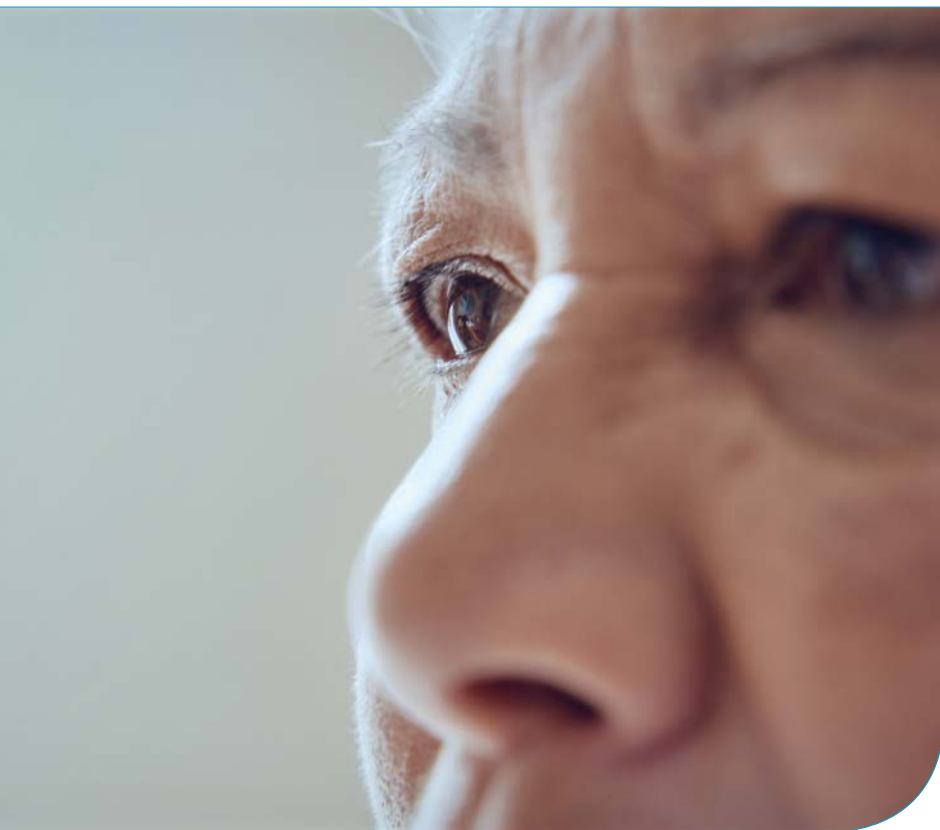


Un biomarqueur sanguin pour prévenir la DMLA



AlexanderFord-istock

présente le Dr Niyazi Acar, directeur de recherche, responsable de l'équipe œil, nutrition et signalisation cellulaire au Centre des sciences du goût et de l'alimentation à Dijon. « Dans la majorité des cas, les formes précoces évoluent vers des formes avancées, caractérisées par une atteinte de la macula et des complications vasculaires dans certaines situations qui aggravent le pronostic », ajoute-t-il.

Les facteurs de risques identifiés sont l'âge, les prédispositions génétiques, et l'environnement, dont l'exposition à la lumière, le tabagisme et l'alimentation. « Peu de facteurs de risques sont modifiables. Mais ceux liés à l'environnement et en particulier à l'alimentation le sont. Ainsi, il a été largement démontré qu'une alimentation riche en oméga 3 (consommer du poisson deux fois par semaine) réduit le risque d'apparition et d'évolution de la DMLA de 40 %^{1,2} », détaille le Dr Acar. D'autres arguments viennent étayer l'hypothèse d'un rôle protecteur des oméga 3 sur la DMLA. Ainsi, « de nombreuses études cellulaires et animales démontrent une diminution de l'inflammation, de l'angiogenèse et du stress oxydant cellulaire en présence d'oméga 3. Par ailleurs, un appauvrissement de la rétine en oméga 3 à longue chaîne (comme l'acide docosahexaénoïque ou DHA) a été détecté chez des patients atteints de DMLA », liste Niyazi Acar.

Une insuffisance de la rétine en oméga 3 est un facteur de risque reconnu de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). La découverte d'un biomarqueur sanguin pouvant prédire le contenu rétinien en oméga 3 ouvre de nouvelles perspectives de prévention.

Un algorithme de prédiction

En se basant sur ces arguments, et afin d'être à même de détecter précocement un déficit en oméga 3 dans la rétine des patients à risque et de prévenir l'apparition de la DMLA, le Dr Acar et les équipes du projet ANR Blisar (Biomarqueurs du statut et du métabolisme lipidique dans le vieillissement rétinien) se sont mis en quête d'un biomarqueur sanguin, qui refléterait le contenu rétinien en oméga 3, jusqu'à

P principale cause de malvoyance chez les personnes de plus de 50 ans dans les pays occidentaux, avec près de 20 millions de personnes atteintes en Europe en 2020, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) « touche une personne sur trois après 65 ans et une personne sur deux après 85 ans, toutes formes confondues »,



Références

1. Chong et al., *Arch Ophthalmol.* 2008 Jun; 126(6): 826-33
2. Van Leeuwen et al., *Progress in Retinal and Eye Research*; 67(2018): 56-86.
3. Acar et al., *Clinical and Translational Medicine* 2021; 11:e404.
4. Ajana et al., *Bioinformatics*, 2019, 1-7.
5. <https://ssl3.isped.u-bordeaux2.fr/macutest/Main/Accueil>

présent mesurable uniquement post-mortem³. À partir d'échantillons de donneurs humains provenant de l'université Jean Monnet Saint-Étienne, les chercheurs de Dijon ont réalisé un large panel de dosages (triglycérides, phospholipides, esters de cholestérol) dans le sang (en dissociant les globules rouges et le plasma) et la rétine. Un algorithme de prédiction basé sur de l'intelligence artificielle, élaboré par les collaborateurs de l'université de Bordeaux, a permis d'identifier sept molécules d'ester de cholestérol dans le sang dont la mesure est corrélée au contenu rétinien en oméga 3⁴. Cet algorithme a fait l'objet d'un brevet. « Ces sept esters de cholestérols appartiennent tous à la même famille. Ils sont porteurs soit d'un oméga 3 (EPA ou DHA), soit d'un oméga 6. Plus il y a d'esters de cholestérols porteurs d'oméga 3 parmi les sept, plus la valeur du biomarqueur augmente », commente Niyazi Acar.

Un meilleur suivi

Les chercheurs ont ensuite testé cet algorithme sur la cohorte des 3 cités (Bordeaux Dijon, Montpellier ; cette étude lancée en 1999 regroupe plus de 9000 personnes âgées de 65 ans et plus).

À cette fin, ils ont mené une étude cas témoin sur 62 sujets issus de la cohorte (31 sujets atteints de DMLA, 31 témoins), pour lesquels des prélèvements sanguins étaient disponibles³.

« Chez les sujets DMLA, la valeur du biomarqueur était significativement moins élevée (-1,39 % de moins) que chez les témoins », décrit le Dr Acar. « Nous avons ensuite vérifié sur des donneurs de rétine atteints de DMLA et des donneurs non atteints qu'il existait bien une différence dans la teneur en oméga 3 : cette dernière était de -2,41 % », précise-t-il. Enfin, une étude interventionnelle (étude Limpia) sur 110 patients, dont la moitié a reçu une supplémentation alimentaire en oméga 3 pendant six mois, a montré une augmentation significative du biomarqueur dans le groupe supplémenté.

« L'étape suivante sera de vérifier la valeur du biomarqueur dans des échantillons

sanguins recueillis chez des patients longtemps avant de développer la maladie, afin d'identifier à quel moment la baisse de la teneur en oméga 3 dans le sang se produit. Des études européennes possédant de telles biobanques sont prêtes à collaborer avec nous dans cet objectif », complète le Dr Acar.

L'intérêt de ce biomarqueur sera de suivre les personnes jugées à risque, notamment sur des critères de prédisposition familiale. « Cela constituera un levier de motivation pour les patients et un critère objectif pour l'ophtalmologiste », affirme le chercheur. En effet, un changement d'habitudes alimentaires est toujours délicat à instaurer, en particulier chez les personnes âgées, les plus à risque de développer une DMLA. « Nous sommes en train de mettre en place une étude cas témoin à plus grande échelle, sur 204 sujets de plus de 55 ans, afin d'élaborer une méthode de dosages des esters de cholestérols plus simple et plus directe », décrit-il.

En effet, la méthode de dosage utilisée pour le moment nécessite cinq étapes, et beaucoup de temps humain, avec une extraction par solvants organiques et une chromatographie sur couche mince pour isoler les esters de cholestérols, suivies d'une chromatographie en phase gazeuse pour les identifier et les quantifier. « Nous travaillons sur des méthodes plus rapides en deux étapes, avec un autoprélèvement sur papier buvard suivi d'une analyse directe par spectrométrie de masse », détaille Niyazi Acar. Cette méthode permettrait par exemple de proposer ce dosage aux personnes âgées en institution. « D'autant plus que ce prélèvement sur papier buvard rendra possible à terme de doser simultanément d'autres nutriments potentiellement protecteurs contre la DMLA tels que les caroténoïdes, projette-t-il. En restant dans l'idée de Macutest, site internet lancé par l'université de Bordeaux pour évaluer le risque de DMLA⁵, l'objectif est d'associer plusieurs facteurs de risque afin d'estimer un risque personnalisé et d'agir avant que les premiers signes de la maladie n'apparaissent ».

Nadia Bastide-Sibille



Ce biomarqueur constituera un levier de motivation pour les patients et un critère objectif pour l'ophtalmologiste.

Dr Niyazi Acar

DIRECTEUR DE RECHERCHE,
RESPONSABLE DE L'ÉQUIPE
ŒIL, NUTRITION ET
SIGNALISATION CELLULAIRE
AU CENTRE DES
SCIENCES DU GOÛT ET DE
L'ALIMENTATION À DIJON.

