
INFLUENCES MULTIFACTORIELLES SUR LA DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE

RAKIC J.-M.*

RÉSUMÉ

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la cause la plus fréquente de perte de la vision dans la population âgée du monde occidental. L'identification de même que la connaissance exacte des facteurs de risque impliqués dans sa survenue sont importantes non seulement pour mieux comprendre la pathologie mais aussi pour la prévenir ou la traiter. Dans cette revue sont discutés les aspects les plus récents liés à l'identification de ses composantes génétiques et environnementales.

ABSTRACT

Age-related macular degeneration (AMD) is the most common cause of vision loss in the elderly population of the western world. Identification and perfect knowledge of the risk factors is of particular importance not only for the understanding of the disorder, but also for the treatment and the prevention of the disease. Recent advances in the identification of its genetic and environmental components are reviewed.

MOTS-CLÉS

Dégénérescence maculaire, environnement, gènes, multifactoriel

KEY WORDS

Macular degeneration, environment, genes, multifactorial

.....

* Service d'Ophtalmologie, Centre Hospitalier Universitaire, 4000 Liège, Belgique

INTRODUCTION

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la principale pathologie responsable de cécité légale au sein des populations vieillissantes du monde occidental. Ses formes initiales caractérisées par l'apparition des dépôts (drusen) sous la membrane de Bruch et/ou des remaniements de l'épithélium pigmentaire n'ont pas trop de répercussions fonctionnelles. A l'inverse, les stades avancés atrophiques ou les formes exsudatives associés à l'apparition de néovaisseaux choroïdiens s'accompagnent d'une baisse sévère d'acuité visuelle.

Durant la dernière décennie, des avancées significatives ont permis de proposer des traitements pour les deux formes de DMLA. Ainsi, la photothérapie dynamique et plus récemment, les molécules anti-angiogéniques dérivées de la recherche antitumorale semblent permettre de stabiliser ou même d'améliorer dans certains cas l'acuité visuelle des patients atteints (5). Pour les formes sèches (c'est-à-dire où une néovascularisation n'est pas mise en évidence), l'étude nord-américaine AREDS utilisant un cocktail de micronutriments fortement dosés suggérait une diminution de l'ordre de 25% du risque de progression de la maladie chez les sujets recevant du zinc et des anti-oxydants (1).

L'utilisation régulière prolongée de micronutriments à fortes doses est-elle vraiment susceptible de modifier l'histoire naturelle de la maladie?

Pour que le lecteur intéressé puisse répondre à cette interrogation, qui n'est pas anodine vu l'importance de la population potentiellement concernée, il nous a semblé utile de présenter dans ce résumé une synthèse des connaissances actuelles concernant les facteurs de risque de la DMLA.

LA PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE

On peut estimer que le risque d'être atteint de DMLA est multiplié par quatre dès qu'une personne de la famille proche est atteinte (7). Un argument supplémentaire en faveur du déterminisme génétique de la maladie est aussi apporté par l'observation d'une très forte concordance du phénotype chez les jumeaux univertébraux atteints.

Plusieurs gènes précis intervenant dans la maladie ont été récemment identifiés.

Un polymorphisme dans le **gène CFH** (codant pour le facteur H du complément, gène situé sur le chromosome 1) serait associé à une augmentation du risque relatif de DMLA de 3 (pour les hétérozygotes) à plus de 7 (pour les homozygotes) (3,8). Au niveau physiologique, ce gène est impliqué en tant qu'inhibiteur dans la régulation du complément. Bien que cela n'ait pas été encore démontré, il est possible que la mutation en cause diminue l'activité du gène et *in fine*, provoque une accumulation de fragments de complément activés (C3a, C5a, C5b9) sous la rétine. Il a été démontré que ces fragments de complément sont présents au sein des drusens et que l'épithélium pigmentaire est un lieu de synthèse du facteur H (6). De façon plus générale, il est de plus en plus évident que l'inflammation joue un rôle important dans la DMLA. Il est amusant de noter que le tabagisme dont le rôle comme facteur de risque n'est plus à démontrer, est un activateur du complément, alors que le zinc qui fait partie de la formule AREDS, est un cofacteur essentiel du facteur H (2).

Le **gène ABCR/ABCA4** dont la mutation est responsable de la maladie de Stargardt pourrait être impliqué dans un petit pourcentage de cas. Pour les patients porteurs de cette mutation, il est à noter que l'utilisation de préparations fortement dosées en caroténoïdes présente un caractère potentiellement dangereux vu qu'il y aurait activation théorique du cycle visuel et augmentation de la production de lipofuscine (10).

Enfin, le **gène de l'apoE** (apolipoprotéine E impliquée dans le transport des lipides) pourrait aussi intervenir, comme dans la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson, avec certains allèles protecteurs alors que d'autres confèrent un risque accru. Un modèle animal de

DMLA associant la formation de drusens, des zones atrophiques, des remaniement pigmentaires, un épaississement de la membrane de Bruch et des néovaisseaux choroïdiens vient d'être décrit sur des souris transgéniques âgées surexprimant l'allèle apoE4 et soumise à un régime enrichi en graisses (9).

Cette recherche concernant les nombreux gènes impliqués est certainement loin d'être terminée. Ainsi, on ne connaît pas avec exactitude le mécanisme des facteurs raciaux, mais il faut souligner que les stades avancés de DMLA sont excessivement rares dans la race noire.

LE RÔLE DE L'ENVIRONNEMENT

On estime que 40 à 70 % de la variabilité de la DMLA est la conséquence de facteurs génétiques. Ceci ne doit pas du tout exclure l'analyse du rôle de l'environnement.

En pathologie, l'influence de l'environnement est particulièrement bien mise en évidence par l'analyse de la fréquence relative de divers phénomènes pathologiques (comme les atteintes cardiovasculaires) dans diverses populations, par l'évolution de l'incidence de certaines pathologies au sein de populations immigrées, ou, dans un même pays, en fonction du temps. Si on prend l'exemple du Japon dont le caractère insulaire garantit une relative stabilité génétique, on peut constater que le cancer du colon, qui se présentait avant la seconde guerre mondiale à des fréquences très faibles (5 fois moins qu'aux Etats-Unis), se retrouve à des incidences identiques depuis les années nonantes. Cet accroissement spectaculaire d'incidence, corrélié probablement à une modification du mode de vie et de l'alimentation, s'observe aussi pour la DMLA. Une autre population exemplative est constituée par les Adventistes aux USA. Alors que l'accès aux soins de santé est identique, la durée moyenne de survie des Adventistes (population spécifique, entre autres, pour sa spécificité dans le régime alimentaire végétarien, sa non sédentarité, l'absence d'utilisation de toxiques) est de plus de huit années supérieure à celle du californien moyen (4).

A notre avis, ces deux exemples choisis parmi d'autres prouvent à suffisance l'importance et le rôle modulateur de l'environnement en médecine.

La question clé que nous posons, sans y apporter de réponse, est évidemment de savoir si un mode de vie et un environnement inadaptés peuvent être, en totalité ou en partie, compensés par l'utilisation de compléments alimentaires.

RÉFÉRENCES

- (1) AGE-RELATED EYE DISEASE STUDY 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.
- (2) BLOM A.M., KASK L., RAMESH B., HILLARP A. – Effects of zinc on factor I cofactor activity of C4b-binding protein and factor H. Arch. Biochem. Biophys. 2003, 418, 108-118.
- (3) EDWARDS A.O., RITTER R., ABEL K.J. MANNING A., PANHUYSSEN C., FARRER LA. – Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. Science, 2005, 308, 421-424.
- (4) FRASER G.E., SHAVLIK D.J. – Ten years of life: is it a matter of choice? Arch. Intern. Med., 2001, 161, 1645-1652.
- (5) GRAGODAS E.S., ADAMIS A.P., CUNNINGHAM E.T., FEINSOD M., GUYER D.R. – Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. N. Engl. J. Med., 2004, 351, 2805-2816.
- (6) HAGEMAN G.S., ANDERSON D.H., JOHNSON L.V., HANCOX L.S., TAIBER A.J., HARDISTY L.I., HAGEMAN J.L., STOCKMAN H.A., BORCHARDT J.D., GEHRS K.M., SMITH R.J., SILVESTRI G., RUSSELL S.R., KLAVER C.C., BARBAZETTO I., CHANG S., YANNUZZI L.A., BARRILE G.R., MERRIAM J.C., SMITH R.T., OLSH A.K., BERGERON J., ZERNANT J., MERRIAM J.E., GOLD B., DEAN M., ALLIKMETS R. – A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individual to age-related macular degeneration. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., 2005, 102, 7227-7232.
- (7) KLAVER C.C., WOLFS R.C., ASSINK J.J., VAN DUIJN C.M., HOFMAN A. DE JONG P.T. – Genetic risk of age-related maculopathy. Population-based familial aggregation study. Arch. Ophthalmol., 1998, 116, 1646-1651.
- (8) KLEIN R.J., ZEISS C., CHEW E.Y., TSAI J.Y., SACKLER R.S., HAYNES C., HENNING A.K., SANGIOVANNI J.P., MANE S.M., MAYNE S.T., BRACKEN M.B., FERRIS F.L., OTT J., BARNSTABLE C., HOH J. – Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. Science, 2005, 308, 385-389.
- (9) MALEK G., JOHNSON L.V., MACE B.E., SALOUPIS P., SCHMECHEL D.E., RICKMAN D.W., TOTTH C.A., SULLIVAN P.M., BOWES RICKMAN C. - Apolipoprotein E allele-dependent pathogenesis : a model for age-related retinal degeneration. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, 2005, 102, 11900-11905.
- (10) RADU R.A., MATA N.L., BAGLA A., TRAVIS G.H. – Light exposure stimulates formation of A2E oxiranes in a mouse model of Stargardt's macular degeneration. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2004, 101, 5928-5933.

.....

Correspondance et tirés à part

*Prof. J.M. RAKIC
Service d'Ophtalmologie
C.H.U. Sart-Tilman
B-4000 Liège - Belgique
jmrakic@chu.ulg.ac.be*