Brèves

DMLA, risque d'infection et pronostic de COVID-19

Chung J, Vig V, Sun X *et al.* Genome-Wide Pleiotropy Study Identifies Association of PDGFB with Age-Related Macular Degeneration and COVID-19 Infection Outcomes. *J Clin Med*, 2023;12:109.

L'âge, l'obésité, l'hypertension artérielle, les maladies cardiovasculaires et les pathologies respiratoires ont été repérés dès 2019 comme des facteurs de risque d'une forme grave de COVID-19 [1]. Par ailleurs, une étude de population publiée en 2022 par une équipe coréenne a montré qu'indépendamment de l'âge des patients, les formes exsudatives de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) pourraient, elles aussi, constituer un facteur de risque d'infection par le COVID ou même de forme grave de la maladie [2]. Cette étude complétait celle publiée par Ramlall en 2020 [3].

Pour tenter d'expliquer cette association, les auteurs de cette étude réalisée à Boston ont recherché les éléments génétiques communs entre la DMLA et le COVID-19 (probabilité d'infection, gravité de la maladie, notion d'hospitalisation). Ils montrent le rôle d'un pléomorphisme du gène *PDGFB* (*Platelet Derived Growth Factor Subunit B*) dans cette association.

À partir de bases de données comportant de grands effectifs (*International Age-related Macular Degeneration Genomics Consortium*, IAMDGC ; Covid-19 Host Genetics Initiative), les auteurs ont corrélé les analyses génétiques de 33 976 patients atteints de DMLA et de 1 388 342 patients positifs au COVID-19 avec une étude d'association pangénomique (*Genome-Wide Association Study* ou GWAS). Ils ont observé une corrélation modeste mais significative et cohérente entre la présence d'une DMLA et l'infection au COVID-19, le risque d'hospitalisation dû au COVID-19 et le risque d'une forme grave de COVID-19 (***fig. 1***).

Un polymorphisme du gène codant pour le *PDGFB* avec le SNP (polymorphisme d'un nucléotide) rs130651 expliquerait ce pléiotropisme (un gène qui présente une expression phénotypique multiple est appelé gène pléiotropique) associant DMLA et COVID-19.

Les mécanismes de cette association entre les deux pathologies sont complexes et pourraient être expliqués par une hyperexpression du gène *PDGF* lorsqu'il comporte le rs130651. Dans les formes exsudatives de DMLA, l'expression du *PDGF* est augmentée, corrélée avec l'expression du VEGF. Le *PDGF* est impliqué dans le recrutement des péricytes qui participent à la maturation des néovaisseaux maculaires. Au cours d'un COVID-19, des auteurs ont montré que l'expression du *PDGF-BB* était augmentée et qu'elle était corrélée à la charge virale et à la sévérité de l'infection pulmonaire [4]. Enfin, dans les deux pathologies on observe une inflammation chronique avec un défaut de modulation du système du complément.

L'étude montre donc que les patients atteints de DMLA ont une augmentation modeste mais significative du risque d'infection par le COVID-19 et de forme sévère de la maladie. Ces résultats confirment ceux des études publiées par Yang en 2022 et par Ramlall en 2020. Elle apporte en outre une explication des mécanismes de l'association entre les deux pathologies avec un variant du gène *PDGFB* qui provoquerait son hyperexpression.

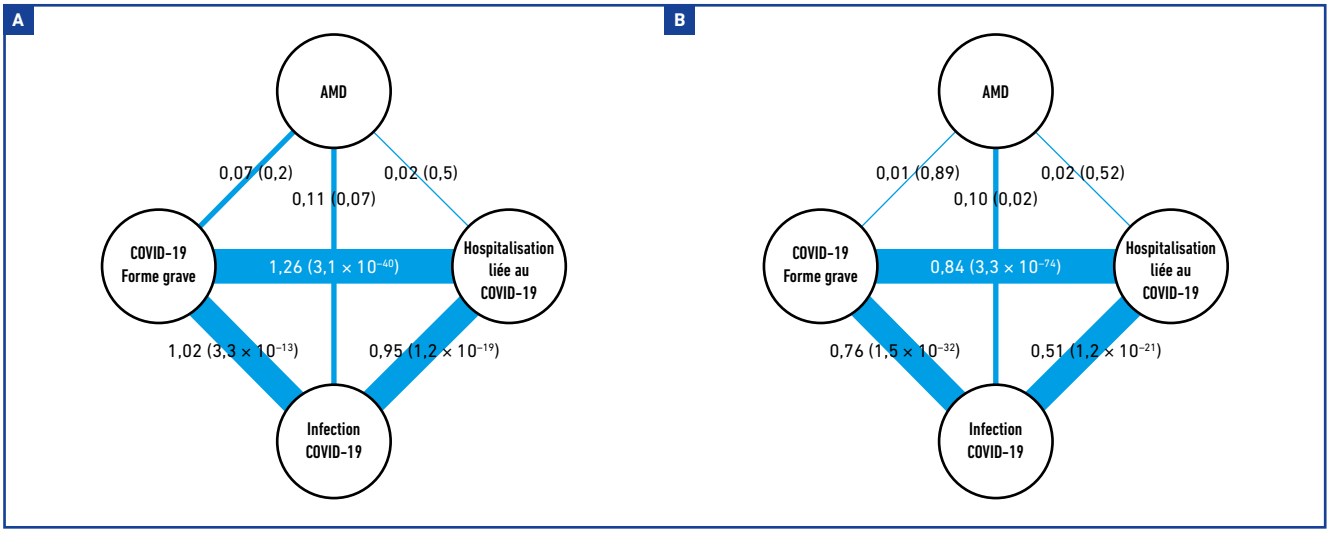

Fig. 1 : Corrélations génétiques entre la DMLA et trois éléments liés au COVID-19 (risque d'infection, de forme grave et d'hospitalisation) calculées par LDSC (**A**) et GNOVA (**B**). La largeur des lignes est proportionnelle aux corrélations génétiques entre les quatre phénotypes. Les chiffres indiquent les corrélations génétiques et les valeurs *p* entre les phénotypes. Les corrélations génétiques ont été calculées avec deux scores différents, LDSC (**A**) et GNOVA (**B**), montrant le même type de tendance (d'après Chung *et al. J Clin Med*, 2023).

Brèves

BIBLIOGRAPHIE

1. Zhou Y, Yang Q, Chi J *et al.* Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*, 2020;99:47-56.
2. Yang JM, Moon SY, Lee JY *et al.* COVID-19 Morbidity and Severity in Patients with Age-Related Macular Degeneration: A Korean Nationwide Cohort Study. *Am J Ophthalmol*, 2022;239:159-169.
3. Ramlall V, Thangaraj PM, Meydan C *et al.* Immune complement and coagulation dysfunction in adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*, 2020;26:1609-1615.
4. Liu Y, Zhang C, Huang F *et al.* Elevated plasma levels of selective cytokines in COVID-19 patients reflect viral load and lung injury. *Natl Sci Rev*, 2020;7:1003-1011.

DMLA : marqueurs de la réponse initiale aux anti-VEGF

Song YY, Jun JH, Kim JT *et al.* Characteristics of Age-related Macular Degeneration showing a poor response to three loading doses of anti-vascular endothelial growth factor. *Retina*, 2023;43:8-15.

Le traitement des néovaisseaux maculaires de la DMLA débute par une phase d'induction comportant 3 injections d'anti-VEGF espacées d'un mois. Dans la majorité des cas, la réponse anatomique et fonctionnelle est favorable mais pour certains patients une réponse plus mitigée pourra impliquer des interrogations lors de la consultation de contrôle.

Les auteurs de cette étude rétrospective réalisée sur un échantillon de 90 patients avaient pour objectif de rechercher les marqueurs de réponse ou de moindre réponse à la phase d'induction par anti-VEGF sur les clichés initiaux d'OCT-B et d'OCT-angiographie (OCT-A).

Les patients ont été répartis en deux groupes : le groupe 1 (n = 60) sans fluide résiduel à l'issue de l'induction et le groupe 2 (n = 30) avec persistance de fluide à l'issue de la phase d'induction. Les auteurs montrent qu'une choroïde initialement plus épaisse en OCT-B ainsi que la présence de boucles et d'une arcade périphérique en OCT-angiographie sont des facteurs de réponse insuffisante à la phase d'induction (***fig. 1 et 2***).

Pour la plupart des auteurs, la réponse à la phase d'induction est un élément clé du contrôle de l'activité néovasculaire et une réponse favorable à cette phase est associée à de meilleurs résultats visuels [1]. La plupart des ophtalmologistes adaptent le rythme des traitements ou changent même de molécule en fonction de la réponse anatomique à cette phase d'induction mais il n'existe pas actuellement de critère établi pour prédire la réponse aux premières injections d'anti-VEGF lors de la consultation initiale.

Des études antérieures ont montré que la présence de foci hyperréflectifs (FH) est un facteur pronostique du résultat visuel [2] ou du nombre d'injections nécessaire [3]. De même, le matériel hyperréflectif sous-rétinien (SHRM) serait associé à un pronos-

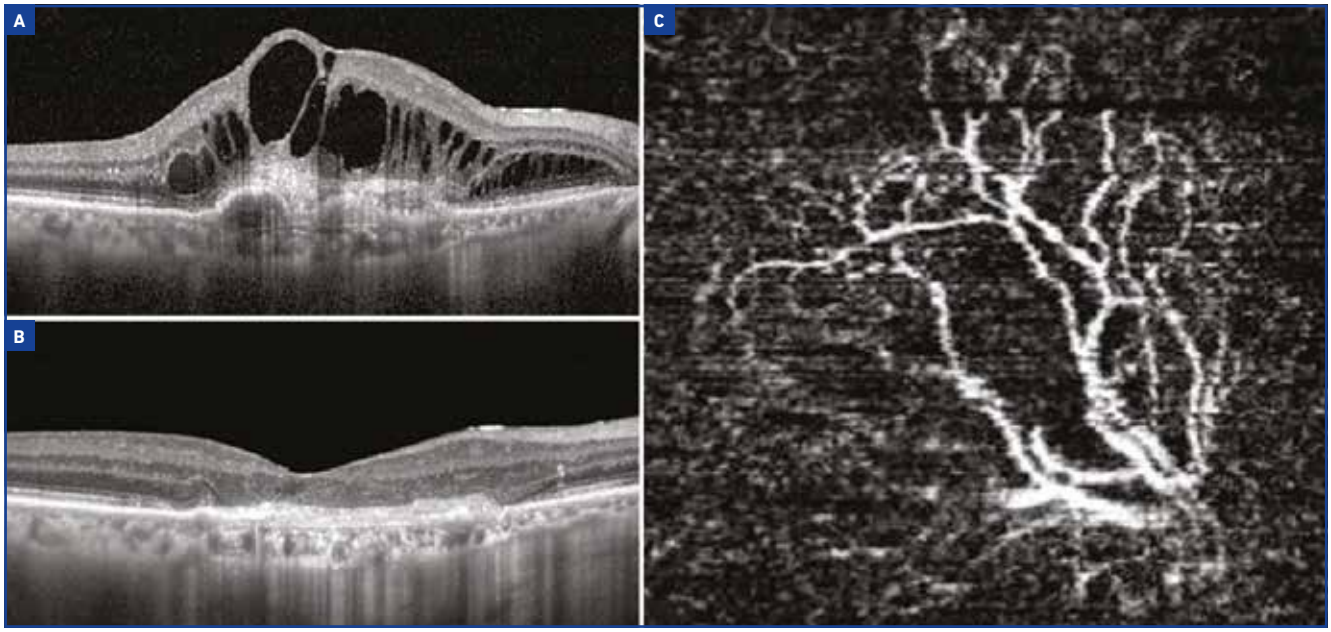

Fig. 1 : Images typiques d'un patient du groupe 1. **A :** examen initial. Coupe d'OCT horizontale montrant le soulèvement irrégulier de l'épithélium pigmentaire (EP), un DSR et du matériel hyperréflectif (SHRM) ; **B :** coupe d'OCT horizontale du même patient à l'issue de la phase d'induction montrant la résorption complète du DSR ; **C :** OCT-angio initial montrant le lacis néovasculaire en regard du soulèvement de l'EP. L'arborescence néovasculaire apparaît proéminente et l'on n'observe pas d'arcade vasculaire au pourtour du lacis ni de boucle néovasculaire (d'après Song Y *et al. Retina*, 2023).

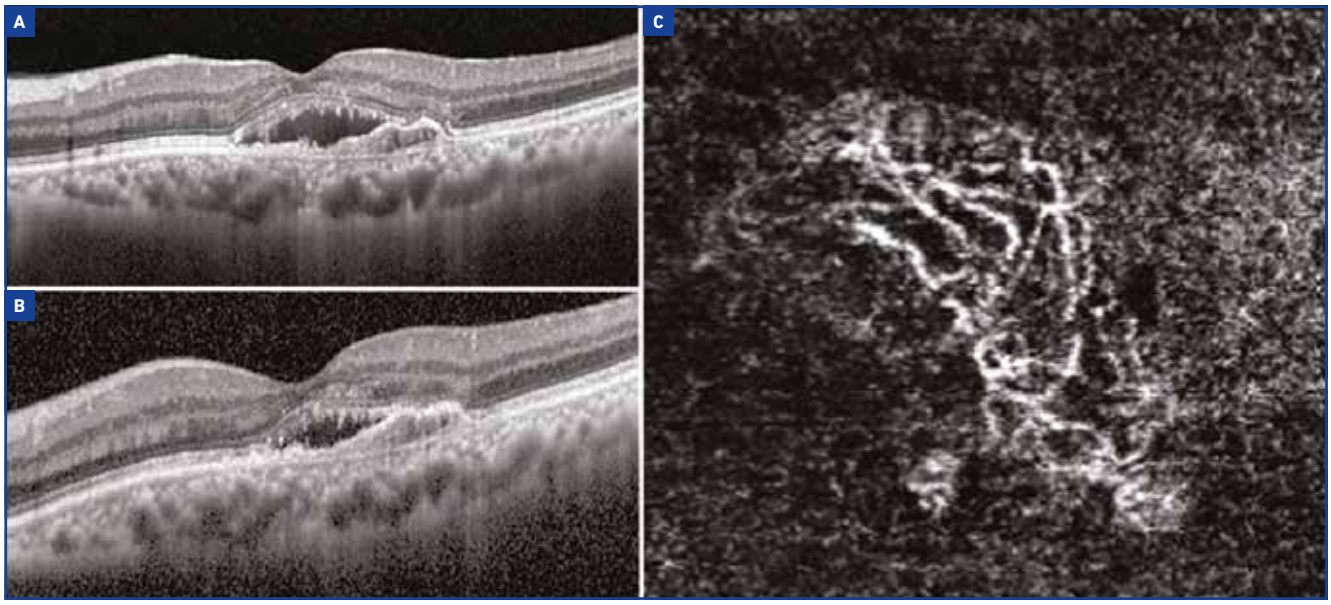

Fig. 2 : Images typiques d'un patient du groupe 2. **A :** examen initial. Coupe d'OCT horizontale montrant le soulèvement irrégulier de l'épithélium pigmentaire (EP) et le décollement séreux rétinien (DSR) ; **B :** coupe d'OCT horizontale du même patient à l'issue de la phase d'induction montrant la persistance du décollement séreux rétinien (DSR) ; **C :** OCT-angio montrant le lacis néovasculaire en regard du soulèvement de l'EP. On remarque des boucles et des arcades vasculaires à la périphérie du lacis (d'après Song Y *et al. Retina*, 2023).

tic visuel mitigé [4]. En revanche, l'étude rapportée ici n'a pas montré de différence significative concernant les FH ou le SHRM entre les deux groupes, et aucun de ces facteurs ne prédisait une mauvaise réponse aux injections d'anti-VEGF dans les analyses de régression logistique. Les FH et le SHRM pourraient affecter le pronostic à long terme mais ils ne semblent pas être des facteurs cruciaux de la réponse anatomique initiale. De même, la taille initiale de la plage de néovascularisation ne semble pas être un facteur associé à la qualité de la réponse à la phase d'induction.

Suivant les auteurs, la sensibilité de l'OCT-A pour la détection des lésions des néovascularisations maculaires de la DMLA est estimée entre 50 et 100 % [5]. Pour la majorité des patients, un OCT-B et un OCT-A sont disponibles lors de la consultation initiale, ce qui participe à l'intérêt de cette étude.

Les limites de cette étude sont la taille relativement faible de l'échantillon étudié et le caractère uniquement anatomique du critère de jugement. En revanche, il sera intéressant à l'avenir de discuter les mécanismes associés à la présence de boucles vasculaires et d'arcades au pourtour du lacis néovasculaire. Ces éléments témoignent à priori d'une certaine maturation des vaisseaux avec une durée d'évolution probablement plus longue.

BIBLIOGRAPHIE

1. Singer MA, Awh CC, Sadda S *et al.* HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2012;119:1175-1183.
2. Lee H, Ji B, Chung H *et al.* Correlation between optical coherence tomographic hyperreflective foci and visual outcomes after anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*, 2016;36:465-475.
3. Hsia Y, Yang CH, Hsieh YT *et al.* Hyperreflective foci in predicting the treatment outcome of antivascular endothelial growth factor in neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2020;258:273-280.
4. Charafeddin W, Nittala MG, Oregon A *et al.* Relationship between subretinal hyperreflective material reflectivity and volume in patients with neovascular age-related macular degeneration following anti-vascular endothelial growth factor treatment. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2015;46:523-530.
5. Ahmed D, Stattin M, Haas AM *et al.* The Diagnostic Capability of Swept Source OCT Angiography in Treatment-Naive Exudative Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *J Ophthalmol*, 2021;2021:6695918.

T. DESMETTRE
Centre de rétine medicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE.