Le niveau de preuve concernant ces micronutriments est inférieur à celui de la formulation AREDS, mais les arguments exprimés plus haut font l'intérêt d'ajouter en particulier des acides gras oméga-3 pour lesquels on dispose tout au moins d'une étude d'intervention (monocentrique).

La vitamine D constitue certainement un cas particulier parce que les déficits relatifs sont fréquents sous nos latitudes. On dispose surtout d'études d'observation qui indiquent une association des déficits avec l'incidence de la DMLA. Les rôles multiples de la vitamine D, avec en particulier un effet antioxydant, en font donc un excellent candidat pour une association à la formulation de type AREDS.

Pour les vitamines du groupe B, les arguments sont un peu moins nombreux avec une étude observationnelle sur un échantillon important. Les résultats de cette étude publiée en 2009 n'ont pas été confirmés par la suite. Enfin, les autres micronutriments tels que le resvératrol, les antocyanines, etc. sont souvent proposés sur la base de la pathogénie de l'affection, mais le niveau de preuve d'un intérêt éventuel est moins important.

Le ***tableau III*** pourra constituer un repère pour les prescriptions. On prendra garde aux modifications éventuelles de la composition des spécialités qui ne sont pas soumises aux mêmes règlementations que celles des médicaments.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kantor ED, Rehm CD, Du M *et al.* Trends in dietary supplement use among us adults from 1999-2012. *JAMA*, 2016;316:1464-1474.
2. Rautiainen S, Manson JE, Lichtenstein AH *et al.* Dietary supplements and disease prevention - a global overview. *Nat Rev Endocrinol*, 2016;12:407-420.
3. invs.santepubliquefrance.fr/pmb/invs/(id)/PMB_10632. Statut en vitamine D dela population adulte en France : l'étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007). *Institut de veille sanitaire*, 2012.
4. Manson JE, Bassuk SS. Vitamin and mineral supplements: what clinicians need to know. *JAMA*, 2018;319:859-860.
5. Sobrin L, Seddon JM. Nature and nurture-genes and environment-predict onset and progression of macular degeneration. Prog Retin Eye Res, 2014;40:1-15.
6. 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.
7. 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.
8. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*, 2013;309:2005-2015.
9. Tan JS, Wang JJ, Flood V *et al.* Dietary fatty acids and the 10-year incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*, 2009;127:656-665.
10. Merle B, Delyfer MN, Korobelnik JF *et al.* Dietary omega-3 fatty acids and the risk for age-related maculopathy: the Alienor Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011;52:6004-6011.
11. Christen WG, Schaumberg DA, Glynn RJ *et al.* Dietary omega-3 fatty acid and fish intake and incident age-related macular degeneration in women. *Arch Ophthalmol*, 2011;129:921-929.
12. Souied EH, Delcourt C, Querques G *et al.* Oral docosahexaenoic acid in the prevention of exudative age-related macular degeneration: the Nutritional AMD Treatment 2 study. *Ophthalmology*, 2013;120:1619-1631.
13. Annweiler C, Drouet M, Duval GT *et al.* Circulating vitamin D concentration and age-related macular degeneration: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, 2016;88:101-112.
14. Aoki A, Inoue M, Nguyen E *et al.* Dietary n-3 fatty acid, alpha-tocopherol, zinc, vitamin D, vitamin C, and beta-carotene are associated with age-related macular degeneration in Japan. *Sci Rep*, 2016;6:20723.
15. Layana AG, Minnella AM, Garhöfer G *et al.* Vitamin D and age-related macular degeneration. *Nutrients*, 2017;9.
16. Christen WG, Glynn RJ, Chew EY *et al.* Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women: the Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study. *Arch Intern Med*, 2009;169:335-341.
17. Miljanovic B, Trivedi KA, Dana MR *et al.* Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *Am J Clin Nutr*, 2005;82:887-893.
18. Asbell PA, Maguire MG, Pistilli M *et al.* N-3 fatty acid supplementation for the treatment of dry eye disease. *N Engl J Med*, 2018;378:1681-1690.
19. Liu A, Ji J. Omega-3 essential fatty acids therapy for dry eye syndrome: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Med Sci Monit*, 2014;20:1583-1589.
20. Yang CH, Albietz J, Harkin DG *et al.* Impact of oral vitamin D supplementation on the ocular surface in people with dry eye and/or low serum vitamin D. *Cont Lens Anterior Eye*, 2018;41:69-76.
21. Curcio CA, Medeiros NE, Millican CL. Photoreceptor loss in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1996;37:1236-1249.
22. Scholl HP, Bellmann C, Dandekar SS *et al.* Photopic and scotopic fine matrix mapping of retinal areas of increased fundus autofluorescence in patients with age-related maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004;45:574-583.
23. Wenzel AJ, Fuld K, Stringham JM *et al.* Macular pigment optical density and photophobia light threshold. *Vision Res*, 2006;46:4615-4622.
24. Stringham JM, O'Brien KJ, Stringham NT. Macular carotenoid supplementation improves disability glare performance and dynamics of photostress recovery. *Eye Vis (Lond)*, 2016;3:30.

L'auteur a déclaré une activité de consultant régulier pour les laboratoires Bausch + Lomb, une activité de consultant occasionnel pour les laboratoires Densmore et Horus Pharma.

Revues générales

Fond d'œil anormal de l'enfant

RÉSUMÉ : La recherche et l'analyse d'anomalies du fond d'œil de l'enfant nécessite une bonne dilatation pupillaire. S'il faut privilégier le tropicamide, celui-ci est souvent insuffisant chez les plus jeunes du fait de l'immaturité du sphincter irien. Il faut avoir recours à des collyres mydriatiques, à un dosage adapté à l'âge et aux antécédents de l'enfant. L'examen, effectué de préférence en ophtalmoscopie indirecte, doit être complété par une imagerie multimodale dans laquelle l'OCT et l'autofluorescence tiennent une grande place.

Ce bilan clinique et paraclinique permet de différencier au niveau papillaire des anomalies constitutionnelles ou des atteintes acquises (inflammatoires, surélévations papillaires, atrophies optiques). Les anomalies rétiniennes entrent dans plusieurs groupes : constitutionnelle, dysplasie ou dystrophie vitréorétinienne, infectieuse, tumorale vasculaire ou dégénérative.

C. ORSSAUD
UF d'Ophtalmologie, CRMR Ophtara, HUPO/HEGP, service d'Ophtalmologie, CRMR Ophtara, Hôpital Necker-Enfants malades, PARIS.

La découverte d'une anomalie du fond d'œil est d'autant plus préoccupante chez l'enfant que celui-ci est plus jeune. À cet âge, il peut manquer des éléments cliniques, tels que l'acuité visuelle, ou paracliniques importants pour porter le diagnostic du fait des difficultés d'examens. Or, certaines de ces anomalies peuvent parfois nécessiter une prise en charge urgente.

Il est donc important de savoir diagnostiquer les principales anomalies du fond d'œil, ou du moins de savoir quels examens demander pour arriver à poser un diagnostic aussi précis que possible. Après avoir rappelé quelques notions sur les techniques d'examen du fond d'œil, nous présenterons les anomalies papillaires, avant de s'intéresser à celles de la rétine. Ces anomalies entrent dans 5 groupes : les malformations congénitales, les lésions infectieuses, les anomalies vasculaires congénitales ou acquises, les dégénérescences et les tumeurs.

Examens clinique et paraclinique

>>> **L'obtention d'une dilatation suffisante** est fondamentale pour pouvoir réaliser un examen du fond d'œil dans de bonnes conditions et apprécier au mieux les caractéristiques d'éventuelles anomalies. Or, il est parfois difficile d'obtenir une dilatation optimale chez les jeunes enfants, du fait de l'immaturité du sphincter irien. De plus, il faut prendre des précautions dans le choix des collyres et des dosages utilisés en fonction de l'âge de l'enfant.

Si le tropicamide reste le collyre utilisé de première intention, il peut être nécessaire d'associer de la phényléphrine. Seul le dosage à 2,5 % doit être utilisé en raison des risques cardiaques de cette molécule. De plus, il est recommandé de n'instiller qu'une seule goutte et ne pas renouveler l'instillation chez les enfants de moins de 2 ans. Une surveillance cardio-respiratoire et tensionnelle est fortement préconisée en cas d'utilisation chez les prématurés et les nourrissons. L'utilisation de la forme à 10 % est contre-indiquée par l'ANSM avant l'âge de 12 ans. Le recours à l'atropine 0,3 % avant 2 ans et 0,5 % au-delà n'est préconisé que lorsqu'un examen de la réfraction objective sous cycloplégie doit être associé. Rappelons que l'utilisation du cyclopentolate est contre-indiquée avant l'âge d'1 an.

Revues générales

>>> L'examen du fond d'œil en lui-même pose peu de problème et peut être effectué, de préférence en ophtalmoscopie indirecte, indifféremment sur un enfant allongé chez les plus jeunes ou dès que possible à la lampe à fente. Cet examen est parfois difficile, mais il faut savoir prendre le temps car l'enfant peut finir par se calmer ce qui facilite l'analyse des lésions. Le recours à une sédation ou à une anesthésie générale doit être limité et de préférence réservé aux cas nécessitant un geste technique (tel qu'une prise de tonus oculaire) ou opératoire associé. Enfin, chez les prématurés, les systèmes de caméra permettent un suivi aisé avec une bonne qualité d'images [1].

>>> Les examens complémentaires sont actuellement indispensables pour préciser au mieux la nature des anomalies retrouvées. Il est tout à fait possible de réaliser précocement des examens en autofluorescence, malgré l'éblouissement induit, des OCT maculaires ou des fibres optiques ou des rétinographies permettant de juger de l'évolution [2]. Par contre, les angiographies et les bilans électrophysiologiques sont plus difficiles à obtenir chez les enfants plus jeunes et peuvent nécessiter des techniques particulières.

Particularité du fond d'œil normal de l'enfant

Le fond d'œil normal de l'enfant présente quelques particularités qu'il faut connaître pour ne pas demander des examens complémentaires inutiles.

Les papilles des enfants à la naissance et dans les premières semaines de vie sont plus pâles que celles des enfants plus âgés. Rappelons que l'excavation papillaire est absente ou inférieure ou égale à 0,1. La rétine peut présenter des reflets importants, proches de l'aspect en bave d'escargot au niveau maculaire. Ces reflets restent présents plusieurs années et diminuent progressivement avec l'âge.

Anomalies papillaires

1. Les anomalies constitutionnelles

Les anomalies constitutionnelles de forme ou de morphologie des papilles sont multiples. Outre l'exceptionnelle aplasie du nerf optique due à une involution plus ou moins tardive au cours de la vie embryonnaire du nerf optique, il s'agit de :

- La dysversion papillaire, sans cause génétique connue, associant une obliquité en temporal inférieur de la papille et un amincissement choriorétinien inférieur. Dans les formes sévères, l'émergence des vaisseaux est anormale et il peut exister un croissant de sclère ou de choroïde nue en souspapillaire [3].

- L'hypoplasie papillaire, de taille variable (***fig. 1***) [4]. Il est admis qu'une papille dont la surface est inférieure à 2 déviations standards de la moyenne, ou dont le rapport entre la distance interpapillo-maculaire sur le diamètre papillaire est inférieur à 3, est hypoplasique [5, 6].

Fig. 1 : Hypoplasie papillaire.

- Le colobome papillaire, dû à une fermeture anormale génétiquement déterminée de la fente embryonnaire, tout comme le colobome choriorétinien parfois associé (***fig. 2***). Sa mise en évidence doit faire réaliser un bilan incluant une

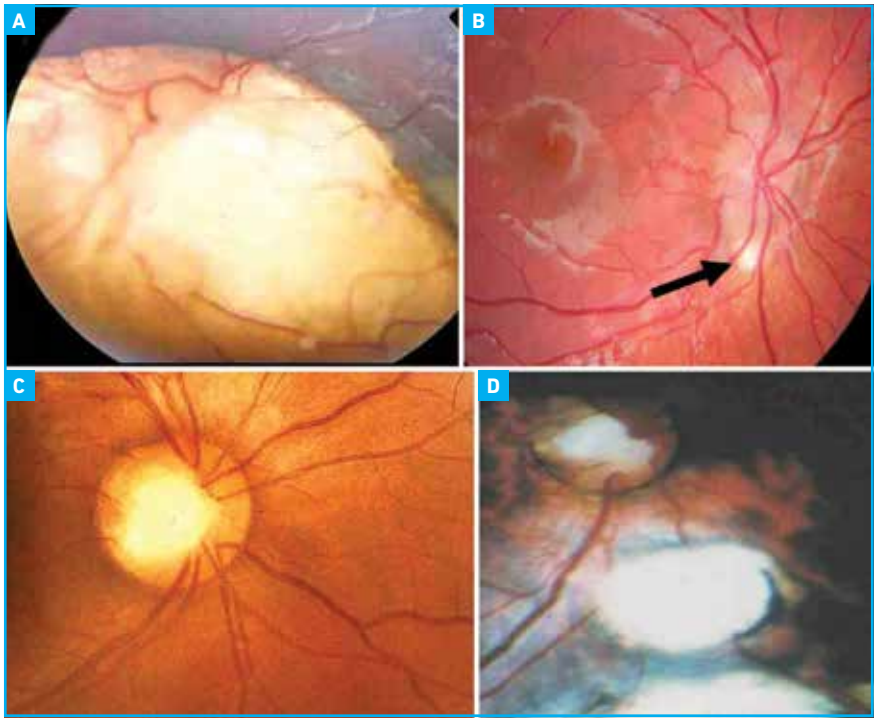


Fig. 2 : Colobomes. **A :** vaste colobome choriorétinien englobant la macula et la papille ; **B :** petit colobome choriorétinien souspapillaire (**flèche**) ; **C :** colobome papillaire ; **D :** colobomes papillaires et choriorétiniens étagés en inférieur de la papille.

neuro-imagerie, un audiogramme, un bilan cardiaque et rénal, régulièrement répété s'il est normal. Ce colobome varie d'un simple amincissement inférieur de l'anneau neuro-rétinien dans les formes minimes, à une large excavation intéressant la portion supérieure de la papille dans les cas sévères. Il doit être différencié d'une excavation glaucomateuse.

● La "papille en fleur de liseron" ou "*morning glory syndrome*", généralement unilatérale (***fig. 3***). Elle est caractérisée par un disque papillaire anormalement grand, aux parois constituées de graisse et de tissu musculaire lisse, et comportant une vaste excavation souvent comblée par du tissu glial blanchâtre d'où émergent les vaisseaux rétiniens de façon radiaire. Le pronostic visuel est sombre et il existe un risque de décollement rétinien plan péri-papillaire, pouvant s'étendre à la région maculaire. Une mutation du gène *PAX6* est volontiers retrouvée.

● Le staphylome papillaire, caractérisé par une papille d'aspect normal mais située dans un plan postérieur par rapport à celui de la sclère, avec étirement des fibres optiques (***fig. 4***). Il s'accompagne parfois d'anomalie de la ligne médiane à rechercher en neuro-imagerie.

● La fossette colobomateuse, caractérisée par une excavation souvent unique, proche du bord temporal de la papille mais séparée de l'excavation physiologique. Elle donne parfois naissance à une artère cilio-rétinienne et peut se compliquer d'un décollement rétinien (DR) plan pouvant s'étendre jusqu'à la macula, parfois spontanément résolutif.

2. Les papillites

Elles n'ont pas de réelle particularité chez l'enfant dans leur présentation clinique. Par contre, les étiologies sont différentes. La distinction formelle avec les névrites rétrobulbaires est souvent artificielle comme le démontrent les études en OCT de ces deux formes d'atteinte du nerf optique. Les étiologies de ces atteintes du

Fig. 3 : Papille en fleur de liseron.

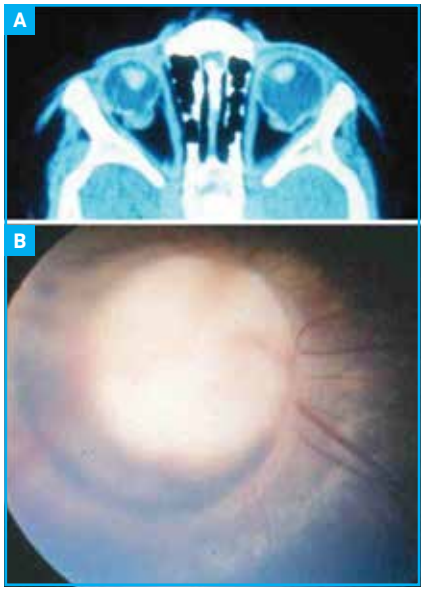


Fig. 4 : Staphylome papillaire. **A :** aspect en scanner de l'origine des deux nerfs optiques ; **B :** staphylome papillaire.

nerf optique sont multiples. Elles sont soit infectieuses : maladie de Lyme, borrélioses, CMV, toxoplasmose, etc., soit inflammatoires : sclérose en plaque, ADEM, névrites optiques à anticorps anti-NMO ou à anticorps anti-MOG positives, etc.

3. Les œdèmes papillaires de stase

Nous ne ferons que citer les œdèmes papillaires (OP) de stase dont la présence impose la recherche d'une étiologie d'hypertension intracrânienne, que celle-ci soit tumorale ou non. Il faut donc réaliser un bilan neuro-radiologique complet avec des temps veineux tardifs en IRM, afin d'éliminer une tumeur intracrânienne ou intrarachidienne et de rechercher une thrombophlébite cérébrale qui peut survenir à tout âge, y compris chez les nouveau-nés et les nourrissons. Les causes de cet accident varient en fonction de l'âge de l'enfant. En l'absence d'anomalie neuroradiologique, il faut mesurer la pression d'ouverture du LCR à la recherche d'une hypertension intracrânienne "idiopathique". Ces OP de stase évoluent rapidement chez l'enfant. Face à une papille "douteuse", l'absence d'évolution à 5 à 8 jours est en faveur d'une petite papille charnue, colorée mais sans dilatation des vaisseaux papillaires et à bord net. En l'absence de traitement, les OP de l'enfant évoluent également rapidement vers une atrophie optique.

C'est pourquoi la découverte d'une atrophie optique impose de pratiquer un bilan identique à celui demandé face à un OP. En l'absence de cause neurologique identifiée, il faut envisager une neuropathie optique héréditaire, pouvant débuter à tout âge, quel que soit le gène muté.

Citons les drusen papillaires, souvent difficiles à objectiver chez l'enfant car profonds, qui sont des diagnostics différentiels de l'OP de stase. L'analyse attentive de la papille associée à l'OCT permet d'éliminer un œdème de stase.

Les 7 groupes d'anomalies rétiniennes et vitréorétiniennes

1. Les pathologies d'origine vasculaire

>>> La rétinopathie des prématurés (RDP) survient chez les grands prématurés à partir de la 4e semaine de vie et impose une surveillance régulière tant que de la rétine n'est pas vascularisée (***fig. 5***). Cette vascularisation est plus tardive en temporal (zone III) qu'en nasal (zone II). La classification de cette RDP en 5 stades repose sur l'aspect des anomalies rétiniennes dont il faut noter l'étendue

Revues générales

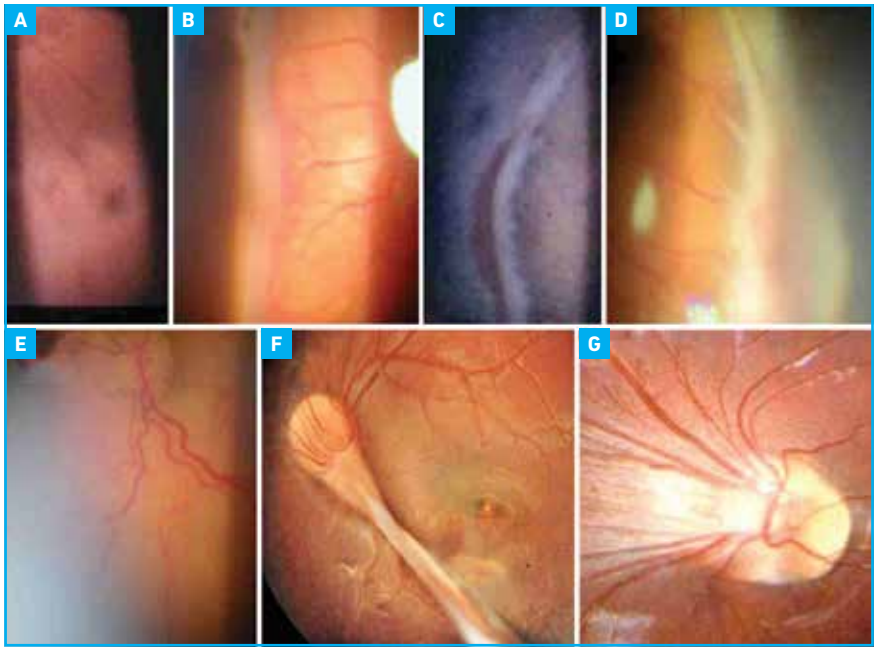


Fig. 5 : Rétinopathie des prématurés. **A :** stade 1 ; **B :** stade 2 ; **C :** stade 3 ; **D :** stade 4 ; **E :** Stade 5 ; **F et G :** complication à type de traction rétinienne et de pli maculaire.

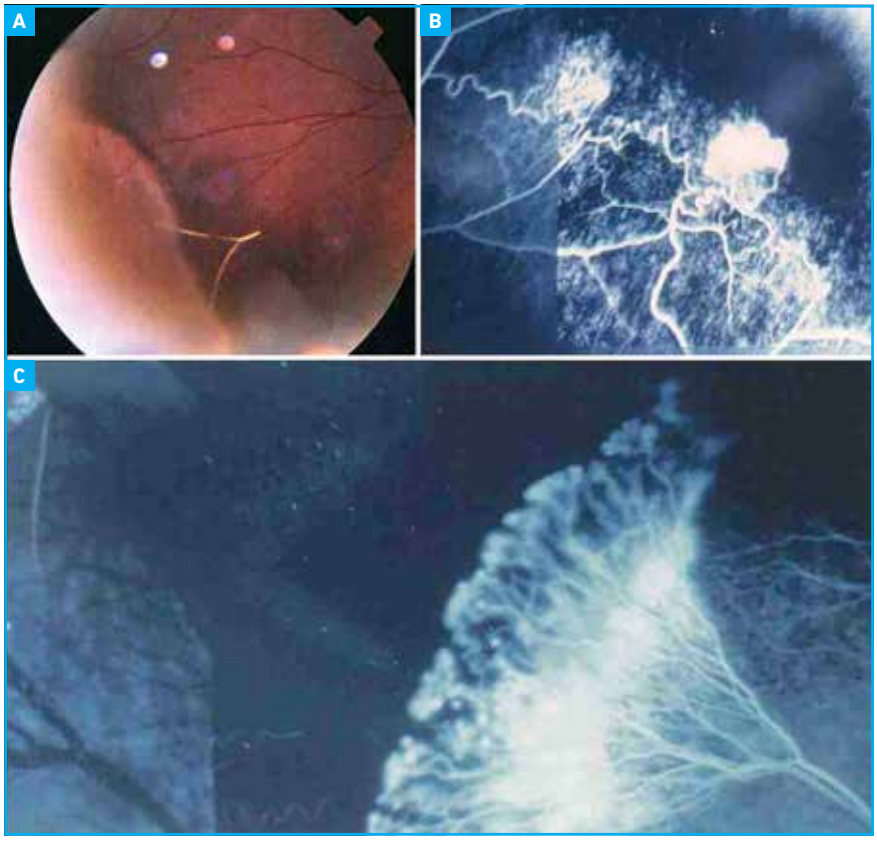


Fig. 6 : Pathologies vasculaires. **A et B :** drépanocytose ; **C :** vitréo-rétinopathie exsudative familiale.

en quadrants horaires contigus ou non : zone de démarcation entre rétine saine et rétine périphérique grisâtre avasculaire (stade 1), apparition d'un bourrelet à la limite de ces deux zones (stade 2), puis de néovaisseaux sur celui-ci (stade 3). L'apparition de ces néovaisseaux sur plusieurs secteurs de ce bourrelet impose une photocoagulation au laser pour éviter la survenue d'un DR tractionnel localisé (stade 4) ou généralisé (stade 5). Cette RDP est parfois découverte à un stade séquellaire de pli rétinien qui en constitue également une forme mineure. Mais ce pli rétinien n'est pas pathognomonique des RDP et s'observe lors de nombreuses autres affections rétiniennes : vitréorétinopathie exsudative familiale, persistance du vitré primitif et dysplasie vitréorétinienne.

>>> **Les autres causes vasculaires** sont plus rares. La drépanocytose expose au risque d'ischémie rétinienne périphérique et de néovascularisation (***fig. 6A et B***). L'OCT retrouve volontiers des anomalies à type d'amincissement de la rétine dans la région maculaire. La maladie de Coats, souvent unilatérale, est une phacomatose vasculaire (***fig. 7***). Elle associe des télan-

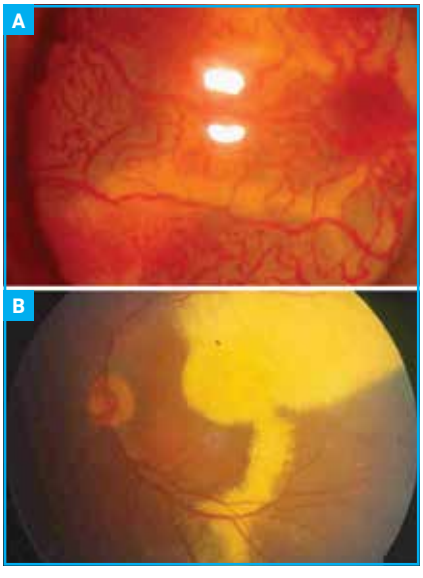


Fig. 7 : Deux aspects de la maladie de Coats. **A :** télangiectasies maculaires ; **B :** exsudats.

giectasies périphériques, confirmées en angiographie à la fluorescéine, et qui évoluent vers des exsudats rétiniens en placards jaunâtres et un DR exsudatif. Son pronostic est réservé. Chez le grand enfant, nous pouvons citer les angiomes rétiniens de la maladie de von Hippel-Lindau et les angiomes choroïdiens de la maladie de Sturge-Weber-Krabbe (***fig. 8***). Nous ne ferons que mentionner l'incontinentia pigmenti, dont l'aspect est proche de celui de la vitréorétinopathie exsudative familiale (VREF).

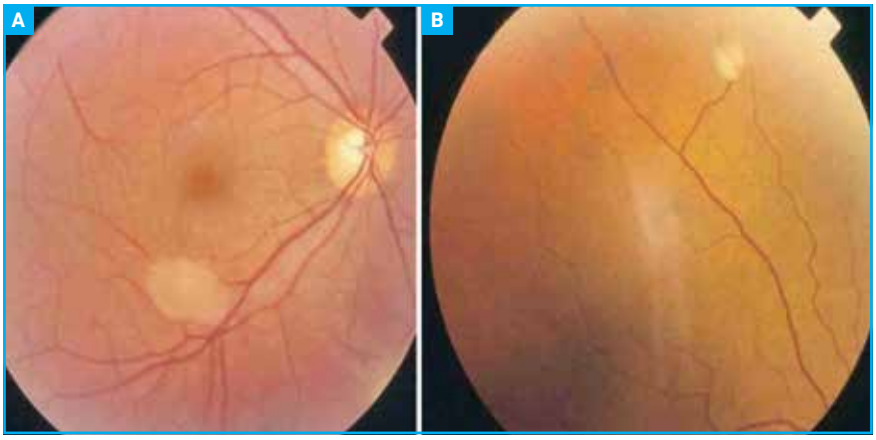


Fig. 8 : Phacomes. **A :** phacome de la maladie de Bourneville ; **B :** angiome rétinien de la maladie de Sturge-Weber-Krabbe.

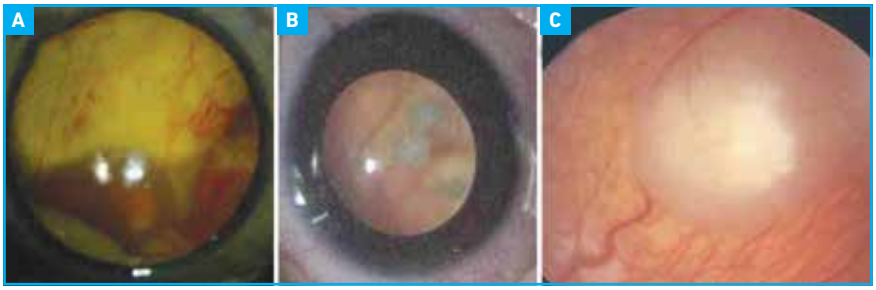


Fig. 9 : Différents aspects de rétinoblastomes. **A :** tumeur exophytique ; **B et C :** tumeur endophytique.

2. Les lésions tumorales

Elles sont dominées par le rétinoblastome (***fig. 9***). Celui-ci réalise une lésion blanche comportant des calcifications intra-tumorales en échographie B ou scanner. Il doit être évoqué devant tout DR de l'enfant [7]. Les autres tumeurs sont plus rares, qu'il s'agisse d'ostéome ou d'hamartome. Les phacomes de la maladie de Bourneville réalisent également des masses intrarétiniennes et peuvent prendre un aspect pseudo-tumoral.

3. Les dysplasies et dystrophies vitréorétiniennes

>>> Les dysplasies vitréorétiniennes se manifestent volontiers par la survenue précoce de lésions rétiniennes à type de DR, pouvant en imposer pour une RDP de stade 4 ou 5 ou par l'existence d'une masse rétinienne blanchâtre (pseudogliome). Ces dysplasies entrent dans la cadre de pathologies générales (maladie de Norrie, syndrome de Walker-Warburg…).

>>> Les dystrophies vitréorétiniennes associent des anomalies rétiniennes et vitréennes bilatérales. Ce groupe de pathologie comporte plusieurs pathologies d'origine génétique dont l'évolution peut être grevée de complications sévères.

● La vitréorétinopathie exsudative familiale se caractérise par des territoires ischémiques périphériques bordés de bouquets néovasculaires à la limite de la rétine saine (*sea fan*) et des taches jaunes sous-rétiniennes (***fig. 6C***) [8]. Elle peut se compliquer de DR comme dans la RDP.

● Le rétinoschisis juvénile lié à l'X aboutit à la formation de logettes maculaires en rayons de roue, souvent difficilement détectables dans les premières années de vie. Il s'y associe des schisis périphériques apparaissant vers 10 ans et pouvant se compliquer de DR tractionnels et d'hémorragies intraviréennes [9]. L'OCT est l'examen de référence pour mettre en évidence ces kystes rétiniens maculaires et périphériques [10, 11].

● Le syndrome de Stickler associe à des anomalies extra-oculaires (hypoacousie, luxations) et à des anomalies cristalliniennes des lésions vitréennes à type de cordages vitréens, des dégénérescences palissadiques, des trous rétiniens et des plages d'atrophie choriorétiniennes. Les DR sont fréquents et se compliquent de prolifération vitréorétinienne [12]. Le syndrome de Wagner présente un aspect vitréorétinien voisin.

4. Les pathologies dégénératives rétiniennes

Les pathologies dégénératives rétiniennes dont la symptomatologie survient plus ou moins tôt au cours de la vie peuvent être limitées à la région maculaire dans le cadre de dystrophies maculaires ou intéresser l'ensemble de la rétine. Par contre, les anomalies rétiniennes sont généralement d'apparition tardive.

>>> Parmi les dystrophies maculaires, il faut citer la maladie de Stargardt qui entraîne initialement un aspect en bave d'escargot de la région maculaire, associé à des taches blanches périphé-

Revues générales

POINTS **FORTS**

- Le choix des collyres mydriatiques et de leur dosage doit tenir compte de l'âge de l'enfant et de leur AMM spécifique.
- Il est souhaitable d'associer au fond d'œil différentes techniques d'imagerie multimodale pour préciser au mieux la nature des lésions observées.
- Le fond d'œil normal de l'enfant présente quelques particularités dont il faut tenir compte.
- À côté des anomalies papillaires constitutionnelles, il peut être retrouvé des atteintes acquises : inflammatoires, surélévations papillaires, atrophies optiques.

riques (*fundus flavimaculatus*) (***fig. 10***). L'aspect en OCT et en autofluorescence, avec perte de l'hypofluorescence maculaire ou un aspect en œil de bœuf, aide plus au diagnostic que le traditionnel silence choroïdien angiographique, difficile à rechercher chez l'enfant [13, 14]. Il en est de même de l'ERG [15].

Citons également l'aspect en œil de bœuf de la dystrophie des cônes (***fig. 11***) et celui en œuf sur le plat maculaire de la maladie de Best. L'imagerie en autofluorescence et en OCT ainsi que l'électrophysiologie permettent de confirmer le diagnostic.

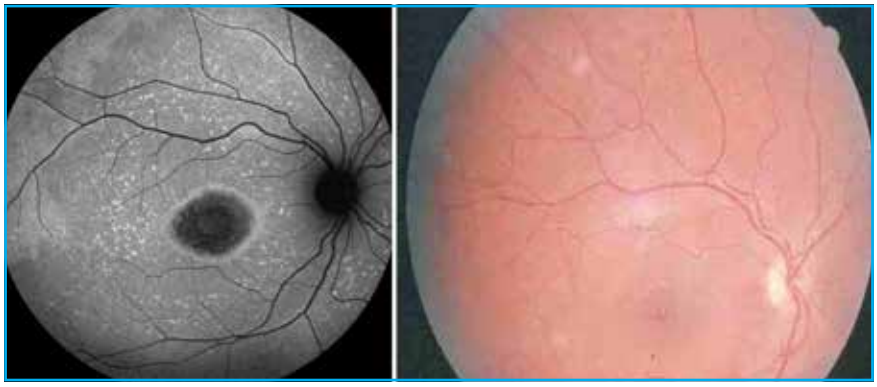


Fig. 10 : Aspects de la maladie de Stargardt.

Fig. 11 : Dystrophie des cônes.

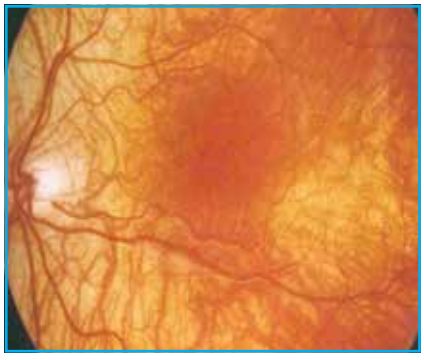


Fig. 12 : Albinisme.

>>> L'amaurose congénitale de Leber est l'archétype des dystrophies rétiniennes de l'enfant. La malvoyance est précoce. Les anomalies cliniques (papille pâle, vaisseaux grêles, ostéoblastes) sont absentes à la naissance et ne deviennent évidentes qu'avec le temps. Néanmoins, des lésions maculaires à type de pseudocolobome s'observent précocement dans la forme due aux mutations du gène *NMNAT1* [16]. Un bilan général est nécessaire du fait du risque d'atteinte syndromique dans le cadre de ciliopathies.

Les rétinopathies pigmentaires donnent une malvoyance plus ou moins précoce et l'examen du fond d'œil retrouve des lésions rétiniennes à type d'ostéoblastes et un certain degré de gracilité artérielle. Les papilles sont également pâles. Il faut aussi éliminer une forme syndromique face à un tel tableau.

>>> L'hypoplasie maculaire est un diagnostic rarement posé devant une altération du reflet fovéolaire au fond d'œil et une hypopigmentation du fond d'œil. C'est l'OCT qui permet d'en confirmer la présence et d'en préciser l'importance.

>>> Enfin, citons **l'albinisme**, fréquemment associé à l'hypoplasie maculaire (***fig. 12***).

5. Les colobomes choriorétiniens

Parfois associés à un colobome papillaire, les colobomes choriorétiniens sont de taille variable. L'épargne ou l'atteinte maculaire permettent d'expliquer les différents degrés d'altération de la fonction visuelle (***fig. 2***).

6. Les atteintes d'origine infectieuse

Elles sont généralement facilement retrouvées grâce au contexte clinique et à l'aspect ophtalmoscopique. Celui-ci

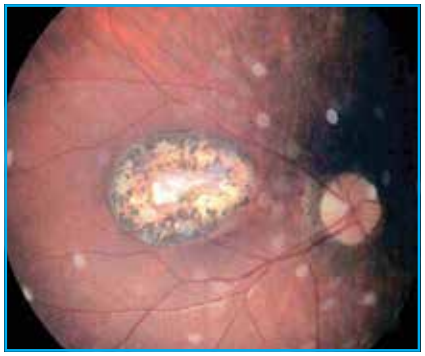


Fig. 13 : Lésion maculaire de toxoplasmose.

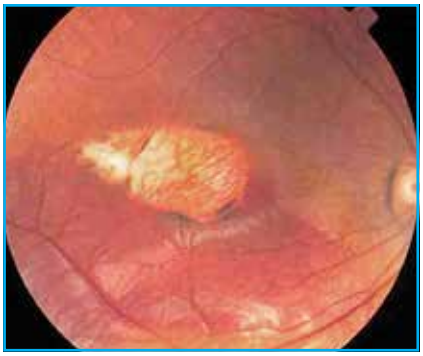


Fig. 14 : Lésion choriorétinienne due au CMV.

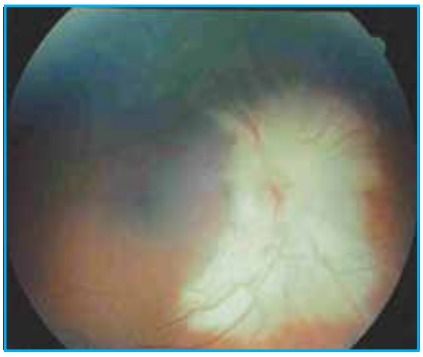


Fig. 15 : Fibres à myéline très étendues.

permet souvent de différencier les lésions rétiniennes dues au toxoplasme (***fig. 13***), au toxocara canis, à la rubéole ou au cytomégalovirus (***fig. 14***).

7. Les anomalies constitutionnelles

Elles constituent le dernier groupe. Il faut inclure la membrane de Bergmeister, reliquat de l'artère hyaloïdienne en regard de la papille, et les fibres à myéline (***fig. 15***). Elles posent parfois des problèmes diagnostic vis-à-vis d'œdème papillaire. Elles sont généralement asymptomatiques sauf lorsqu'elles sont volumineuses.

BIBIOGRAPHIE

1. Gursoy H, Bilgec MD, Erol N *et al.* The analysis of posterior segment findings in term and premature infants using RetCam images. *Int Ophthalmol*, 2018;38:1879-1886.
2. Pichi F, Abboud EB, Ghazi NG *et al.* Fundus autofluorescence imaging in hereditary retinal diseases. *Acta Ophthalmol*, 2018;96:549-561.
3. Marsh-Tootle WL, Harb E, Hou W *et al.* Optic nerve tilt, crescent, ovality, and torsion in a multi-ethnic cohort of young adults with and without myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017;58:3158-3171.
4. Kelly JP, Baran F, Phillips JO *et al.* Optical coherence tomography in optic nerve hypoplasia: correlation with optic disc diameter, nerve fiber layer thickness, and visual function. *J Neuroophthalmol*, 2018;38:312-319.
5. Alvarez E, Wakakura M, Khan Z *et al.* The disc-macula distance to disc diameter ratio: a new test for confirming optic nerve hypoplasia in young children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 1988;25:151-154.
6. Alyahyawi N, Dheensaw K, Islam N *et al.* Pituitary dysfunction in pediatric patients with optic nerve hypoplasia: a retrospective cohort study (1975-2014). *Horm Res Paediatr,* 2018;89:22-30.
7. Kaliki S, Gupta Rathi S, Patel A. Routine fundus screening of families of children with retinoblastoma: a prospective study of 131 consecutive families. *Retina*, 2018;Epub ahead of print.
8. Chen KJ, Wang NK, Wu WC. Familial exudative vitreoretinopathy. *JAMA Ophthalmol*, 2017;135:e165487.
9. Fahim AT, Ali N, Blachley T *et al.* Peripheral fundus findings in X-linked retinoschisis. *Br J Ophthalmol*, 2017;101:1555-1559.
10. Chatziralli I, Theodossiadis G, Brouzas D *et al.* Optical coherence tomography evolution in a case of X-linked juvenile retinoschisis: 15 years of follow-up. *Case Rep Ophthalmol*, 2017;8:459-464.
11. Hu QR, Huang LZ, Chen XL *et al.* X-linked retinoschisis in juveniles: follow-up by optical coherence tomography. *Biomed Res Int*, 2017;2017:1704623.
12. Fincham GS, Pasea L, Carroll C *et al.* Prevention of retinal detachment in Stickler syndrome: The Cambridge prophylactic cryotherapy protocol. *Ophthalmology*, 2014;121:1588-1597.
13. Guduru A, Lupidi M, Gupta A *et al.* Comparative analysis of autofluorescence and OCT angiography in Stargardt disease. *Br J Ophthalmol*, 2018;102:1204-1207.
14. Strauss RW, Muñoz B, Ho A *et al.* Progression of Stargardt disease as determined by fundus autofluorescence in the retrospective progression of Stargardt disease study (ProgStar Report No. 9). *JAMA Ophthalmol*, 2017;135:1232-1241.
15. Schroeder M, Kjellström U. Full-field ERG as a predictor of the natural course of *ABCA4*-associated retinal degenerations. *Mol Vis*, 2018;24:1-16.
16. Sauvan L, Aziz A, Matonti F *et al.* Fond d'œil d'un nouveau-né, spécifique d'une amaurose congénitale de Leber résultant d'une mutation du gène *NMNAT1*. *J Fr Ophtalmol*, 2015;38:778-779.

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

INITIER FORT RESTER FORT

Médicament d'exception.
Prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique.

EYLEA®

(aflibercept 40 mg/ml, solution injectable)

DMLA Indiqué en **1ère intention** dans le traitement chez l'adulte de la forme néovasculaire (humide) rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.[1,2,3] *Indication remboursée séc. soc. et agréée coll.*

La dose recommandée d'Eylea est de 2 mg d'aflibercept correspondant à 50 microlitres.
A l'instauration du traitement, Eylea est injecté une fois par mois pendant 3 mois consécutifs. L'intervalle entre deux injections est ensuite étendu à deux mois.
En fonction du jugement du médecin sur les résultats visuels et/ou anatomiques, l'intervalle entre deux injections peut être maintenu à deux mois ou davantage étendu en utilisant un protocole "Treat and Extend" au cours duquel les intervalles entre les injections augmentent par ajustements de 2 ou 4 semaines afin de maintenir la réponse visuelle et/ou anatomique. En cas de détérioration des paramètres visuels et/ou anatomiques, l'intervalle entre deux injections doit être réduit en conséquence à un intervalle minimum de deux mois au cours des 12 premiers mois de traitement.
Il n'est pas nécessaire de réaliser des visites de suivi entre les injections. En fonction du jugement du médecin, les visites de suivi peuvent être plus fréquentes que les visites pour injection. Des intervalles au-delà de quatre mois entre les injections n'ont pas été étudiés.

Pour une information complète, veuillez vous reporter au résumé des caractéristiques du produit.

Mentions légales disponibles sur la base de données des médicaments http://base-donnees -publique.medicaments.gouv.fr et sur le site de BayerHealthCare (http://www.bayer.fr/produits-pharmaceuticals).

1. Résumé des caractéristiques du produit EYLEA®. 2.Avis de laCommission de la Transparence EYLEA® du 3 avril 2013. 3. HAS. Avis de la Commission de Transparence – Place dans la stratégie thérapeutique de LUCENTIS®, EYLEA® et de leurs comparateurs cliniquement pertinents dans la forme humide de la DMLA. 11 octobre 2017.

28158-0718 – 18/07/68795701/PM/005 - PP-EYL-FR-0011 - Bayer HealthCare SAS - SAS au capital de 47 857 291,14 € - RCS Lille Métropole 706 580 149.