

I Revues générales

Génétique et dégénérescence maculaire liée à l'âge : où en sommes-nous ? que dire, que faire en cabinet de ville ?

RÉSUMÉ : La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la cause la plus fréquente de cécité dans les pays développés. C'est une maladie multifactorielle avec des facteurs de risque à la fois environnementaux et génétiques. De nombreuses avancées ont permis de mettre en évidence l'existence de multiples gènes impliqués dans la DMLA.

La découverte de plusieurs variants associés à la DMLA a suscité de nombreuses interrogations : existe-t-il une corrélation génotype-phénotype ? y a-t-il un lien entre génétique et réponse au traitement ? Ces avancées ont permis d'ouvrir la voie à de nouvelles perspectives, tant sur le plan diagnostique que sur le plan clinique et thérapeutique.



H.-M. LE, E. SOUIED
Service d'Ophtalmologie, CHI de CRÉTEIL.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la cause la plus fréquente de cécité dans les pays développés, touchant environ 5 % des patients âgés de plus de 75 ans, avec une prévalence estimée à environ 150 millions de personnes dans le monde [1].

La vision centrale est altérée, soit progressivement dans le cadre d'une dégénérescence liée à l'âge de forme atrophique, soit plus rapidement dans le cadre d'une exsudation ou d'une hémorragie liée à une forme exsudative (**fig. 1**).

Au cours des dernières années, de nombreux progrès ont permis de mieux comprendre la physiopathologie et les facteurs génétiques impliqués dans la DMLA, dans le but d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et de nouveaux traitements. Par ailleurs, l'identification de facteurs génétiques permettrait également de mieux cibler le risque de développer une DMLA ou éventuellement la réponse au traitement. Tout cela dans le but de pouvoir offrir au

patient une médecine la plus personnalisée possible, autant du point de vue de la prévention que du traitement.

Où en sommes-nous aujourd'hui ? et que dire au patient ?

■ Une maladie multifactorielle

La DMLA est une maladie complexe, multifactorielle, avec des facteurs de risque à la fois environnementaux et génétiques (**fig. 2**).

Parmi les facteurs de risque, on compte notamment :

>>> Des facteurs de risque non modifiables

– l'âge : il s'agit du facteur démographique le plus fortement associé à la DMLA [2, 3]. La prévalence de maculopathie liée à l'âge et de DMLA confondues est estimée à environ 12 % chez les sujets de 55 à 64 ans, contre 18 %

Revue générale

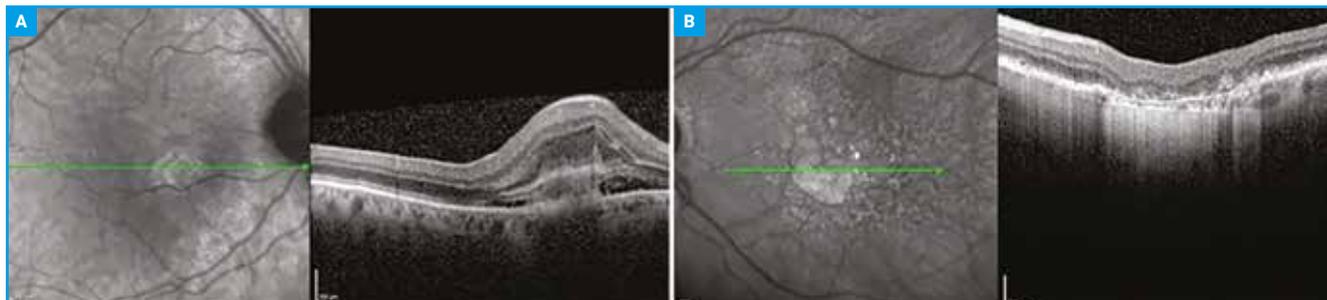


Fig. 1.

chez les sujets âgés de 65 à 74 ans et plus de 29 % chez les sujets de plus de 74 ans [4];

- le sexe : son rôle est encore controversé. Plusieurs études ont retrouvé que le risque de présenter une DMLA n’était pas modifié par le sexe en lui-même [5, 6]. Certaines études ont retrouvé une prévalence de DMLA plus élevée chez les patients de sexe féminin, toutefois ce résultat pourrait être dû à une prévalence plus importante de femmes âgées comparées aux hommes, liée à une espérance de vie plus longue chez les femmes [7];
- l’ethnie : les patients caucasiens semblent être plus à risque de développer une DMLA (en particulier exsudative) selon certaines études;
- les facteurs génétiques [8].

>>> Des facteurs de risque modifiables, environnementaux

- le tabac : la plupart des études retrouvent une association forte entre le tabagisme et la DMLA [9];
- le régime alimentaire : les régimes à index glycémique élevé seraient associés à un risque accru de DMLA, et ce d’autant plus que la progression de la maladie est significativement plus élevée chez les patients ayant un IMC élevé [10];
- les facteurs de risque cardiovasculaire : des relations ont été mises en évidence avec différents facteurs de risque cardiovasculaire, cependant les résultats variaient en fonction des études. Une étude récente a retrouvé un lien entre insuffisance cardiaque et DMLA [11];

Une maladie génétique complexe

L’existence d’une composante génétique à la DMLA a été mise en évidence par des études d’agrégation familiale et par des études de jumeaux. Pour rappel, le degré d’agrégation familiale de la maladie est mesuré par le risque relatif familial qui est le rapport entre la prévalence de la maladie chez les apparentés de malades et la prévalence observée dans la population générale [12]. Plus la valeur de ce risque relatif est élevée, plus la composante génétique est importante, bien qu’une valeur élevée puisse également être le reflet de facteurs environnementaux communs aux membres de la famille.

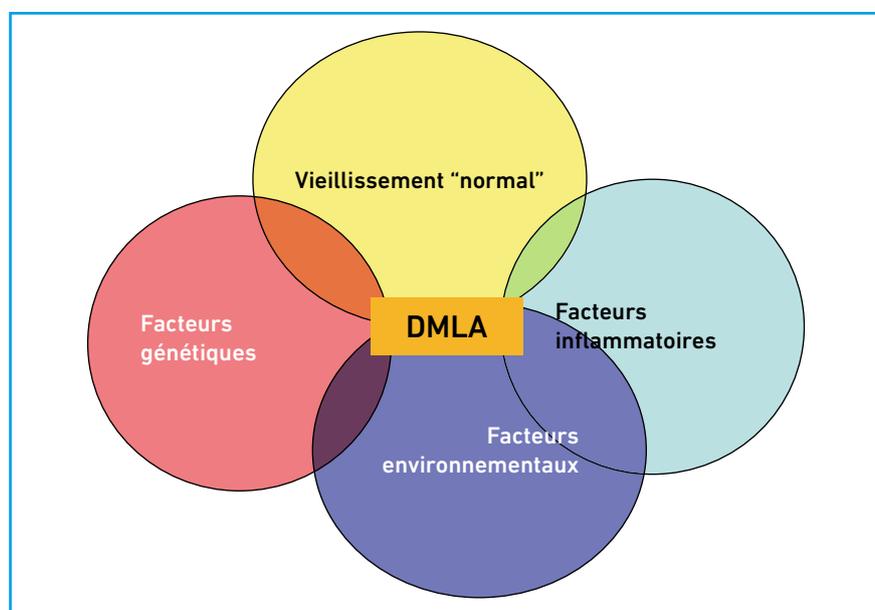


Fig. 2.

Ainsi, dans la DMLA, les études d’agrégation ont retrouvé une prévalence de la DMLA plus élevée chez les apparentés de premier degré de patients atteints de DMLA (23,7 %) comparés aux apparentés de contrôles sains (11,6 %) avec un *odds ratio* de 2,4 [13].

Les études de jumeaux consistent à comparer le taux de concordance d’une maladie entre des paires de jumeaux monozygotes (qui partagent 100 % de leur génome) et des paires de jumeaux dizygotes (qui partagent 50 % de leur génome), en supposant que ces jumeaux soient soumis aux mêmes facteurs environnementaux. Pour indiquer un rôle probable de facteurs génétiques, le degré de concordance entre vrais jumeaux doit être supérieur à celui observé chez des faux jumeaux. Dans le

cas de la DMLA, les études de jumeaux ont retrouvé une héritabilité estimée entre 46 et 71 % [14].

Les études de ségrégation permettent d'étudier, par des tests statistiques, le mode de transmission expliquant le mieux les distributions familiales observées du phénotype étudié. Ces études restent complexes dans le cas de maladies multifactorielles en raison de l'existence d'une hétérogénéité phénotypique et génétique. Parmi les études de ségrégation réalisées dans la DMLA, on note par exemple celle de Souied *et al.*, qui a analysé la ségrégation de 6 substitutions faux-sens hétérozygotes dans différentes familles dont certains membres étaient atteints de DMLA exsudative. Cette approche a permis de conclure que les modifications des codons P940R et L1970F dans le gène *ABCA4* (*ATP-binding cassette transporter*) pourraient être impliquées dans une faible proportion de cas de DMLA exsudative. D'autres études de ségrégation ont été réalisées et ont suggéré l'existence de variants impliqués dans la DMLA [15, 16].

■ Le gène de l'apoE et la DMLA

L'apoE (apolipoprotéine E) est une protéine jouant un rôle crucial dans le métabolisme et le transport des lipides plasmatiques et tissulaires. L'apoE a trois isoformes, à savoir E2, E3 et E4, dont la biosynthèse est contrôlée par un seul locus, avec trois allèles : e2, e3 et e4. La composante lipidique des drusen séreux, caractérisés en histologie par des dépôts de lipides et de protéines au niveau de la membrane de Bruch, a conduit à l'analyse de l'apoE chez 116 patients présentant des drusen avec DMLA exsudative par l'équipe de Souied [17].

Il a ainsi pu être démontré qu'un individu porteur de l'allèle e4 a un risque relatif d'être atteint de drusen séreux avec DMLA exsudative 4,8 fois moindre qu'un individu non porteur de cet allèle e4.

POINTS FORTS

- La DMLA est une maladie multifactorielle, avec des facteurs de risque environnementaux et génétiques.
- C'est une maladie génétique complexe, avec une héritabilité estimée à environ 80 %.
- Un antécédent familial de DMLA augmente par 4 le risque d'être atteint de DMLA.
- Il existe de nombreux variants avec un risque associé à la DMLA, notamment certains impliquant le système du complément.
- Un test génétique n'est pas encore réalisé en routine au cabinet en ville, cependant celui-ci peut être fait dans un centre spécialisé, notamment dans le but de pouvoir bénéficier de protocoles thérapeutiques.
- S'il n'est pas encore possible d'intervenir directement sur le patrimoine génétique en routine de ville, il est possible d'agir sur les facteurs environnementaux afin de ralentir la progression de la maladie.
- L'avenir est prometteur : la détermination de variants à risque pourrait permettre de tendre vers une médecine personnalisée, unique pour chaque patient, et d'adapter la prévention et le traitement en fonction du profil génétique du patient.

D'autres études ont retrouvé des résultats similaires, notamment l'équipe de Bojanowski qui a réalisé une méta-analyse de 4 874 patients DMLA et 3 850 contrôles dans la littérature. Les auteurs concluent à un indiscutable effet protecteur de l'allèle e4, avec un OR de 0,61 (0,55-0,71).

Il existerait donc un rôle protecteur de l'allèle e4 sur l'apparition de drusen séreux avec DMLA exsudative. Il s'agit du premier gène impliqué dans les formes exsudatives de DMLA.

■ La mise en évidence de multiples variants

Les avancées technologiques ont permis l'analyse du génome entier, menant ainsi à la découverte de nouvelles associations génétiques avec des maladies génétiques complexes telles que la DMLA.

En particulier, les études d'association pangénomiques (autrement appelées "GWAS" pour *genome-wide association studies*) recherchent l'existence d'associations entre des variants (SNPs pour *small nucleotides polymorphisms*) et une maladie génétique complexe donnée, permettant ainsi de mettre en évidence des variants génétiques communs à faible pénétrance [18].

En ce qui concerne la DMLA, les études d'association pangénomiques ont mis en évidence, en 2005, la présence d'un polymorphisme commun (Y402H) sur le gène du CFH localisé au niveau du chromosome 1 [19, 20]. La présence de cet allèle à risque Y202H augmente le risque de DMLA de 4,6 et 7,4 chez les patients hétérozygotes et homozygotes respectivement [21].

Depuis, de nombreux nouveaux variants en lien avec le système du complément

I Revues générales

ont été mis en évidence en association avec la DMLA, notamment *C2/CFB*, *C3*, *C7 CFI* et *SERPINE1*. Le système du complément semble en effet jouer un rôle notable dans la physiopathologie de la DMLA. Parmi les éléments suggérant le rôle du système du complément dans la physiopathologie de la DMLA, on note en particulier la présence de protéines du système du complément ayant été retrouvées dans les drusen de yeux humains [22]. Par ailleurs, le taux de complément systémique est plus élevé chez les patients atteints de DMLA, comparés aux patients contrôles non atteints.

Une mauvaise régulation du système du complément pourrait entraîner une augmentation du dépôt du complexe d'attaque membranaire (MAC, *membrane attack complex*) et la mort des cellules endothéliales des vaisseaux choroïdiens, altérant la capacité de la choriocapillaire à éliminer les débris, et entraînant ainsi l'accumulation de déchets et la formation de drusen.

De nombreux gènes non en lien avec le système du complément ont été mis en évidence. C'est le cas notamment du locus *ARMS2/HTRA1* localisé sur le chromosome 10q26. La présence d'allèle à risque sur ce locus augmenterait d'environ 5 fois le risque.

Parmi les autres gènes non en lien avec le système du complément, on recense notamment des gènes impliqués dans l'angiogénèse (*TGFR1*, *VEGFA*), avec le système lipidique (*APOE*, *LIPC*, *CETP*), la matrice extracellulaire de collagène (*COL10A1*, *COL8A1*) et les systèmes de régulation immunitaire (*PILRB*) [23].

Corrélation génotype-phénotype

Certaines études ont mis en évidence l'existence de corrélations génotype-phénotype chez les patients atteints de DMLA. Par exemple, la présence de l'allèle à risque localisé sur le gène *ARMS2*

(LOC387715) entraînerait un âge de début de développement de la DMLA plus précoce par rapport aux patients non porteurs, selon plusieurs études [24].

Leveziel *et al.* ont analysé les caractéristiques cliniques des patients atteints de DMLA porteurs d'allèles à risque sur le gène du *CFH* et *ARMS2*. Ils ont retrouvé que les patients qui étaient homozygotes pour les deux allèles à risque présentaient un âge de début plus précoce ($p < 0,014$), un risque de cicatrice fibrovasculaire plus important ($p < 0,001$), davantage de risques de bilatéralisation et une acuité visuelle plus basse au diagnostic ($p = 0,02$) [25].

De nombreuses corrélations génotype-phénotype ont été réalisées par différentes équipes que nous ne détaillerons pas ici, bien que les résultats nécessitent parfois confirmation.

Qu'en est-il de la prévention et de la réponse au traitement ?

Le génotype pourrait-il influencer la prévention de la DMLA ? L'étude AREDS a démontré que la combinaison de supplémentation en zinc et d'antioxydants pouvait réduire le développement de DMLA sur 5 ans [26]. La nécessité d'un test génétique afin de guider le traitement préventif utilisant la formulation AREDS est controversée et des études ont retrouvé des résultats différents.

L'équipe de Awh *et al.* a étudié de façon rétrospective des patients ayant participé à l'AREDS et a retrouvé que certains génotypes *CFH* et *ARMS2* étaient associés à des réponses néfastes suite à la supplémentation en antioxydant et en zinc. Cependant, des analyses secondaires réalisées par les investigateurs de l'AREDS ont retrouvé que la formulation AREDS était bénéfique pour tous les génotypes, soulignant des erreurs statistiques de l'étude de Awh *et al.* Dans l'étude NAT2, il a été montré qu'en l'absence d'allèle à risque dans le gène du

CFH (Y402H rs1061170), la supplémentation DHA fait chuter la survenue des néovaisseaux (NV) à 16 % dans le groupe avec supplémentation *versus* 38,2 % dans le groupe placebo [27, 28].

Des études cliniques prospectives sont nécessaires pour pouvoir mieux comprendre le lien entre génotype et prévention afin de permettre une médecine préventive personnalisée. Pour ce qui est du lien entre génotype et réponse au traitement, les études montrent des résultats controversés. De nombreuses études ont étudié la question de savoir si la présence de variants à risque pouvait influencer la réponse au traitement anti-VEGF dans la DMLA néovasculaire avec des résultats divergents. Des méta-analyses récentes, reprenant les résultats des études rétrospectives ainsi que des essais cliniques, ont trouvé qu'il existerait une association entre la présence des variants *CFH* Y402H et *ARMS2* A69S, ainsi que des polymorphismes de *VEGF-A* et *VEGFR-2* avec la réponse au traitement, bien que des études plus larges prospectives soient nécessaires pour valider ces résultats [29].

Vers le futur : thérapie génique et médecine personnalisée

Des protocoles de thérapie génique se développent, pour la DMLA exsudative comme pour la DMLA atrophique.

Parmi les protocoles pour la DMLA exsudative, on note en particulier le protocole de REGENXBIO, permettant de produire du ranibizumab après injection sous-rétinienne ou supra-choroïdienne de RGX-314 *via* l'utilisation d'un vecteur AAV-8 (vecteur adéno-associé), ou encore celui de Adverum Biotechnologies produisant de l'affibercept après injection intravitréenne d'ADVM-022.

Pour ce qui est de la DMLA atrophique, on retrouve l'essai FOCUS de Gyroscope's Therapeutics, qui utilise un AAV2 permettant d'exprimer le CFI, un

inhibiteur du système du complément. Cela permettrait de limiter la suractivation de la cascade du complément.

L'identification de variants à risque, en combinaison avec la prise en compte des facteurs de risque environnementaux et du patrimoine génétique individuel du patient, permettrait d'établir un score de risque individualisé de développer une DMLA. Cela pourrait également permettre dans le futur la mise en place d'une prévention personnalisée et d'un traitement adapté à chaque patient, offrant ainsi au patient une véritable médecine personnalisée.

BIBLIOGRAPHIE

1. WONG WL, SU X, LI X *et al.* Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*, 2014;2:e106-e116.
2. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology*. 2000;107:2224-2232.
3. ARMSTRONG RA, MOUSAVI M. Overview of Risk Factors for Age-Related Macular Degeneration (AMD). *J Stem Cells*, 2015;10:171-191.
4. FRIEDMAN S, O'COLMAIN BJ, MUÑOZ B *et al.*; Eye Diseases prevalence research group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*, 2004;122:564-572.
5. ERKE MG, BERTELSEN G, PETO T *et al.* Prevalence of age-related macular degeneration in elderly Caucasians: the Tromso Eye Study. *Ophthalmology*, 2012;119:1737-1743.
6. Age-Related Eye Disease Study Research G. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology*, 2000;107:2224-2232.
7. OWEN CG, JARRAR Z, WORMALD R *et al.* The estimated prevalence and incidence of late stage age related macular degeneration in the UK. *Br J Ophthalmol*, 2012;96:752-756.
8. LEVEZIEL N, TILLEUL J, PUCHE N *et al.* Genetic Factors Associated with Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica*, 2011;226:87-102.
9. SEDDON JM, HANKINSON S, SPEIZER F *et al.* A prospective study of smoking and age-related macular degeneration. *Am J Epidemiol*, 1995;241:136.
10. CHIU CJ, MILTON RC, GENSLER G *et al.* Association between dietary glycemic index and age-related macular degeneration in no diabetic participants in the age-related eye disease study. *Am J Clin Nutr*, 2007;86:180-188.
11. CHANG CC, HUANG CH, CHOU YC *et al.* Association Between Age-Related Macular Degeneration and Risk of Heart Failure: A Population-Based Nested Case-Control Study. *J Am Heart Assoc*, 2021;10:e020071.
12. LIBIOLLE C, BOURS V. Les maladies complexes: l'importance de la génétique. *Rev Med Liège*, 2012;67:220-225.
13. SEDDON JM, AJANI UA, MITCHELL BD. Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol*, 1997; 123:199-206.
14. SEDDON JM, COTE J, PAGE WF *et al.* The US twin study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences. *Arch Ophthalmol*, 2005;123:321-327.
15. GUYMER RH, HÉON E, LOTERY AJ *et al.* Variation of codons 1961 and 2177 of the Stargardt disease gene is not associated with age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 2001;119:745-751.
16. SCHULTZ DW, KLEIN ML, HUMPERT AJ *et al.* Analysis of the ARMD1 locus: evidence that a mutation in HEMICENTIN-1 is associated with age-related macular degeneration in a large family. *Hum Mol Genet*, 2003;12:3315-3323.
17. SOUJED EH, BENLIAN P, AMOUYEL P *et al.* The epsilon4 allele of the apolipoprotein E gene as a potential protective factor for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 1998;125:353-359.
18. WARWICK A, LOTERY A. Genetics and genetic testing for age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*, 2018;32: 849-857.
19. HAINES JL, HAUSER MA, SCHMIDT S *et al.* Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science*, 2005;308:419-421.
20. STONE EM. Genetic testing for age-related macular degeneration: not indicated now. *JAMA Ophthalmol*, 2015;133:598-600.
21. KLEIN RJ, ZEISS C, CHEW EY *et al.* Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*, 2005;308:385-389.
22. JOHNSON LV, LEITNER WP, STAPLES MK *et al.* Complement activation and inflammatory processes in Drusen formation and age related macular degeneration. *Exp Eye Res*, 2001;73:887-896.
23. STONE EM. Genetic testing for age-related macular degeneration: not indicated now. *JAMA Ophthalmol*, 2015;133:598-600.
24. SHULER RK JR, SCHMIDT S, GALLINS P *et al.* Phenotype analysis of patients with the risk variant LOC387715 (A69S) in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2008;145:303-307.
25. LEVEZIEL N, PUCHE N, RICHARD F *et al.* Genotypic influences on severity of exudative age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010;51:2620-2625.
26. Age-Related Eye Disease Study Research Group: A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, -carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report No 8. *Arch Ophthalmol*, 2001;119:1417-1436.
27. SOUJED EH, DELCOURT C, QUERQUES G *et al.*; Nutritional AMD Treatment 2 Study Group. Oral docosahexaenoic acid in the prevention of exudative age-related macular degeneration: the Nutritional AMD Treatment 2 study. *Ophthalmology*, 2013;120:1619-1631.
28. KLEIN ML, FRANCIS PJ, ROSNER B *et al.* CFH and LOC387715/ARMS2 genotypes and treatment with antioxidants and zinc for age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2008;115:1019-1025.
29. WARWICK A, LOTERY A. Genetics and genetic testing for age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*, 2018;32: 849-857.

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