

COMMUNICATION

Génétique de la DMLA

Éric SOUIED *

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

INTRODUCTION

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une maladie multifactorielle associant des facteurs de risque environnementaux (tabac, alimentation, obésité, etc.) et des facteurs génétiques prédisposants ou protecteurs. S'agissant de ces derniers, dès les années 70, des études portant sur les apparentés de premier degré de patients atteints de DMLA et des études menées sur des jumeaux ont permis de mettre en évidence l'existence d'une agrégation familiale. Ces études ont démontré l'existence d'une fréquence de l'affection bien supérieure chez les jumeaux monozygotes versus dizygotes et un risque accru de survenue de la maladie chez les apparentés du premier degré par rapport à des témoins du même âge et du même sexe (23,7 % contre 11,6 % ; OR = 2,4 ; pour revue Haddad *et al.*, 2006).

Dans les années 90, les études de liaison génétique ont été menées à la recherche de facteurs prédisposants. Les travaux portaient pour la plupart sur des fratries, l'étude des parents étant le plus souvent irréalisable eu égard à l'âge de survenue de la maladie. Une première région chromosomique a été reconnue sur le chromosome 1 dans une grande famille multiplex (ARMD1). Quelques années après, de nombreuses autres régions chromosomiques ont été suggérées. Dans la plupart de ces régions toutefois, la liaison génétique était le plus souvent indicative mais n'atteignait pas le seuil de certitude statistique.

Une deuxième approche complémentaire aux analyses de liaison a été développée pour identifier des facteurs génétiques impliqués dans la survenue de la maladie : l'étude de gènes candidats. L'étude des gènes, sélectionnés en raison de leur responsabilité dans des dystrophies maculaires juvéniles a été décevante. En revanche,

* Service d'Ophthalmologie, Hôpital Intercommunal de Créteil — 40, avenue de Verdun — 94000 Créteil ; e-mail : esouied@hotmail.com

Tirés à part : Professeur Éric SOUIED, même adresse
Article reçu le 15 décembre 2013.

les gènes candidats orientés par le contenu lipidique des drusen a conduit à une étude d'association ciblée sur le gène de l'apolipoprotéine E, (*APOE*) connue de longue date pour jouer un rôle central dans l'homéostasie lipidique. Cette étude a permis de démontrer le rôle protecteur des polymorphismes définissant l'isoforme $\epsilon 4$ tandis que l'isoforme $\epsilon 2$ était reconnue comme plus souvent associée à la maladie.

Enfin, au début des années 2000, la publication de très nombreuses études d'association exploitant la collection de SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms*) répertoriés sur l'ensemble du génome a permis de reconnaître quelques régions chromosomiques d'intérêt très convaincantes, les deux principales étant les régions 1q31 et 10q26.

Gène du facteur H du complément (CFH)

Le facteur H du complément est un élément majeur régulant la cascade du complément, formé de 20 séquences répétées de 60 acides aminés chacune. Le facteur de susceptibilité génétique se traduit par le remplacement d'une tyrosine par une histidine en position 402 (Y402H) de la protéine. Cette région est un domaine qui fixe l'héparine et la CRP, et il est donc probable que le changement d'acide aminé puisse modifier partiellement la régulation des processus inflammatoires dans la rétine.

Les premières études pangénomiques ou cas-témoins montrent une association entre le variant Y402H du gène *CFH* et la DMLA. D'autres études cas-témoins publiées depuis ont confirmé que ce variant du gène *CFH* est un facteur de susceptibilité dans diverses formes cliniques de DMLA et dans diverses populations.

Il est important de noter que la fréquence de l'allèle à risque est élevée dans la population générale de l'ordre de 0.38, et qu'il s'agit d'un facteur fort de susceptibilité à la DMLA. En effet, les odds ratio sont aux alentours de 2 à 3 chez les individus porteurs d'un variant à risque pour le gène *CFH* (hétérozygotes) et aux alentours de 5-6 et même supérieurs chez les individus porteurs de 2 variants à risque pour ce gène (homozygotes). La découverte de ce facteur pourrait donner lieu à de nouvelles pistes thérapeutiques visant à réguler les phénomènes d'inflammation pouvant constituer le substrat physiopathologique de la maladie.

Gènes ARMS2/HTRA1/PLEKHA1

Plusieurs études d'association ont identifiés un deuxième locus sur le chromosome 10 en 10q26. Il existe au niveau de cette région, trois gènes en déséquilibre de liaison. Il s'agit du gène *PLEKHA1*, le gène *HTRA1* et le gène *LOC387715* également appelé *ARMS2* (Age-Related Maculopathy Susceptibility 2). Les fonctions précises de ces gènes dans la rétine sont peu connues. D'après les différentes études le gène *ARMS2* apparaîtrait comme le gène de susceptibilité à la DMLA, porté par le polymorphisme rs10490924 (G>T). Comme pour le gène *CFH*, la fréquence de l'allèle à risque pour le gène *ARMS2* est élevée dans la population générale, elle est estimée à 0.17 et il représente également un risque fort de susceptibilité. En effet, les odds ratio sont aux alentours de 2-3 chez les individus porteurs d'un variant à risque pour ce gène

(homozygotes) et aux alentours de 7-8 chez les individus porteurs de deux variants à risque (homozygotes).

Par ailleurs, Rivera et *al.* [7], estime que les individus doubles homozygotes porteurs des variants à risque de *ARMS2* et du *CFH* ont un OR de 57.6 de développer une DMLA. Scholl et *al.* [8], évalue que les individus homozygotes pour les allèles à risque des gènes *CFH*, *ARMS2* et *C2* ont un risque multiplié par 250 de développer la maladie par rapports à des individus ne portant aucun variant à risque pour ces trois gènes. Il estime que 10 % de la population ont un risque multiplié par 40 de développer la maladie et que 1 % de la population, homozygote pour les variants à risque de ces 3 gènes, un risque multiplié par 250 par rapport aux individus ne portant aucun variant à risque pour ces 3 gènes (environ de 2 % de la population).

Autres gènes impliqués

À l'instar du *CFH*, d'autres facteurs impliqués dans la cascade du complément apparaissent comme des facteurs de susceptibilité. Des études montrent en effet que des variants génétiques du facteur B ainsi que des composants C2 et C3 du complément sont associés à la DMLA. Un certain nombre d'autres gènes ont également été montré comme associés à la maladie (*VEGF*, *LIPC*, *SCARB1*, etc.)

FACTEURS GÉNÉTIQUES ET FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

L'importance considérable des odds ratio associés aux variants localisés en 1q31 et 10q26, comparativement aux facteurs environnementaux dont les odds ratio dépassent rarement 2, fait de ces facteurs génétiques des facteurs de susceptibilité majeurs. En effet Despriet et *al.* [9], estime que le risque de DMLA est multiplié par 3.3 en cas de tabagisme, par 12.5 chez les individus homozygotes pour les allèles à risque du gène *CFH*, et multiplié par 34 lorsque ces deux effets se combinent. Des études ont analysé l'interaction de ces marqueurs avec des facteurs de risque environnementaux tels le tabac et l'obésité. Seddon et *al.* [10], calcule dans une étude le risque de progression de la DMLA atrophique ou exsudative en fonction du génotype et de facteurs environnementaux. La présence des facteurs de risque génétiques augmente le risque de progression de la maladie indépendamment des facteurs de risque environnementaux. D'autres études analysent l'association de ces facteurs génétiques aux différentes formes cliniques de la maladie, et montrent que l'association est d'autant plus forte que la forme clinique est évoluée.

PERSPECTIVES

Corrélations génotype-phénotype

Des corrélations génotype-phénotype ont pu être mises en évidence. Ainsi Leveziel et *al.* [11], met en évidence en 2008, à partir de la description du phénotype en angio-

graphie à la fluorescéine une corrélation une association significative entre le variant à risque du gène *CFH* et les néovaisseaux de type occultes ou sous-épithéliaux et occultes prédominants ($p < 0.007$), et une tendance à l'association entre le variant à risque rs11200638 de *HTRA1* et les néovaisseaux de type classique ou à prédominance classique ($p = 0.18$). Ceci est confirmé ultérieurement en 2010, une association significative est mise en évidence entre les néovaisseaux visibles ou pré-épithéliaux et le locus en 10q26. Cette même étude analyse la sévérité de la maladie en fonction du génotype. Ainsi il apparaît que les individus homozygotes pour les variants à risque pour les deux gènes *CFH* et *ARMS2* sont plus à risque d'être atteints d'une forme sévère de la maladie avec un début de la maladie plus jeune. D'autres études ont également tenté d'établir une corrélation entre génotype et phénotype dans la DMLA exsudative, retrouvant une association inverse avec les néovaisseaux à prédominance classique et l'allèle à risque du gène *CFH*. Ces deux études ne portent que sur l'analyse d'un seul variant, ce qui peut masquer des effets de codominance, rendant l'interprétation des résultats prudente.

Facteurs génétiques et réponse thérapeutique

La réponse aux traitements antioxydants, à la photothérapie dynamique et aux anti-VEGF en fonction du génotype a été étudiée.

Une étude a analysé la progression à 5 ans de 876 patients inclus dans l'étude AREDS aux stades 3 ou 4, vers un stade plus avancé, après supplémentation ou non par antioxydant et/zinc, en fonction de leur génotypes pour les variants à risque du *CFH* et de *ARMS2*. Les auteurs de l'étude montrent une moins bonne réponse à la supplémentation en antioxydants et zinc dans le groupe des patients homozygotes pour l'allèle à risque du variant à risque du gène *CFH*, avec un pourcentage plus important de progression vers les stades plus évolués de la maladie.

Brantley *et al.* [14], en 2007 a analysé la réponse au traitement par bevacizumab (Avastin®) chez 86 patients souffrant de DMLA exsudative, en fonction du génotype pour les variants majeurs du *CFH* et de *ARMS2*. Malgré le faible effectif, l'étude met en évidence un moins bon pronostic visuel après traitement pour les porteurs à l'état homozygote de l'allèle à risque du gène du *CFH* ($p = 0.004$). De même la réponse au traitement par ranibizumab (Lucentis®) semble moins bonne chez les individus homozygotes pour le variant à risque du gène *CFH*. Dans une autre étude portant sur 69 patients avec une DMLA exsudative traités par photothérapie dynamique, Brantley *et al.* [15] montrent qu'au contraire le pronostic visuel semble moins bon pour les porteurs à l'état homozygote de l'allèle sauvage du variant Y402H du *CFH*.

POINTS CLÉS

La DMLA est une maladie complexe, hétérogène sur le plan clinique et multifactorielle, associant des facteurs environnementaux et des facteurs de prédisposition

génétique. L'identification de facteurs prédisposants est essentielle pour la compréhension de la physiopathologie de la maladie.

Deux gènes majeurs de susceptibilité à la maladie ont été indentifiés ces dernières années. Il s'agit des gènes *CFH* et *ARMS2*. Les variants à risque sont fréquents dans la population générale, ils représentent des facteurs forts de prédisposition à la maladie.

Le rôle des facteurs de susceptibilité génétiques de la DMLA ne s'arrête pas à une simple modification du risque de développer un jour la maladie, car il est probable qu'ils influencent également l'évolution vers certaines formes cliniques de la maladie, ainsi que la réponse aux différentes thérapeutiques préventives et curatives. Les découvertes en génétique pourraient ainsi déboucher sur la mise en place de nouvelles armes thérapeutiques pouvant cibler divers mécanismes physiopathologiques impliqués dans la maladie.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] HADDAD S., CHEN C.A., SANTANGELO S.L., SEDDON J.M. — The genetics of age-related macular degeneration: a review of progress to date. *Surv. Ophthalmol.*, 2006 Jul-Aug, 51(4), 316-63. Review.
- [2] SOUIED E.H., BENLIAN P., AMOUYEL P., FEINGOLD J., LAGARDE J.P., MUNNICH A., *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 Mar, 125(3), 353-9.
- [3] KLEIN R.J., ZEISS C., CHEW E.Y., TSAI J.Y., SACKLER R.S., HAYNES C., *et al.* — Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*, 2005 Apr 15, 308(5720), 385-9.
- [4] EDWARDS A.O., RITTER R. 3RD, ABEL K.J., MANNING A., PANHUYSEN C., FARRER L.A. — Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science*, 2005, 308, 421-4.
- [5] HAINES J.L., HAUSER M.A., SCHMIDT S., SCOTT W.K., OLSON L.M., GALLINS P., *et al.* — Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science*, 2005 Apr 15, 308(5720), 419-21.
- [6] JAKOBSDOTTIR J., CONLEY Y.P., WEEKS D.E., MAH T.S., FERRELL R.E., *et al.* — Susceptibility genes for age-related maculopathy on chromosome 10q26. *Am. J. Hum. Genet.*, 2005, 77, 389-407.
- [7] RIVERA A., FISHER S.A., FRITSCHÉ L.G., KEILHAUER C.N., LICHTNER P., MEITINGER T., *et al.* — Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum. Mol. Genet.*, 2005, 14, 3227-36.
- [8] SCHOLL H.P., FLECKENSTEIN M., FRISCHE L.G., SCHMITZ-VALCKENBERG S., GÖBEL A., ADRIAN C., *et al.* — *CFH*, *C3* and *ARMS2* are significant risk loci for susceptibility but not for disease progression of geographic atrophy due to AMD. *PLoS One*, 2009 Oct 12, 4(10), e7418.
- [9] DESPRIET D.D., KLAVER C.C., WITTEMAN J.C., BERGEN A.A., KARDYS I., DE MAAT M.P., *et al.* — Complement factor H polymorphism, complement activators, and risk of age-related macular degeneration. *JAMA*, 2006 Jul 19, 296(3), 301-9.

- [10] SEDDON J.M., FRANCIS P.J., GEORGE S., SCHULTZ D.W., ROSNER B., KLEIN M.L. — Association of CFH Y402H and LOC387715 A69S with progression of age-related macular degeneration. *JAMA*, 2007 Apr 25, 297(16), 1793-800. Erratum in: *JAMA*, 2007 Jun 20, 297(23), 2585.
- [11] LEVEZIEL N., ZERBIB J., RICHARD F., QUERQUES G., MORINEAU G., FREMEAUX-BACCHI V., *et al.* — Genotype-phenotype correlations for exudative age-related macular degeneration associated with homozygous HTRA1 and CFH genotypes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2008 Jul, 49(7), 3090-4.
- [12] LEVEZIEL N., PUCHE N., RICHARD F., SOMNER J.E., ZERBIB J., BASTUJI-GARIN S., *et al.* — Genotypic influences on severity of exudative age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2010 May, 51(5), 2620-5.
- [13] KLEIN M.L., FRANCIS P.J., ROSNER B., REYNOLDS R., HAMON S.C., SCHULTZ D.W., *et al.* — CFH and LOC387715/ARMS2 genotypes and treatment with antioxidants and zinc for age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2008 Jun, 115(6), 1019-25.
- [14] BRANTLEY M.A. JR., FANG A.M., KING J.M., TEWARI A., KYMES S.M., SHIELS A. — Association of complement factor H and LOC387715 genotypes with response of exudative age-related macular degeneration to intravitreal bevacizumab. *Ophthalmology*, 2007, 114, 2168-73.
- [15] BRANTLEY M.A. JR., EDELSTEIN S.L., KING J.M., PLOTZKE M.R., APTE R.S., KYMES S.M., *et al.* — Association of complement factor H and LOC387715 genotypes with response of exudative age-related macular degeneration to photodynamic therapy. *Eye (Lond.)*, 2009 Mar, 23(3), 626-31.