

Paris, le 3 octobre 2007

Information presse

La cellule microgliale rétinienne : suspect inattendu dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge ?

Une collaboration entre deux équipes de l'Inserm coordonnées respectivement par Florian Sennlaub (unité Inserm 872 « centre de recherche des Cordeliers ») et Christophe Combadière (Unité Inserm 543 « Immunologie cellulaire et tissulaire ») a permis de faire une avancée significative dans la compréhension de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Ces résultats de recherche publiés dans *The Journal of Clinical Investigation* attribuent un rôle central à la cellule microgliale rétinienne (cellule immunitaire résidente du système nerveux central) dans le développement de la DMLA. Une piste sérieuse de traitement de cette maladie, principale maladie cécitante en France, qui touche actuellement 1,3 million de personnes.

Les personnes atteintes de DMLA se plaignent de la persistance d'une tache sombre au centre de leur champ de vision. Très handicapante pour la vie quotidienne : difficultés dans la lecture et l'écriture, dans la conduite automobile, etc, cette maladie se déclare souvent vers l'âge de 60/70 ans avec une évolution plus ou moins rapide.

Les symptômes sont la conséquence d'une dégénérescence de la partie centrale de la rétine, la macula. Dans les stades tardifs, la maladie est aggravée par la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (néovascularisation) au niveau de l'œil. Leur présence déclenche fréquemment des hémorragies sous-réiniennes qui conduisent à la cécité. Jusqu'alors, les recherches se sont efforcées d'inhiber cette néovascularisation mais sans toucher les aspects de dégénérescence cellulaire de la maladie.

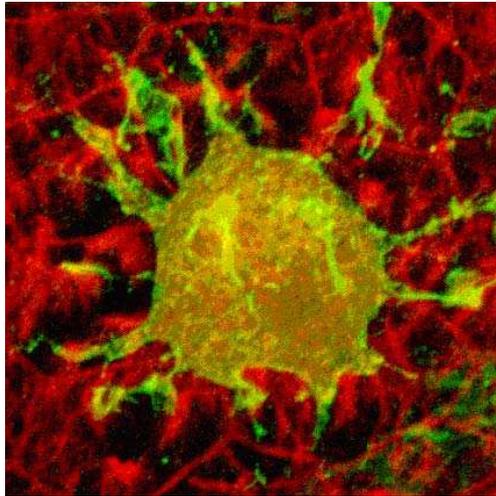
En effet, les origines de cette maladie sont encore peu connues. De nombreuses données épidémiologiques ont montré que l'âge et l'histoire familiale sont les principaux facteurs de prédisposition à la DMLA. Certaines variations de séquences de gènes (polymorphisme) prédisposent également à la maladie.

Dans ce contexte, des chercheurs de l'Inserm, sous la direction de Florian Sennlaub et Christophe Combadière, ont réussi à démontrer qu'un polymorphisme du gène d'un récepteur de chimiokine, le CX3CR1, est associé au développement de la maladie dans une cohorte française. « Normalement, le CX3CR1 sert au recrutement des cellules immunitaires venant de la circulation sanguine, mais en cas de dysfonctionnement, le recrutement des cellules immunitaires est diminué. Ce phénomène a déjà été décrit dans la plaque d'athérome », rappelle Christophe Combadière.

Etonnamment, chez les patients atteints de DMLA, et contrairement à ce qui est observé pour la plaque d'athérome, les chercheurs de l'Inserm ont trouvé une accumulation de cellules immunitaires spécifiques - les cellules microgliales- dans la rétine externe où se trouvent les photorécepteurs alors que chez les sujets sains, ces dernières sont localisées dans la rétine interne.

Pour simuler ce dysfonctionnement chez l'animal, les chercheurs ont utilisé un modèle de souris chez lequel le gène codant pour CX3CR1 a été invalidé. Comme chez les malades, une accumulation de cellules microgliales a été observée dans la couche des

photorécepteurs au cours du vieillissement et dans des conditions de stress. Après une phagocytose excessive des photorécepteurs, les cellules microgliales gonflent. Les agrégats ainsi formés peuvent être si excessifs qu'ils apparaissent comme des taches blanches à l'examen du fond d'œil des animaux, similaires aux dépôts lipidiques appelés Drusen, observés chez les malades. Plus étonnant encore, ces cellules microgliales détruisent la rétine externe et mènent à une véritable dégénérescence. De plus, leur présence augmente significativement le développement des néovascularisations.



Microscopie confocale d'une cellule microgliale sous-rétinienne (copyright Inserm)

« Dans le système nerveux central, le récepteur CX3CR1 semble impliqué dans l'évacuation des cellules microgliales alors que dans les autres tissus il participe au recrutement cellulaire. Ceci pourrait expliquer l'accumulation de cellules microgliales observée dans la rétine externe dans le cas d'un dysfonctionnement du récepteur. Nous sommes en train de poursuivre nos efforts pour analyser les mécanismes impliqués », confie Christophe Combadière.

« Ces travaux sont très encourageants car c'est la première fois qu'un modèle murin développe de façon aussi complète les symptômes caractéristiques de la DMLA (apparition de Drusen, dégénérescence des photorécepteurs et néovascularisation) et met en exergue le rôle central d'une cellule jusqu'ici peu soupçonnée : la cellule microgliale rétinienne », conclut Florian Sennlaub.

Cette découverte ouvre ainsi de nouvelles possibilités thérapeutiques pour inhiber l'accumulation des cellules microgliales, responsable de la DMLA, principale maladie cécitante en France.

➤ **Pour en savoir plus :**

Source

"CX3CR1-dependent subretinal microglia accumulation leads to cardinal features of age-related macular degeneration"

Christophe Combadière^{1,2,3*}, Charles Feumi^{4,5,6*}, William Raoul^{4,5,6*}, Nicole Keller^{4,5,6}, Mathieu Rodéro^{1,2}, Adeline Pézard¹, Sophie Lavalette^{4,5,6}, Marianne Houssier^{4,5,6}, Laurent Jonet^{4,5,6}, Emilie Picard^{4,5,6}, Patrice Debré^{1,2,3}, Mirna Sirinyan⁷, Philippe Deterre^{1,2}, Tania Ferroukhi¹, Salomon-Yves Cohen⁸, Dominique Chauvaud⁹, Jean-Claude Jeanny^{4,5,6}, Sylvain Chemtob⁷, Francine Behar-Cohen^{4,5,6,9} and Florian Sennlaub^{4,5,6}

¹Inserm U543, Laboratoire d'Immunologie Cellulaire, Paris, 75013, France,

²Université Pierre et Marie Curie-Paris6, Paris, 75634, France,

³AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Service d'Immunologie, Paris, 75651, France.

⁴Inserm, U872, Paris, F-75006 France ;

⁵Centre de Recherche des Cordeliers, Université Pierre et Marie Curie – Paris 6, UMR S 872, Paris, F-75006 France ;

⁶Université Paris Descartes, UMR S 872, Paris, F-75006 France

⁷Department of Pediatrics, Ophthalmology and Pharmacology, Research Center, Hôpital Ste Justine, Montréal, Québec, Canada

⁸Centre d'Angiographie et de Laser, 75015, Paris

⁹Hôtel Dieu, Service d'Ophtalmologie, Centre de Recherche ophtalmologique, 75006 Paris

Contacts chercheurs :

Florian Sennlaub

Unité Inserm 872 « Centre de recherche des cordeliers »

15, rue de l'école de Médecine

75006 Paris

TEL : +33 (0)1 40 46 78 40

sennlaub@idf.inserm.fr

Christophe Combadière

Unité Inserm 543 « Immunologie cellulaire et tissulaire »

Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière

Université Pierre et Marie Curie

91, boulevard de l'Hôpital

75013 Paris France

TEL : +33 (0)1 40 77 98 92