



La dégénérescence maculaire liée à l'âge est-elle une pathologie inflammatoire ?

Sara Touhami^{1,2}, Xavier Guillonau², Florian Sennlaub²

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une pathologie multifactorielle complexe touchant le sujet âgé. Elle atteint principalement la macula, zone centrale de la rétine responsable de la vision de précision.

Il existe deux formes de DMLA : la forme précoce, ou maculopathie liée à l'âge (MLA), qui n'est classiquement pas symptomatique et qui se caractérise par l'apparition d'hyper- ou d'hypopigmentations de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR), ainsi que par la présence de dépôts lipoprotéiques dénommés drusen retrouvés sous et sur l'EPR ; et les formes tardives, qui correspondent à la DMLA symptomatique et qui se déclinent en deux sous-types : la DMLA sèche, ou atrophique, caractérisée par une atrophie de l'EPR et par une dégénérescence des photorécepteurs ; et la forme humide, ou exsudative, caractérisée par l'apparition de néovaisseaux principalement choroïdiens (NVC) mais qui peuvent parfois provenir de la vascularisation rétinienne.

Ces processus néovasculaires sont responsables de la majeure partie des épisodes de baisse visuelle aiguë [1]. Les traitements actuellement proposés visent majoritairement à inhiber cette composante néovasculaire, notamment par le biais de l'administration intravitréenne de molécules anti-angiogéniques, dont les principales sont les anti-VEGF (*vascular endothelial growth factor*) [1].

Quelle que soit la forme, il a été observé une diminution des capacités immunosuppressives dans l'espace sous-rétinien habituellement exempt de cellules d'origine immunitaire. Cette incapacité d'éliminer les cellules inflammatoires a pour conséquence leur accumulation au contact direct des photorécepteurs, induisant ou perpétuant leur dégénérescence [2]. La prévalence de la DMLA, toutes formes confondues, est d'environ 25 à 30% chez les patients de plus de 75 ans selon les séries. La MLA touche en effet plus de 150 millions de personnes à travers le monde et la DMLA, quelque 10 millions d'individus [1]. Les facteurs de risque avancés sont nombreux. Ils incluent l'âge, le tabagisme, l'obésité, plus récemment

le syndrome d'apnée du sommeil (SAS) [3] et, enfin, des facteurs génétiques avec une héritabilité correspondant à un risque de 5 à 10 fois plus important chez les apparentés de personnes atteintes ou chez les porteurs de certaines mutations. L'étude des facteurs de risque (obésité, SAS) ainsi que des facteurs de prédisposition génétique plaident en faveur de l'implication au moins partielle de processus dysimmunitaires dans cette pathologie [1].

Phagocytes mononucléés

Les phagocytes mononucléés (PM) correspondent à une famille de cellules regroupant les monocytes, les macrophages inflammatoires dérivés des monocytes circulants, les cellules dendritiques et les macrophages résidents, dont les cellules microgliales dans le cas du tissu rétinien. Ces dernières cellules ont un rôle principalement trophique et sentinelle qui leur permet entre autres de contrôler la synaptogenèse durant le développement rétinien ainsi que la *clearance* des neurones apoptotiques [4]. Physiologiquement, les macrophages résidents se situent principalement au niveau de la choroïde et en périvasculaire, ainsi qu'au niveau de la rétine interne. Les cellules dendritiques sont quant à elles très rares dans le tissu rétinien. Chez l'adulte, la couche des photorécepteurs ainsi que l'espace sous-rétinien – localisé entre les segments externes des photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire – sont des zones dites d'immunosuppression qui sont exemptes de cellules immunitaires et de vaisseaux sanguins et lymphatiques. Il n'y a en effet pas de PM en général, ni même de microglies dans ces espaces chez l'adulte sain [5]. À l'opposé, il existe une rupture du privilège immun dans ces mêmes zones, rapportée chez des patients souffrant de DMLA atrophique ou exsudative. De nombreuses études histopathologiques postopératoires ou post-mortem ont rapporté la présence de cellules de l'immunité innée (PM) et de l'immunité acquise (lymphocytes) au sein de membranes néovascu-

1. Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; 2. Inserm UMR S 968, Team S14 "Remodelage vasculaire dans les pathologies rétinienne", Institut de la vision, Paris

lares, mais également dans les zones d'atrophie de l'EPR et au sein de drusen de grande taille [6]. Des études récentes fondées sur l'optique adaptative ont permis de mettre en évidence *in vivo* des cellules mobiles contenant de la mélanine et qui correspondraient à des PM ayant phagocyté des débris de l'EPR. Ces corps pigmentés précéderaient et accompagneraient la progression de l'atrophie chez les patients présentant une atrophie géographique [7]. Des « points » hyperréfléctifs de même taille, observés en tomographie par cohérence optique dans des coupes maculaires, correspondraient à ces mêmes PM [8]. Il a été montré que la choroïde ainsi que les membranes néovasculaires de certains patients souffrant de DMLA seraient également infiltrées par des cellules lymphocytaires (dont des lymphocytes polarisés Th1). Par ailleurs, les patients souffrant d'atrophie géographique présenteraient aussi des niveaux élevés de mastocytes choroïdiens activés [1].

Quoi qu'il en soit, il semblerait que les cellules infiltrant ces zones seraient principalement des PM dans le cas de la DMLA, ce qui rapprocherait donc l'inflammation observée dans cette pathologie d'autres processus inflammatoires caractérisant des maladies dégénératives ou liées à l'âge, telles que l'athérosclérose ou la maladie d'Alzheimer. La question qui se pose alors est celle de la provenance de ces PM. S'agit-il de cellules résidentes ou de cellules recrutées de la circulation systémique ? Des études réalisées chez la souris ont démontré qu'environ 50% des PM retrouvés dans des modèles de DMLA seraient d'origine systémique [9]. D'un point de vue moléculaire, des niveaux intraoculaires élevés de CCL2 (*C-C motif chemokine ligand 2*), une cytokine pro-inflammatoire aux propriétés chimiotactiques vis-à-vis des PM circulants sont observés chez les patients présentant une DMLA néovasculaire ou atrophique [8, 11]. De plus, les PM infiltrant les zones atrophiques ainsi que les drusen de grande taille sont en partie positifs pour CCR2, récepteur du CCL2 exprimé uniquement sur les PM dérivés de la circulation [9]. Par ailleurs, les patients dont les monocytes circulants sécrètent le plus de TNF α (*tumor necrosis factor alpha*) – une cytokine pro-inflammatoire – présentent une prévalence accrue de néovascularisations choroïdiennes [10] et ceux avec une DMLA, une sécrétion accrue de CCL2 et VEGF (*vascular endothelial growth factor*) par leurs monocytes circulants.

Physiologiquement, toute réponse inflammatoire à un stress quelconque est habituellement suivie d'une phase de résolution visant à rétablir l'homéostasie tissulaire et à favoriser les processus de réparation. Lorsque la réponse inflammatoire n'est pas rapidement et totalement contrôlée, comme cela est le cas de la DMLA, qui se caractérise par une infiltration chronique de PM, cette dernière

peut devenir pathologique et se chroniciser. La persistance d'une inflammation non résolue, chronique et de bas grade engendre des dommages collatéraux pouvant induire la destruction des cellules du tissu hôte, entretenant selon un véritable cercle vicieux la persistance d'une réponse inflammatoire nocive [1].

Tous ces éléments plaident en faveur d'une activation des PM chez les patients avec une DMLA, et d'une infiltration sous-rétinienne accrue par des cellules inflammatoires qui pourraient jouer un rôle primordial dans la physiopathologie de cette maladie.

Privilège immun sous-rétinien et signaux immunosuppresseurs

L'œil, et en particulier ici l'espace sous-rétinien, est une zone de privilège immun caractérisée par une inhibition des réponses immunitaires innées et acquises dans le but de protéger la rétine, tissu aux capacités régénératives limitées et particulièrement vulnérable aux dommages causés par une réponse inflammatoire non contrôlée. Certains facteurs anatomiques favorisent le privilège immun intraoculaire, comme la rareté des cellules dendritiques, l'absence de drainage lymphatique et la présence d'une barrière hémato-rétinienne. Il existe également des mécanismes cellulaires et moléculaires correspondant à des signaux inhibiteurs vis-à-vis des cellules inflammatoires infiltrantes et dont nous citerons quelques exemples ici.

Au niveau de la rétine interne, les neurones expriment un certain nombre de facteurs visant à réprimer l'activation des cellules microgliales adjacentes, dont CX3CL1 (*C-X3-C motif chemokine ligand 1*) et CD200 (*cluster of differentiation 200*). Les microglies expriment quant à elles CX3CR1 et CD200R, récepteurs des molécules suscitées et induisant une inhibition de leur activation [4, 11].

Du côté de la rétine externe, l'épithélium pigmentaire joue également un rôle dans le maintien du privilège immun. La présence de jonctions serrées entre les cellules de l'EPR permet de ménager une barrière protégeant les photorécepteurs des cellules pouvant être recrutées par le biais des vaisseaux choroïdiens. De plus, l'EPR exprime un nombre de signaux immunosuppresseurs visant à détruire toute cellule immunitaire infiltrante. Parmi ces signaux, FasL est probablement l'un des plus importants. La liaison de FasL à son récepteur Fas à la surface des PM induit l'apoptose de ces derniers [1]. Un autre signal immunosuppresseur se base sur l'interaction entre la thrombospondine 1 (TSP1), sécrétée notamment par les PM et les cellules de l'EPR, et l'un de ses récepteurs, CD47 (*cluster of differentiation 47*) retrouvé à la surface des PM [1].

Prédispositions génétiques et inflammation dans la DMLA

Si le rôle d'une réponse immunitaire inadaptée et exagérée, notamment dans sa composante innée, est communément admis comme facteur impliqué dans la physiopathologie de la DMLA, il est aujourd'hui difficile d'avancer des certitudes quant à la nature causale primaire ou secondaire de ces événements dysimmunitaires. En effet, l'inflammation peut secondairement être observée à des degrés divers dans de nombreuses pathologies dégénératives sans en être nécessairement le facteur causal initiateur. Cependant, la présence de facteurs génétiques prédisposant fortement à la DMLA pourrait constituer un élément en faveur d'une relation plus directe entre l'inflammation et cette pathologie.

Des études portant sur des effectifs importants ont démontré l'implication de prédispositions génétiques dans la DMLA [11] : un haplotype sur le chromosome 10q26, un variant non rare du gène du *complement factor H* (CFH), ainsi que des isoformes du gène de l'apolipoprotéine E (ApoE) sont les exemples les plus significatifs. Concernant le gène de l'ApoE, l'isoforme ApoE2 prédispose aux formes tardives de DMLA, tandis que l'isoforme ApoE4 est au contraire protecteur. L'isoforme prédisposant à la maladie s'accompagne d'une augmentation des niveaux d'ApoE, responsables d'une déstabilisation des membranes lipidiques des PM et de leur activation [11]. Le CFH est une molécule inhibant la voie alternative du complément. Nous avons récemment démontré que le variant à risque (CFH Y402H) s'accompagnait non pas d'une désinhibition des voies alternatives du complément mais d'une inhibition des signaux immunosuppresseurs dépendant de la voie TSP1/CD47 [12]. En effet, le CFH est une molécule de grande taille dont l'un des récepteurs à la surface des PM (CD11B/CD18) permet la migration,

l'adhésion cellulaire et la phagocytose de débris opsonisés par le CFH ou par le fragment iC3b du complément. Ce récepteur se trouve topographiquement à proximité de CD47. CD47 est un récepteur situé à la surface des PM et dont la liaison à la thrombospondine 1 induit des signaux inhibiteurs au sein de ces cellules. Par conséquent, la liaison du CFH à son récepteur membranaire empêche l'interaction immunosuppressive entre la thrombospondine 1 et le CD47, entraînant ainsi la survie des PM dans l'espace sous-rétinien.

Tous ces éléments génétiques plaident en faveur d'une implication précoce des phénomènes inflammatoires dans la physiopathologie de la DMLA.

Qu'en est-il des autres facteurs ?

Les principaux facteurs prédisposant à la maladie sont l'âge avancé, le tabagisme, l'obésité, l'exposition à la lumière [13] et, plus récemment, le SAS [3,14]. Tous ces éléments s'accompagnent d'une activation plus ou moins importante des cellules de l'immunité, ce qui peut donc, dans le contexte de certaines prédispositions génétiques, permettre d'atteindre un seuil suffisant permettant à la maladie de se manifester.

Conclusion

La DMLA est une pathologie multifactorielle dégénérative touchant principalement le sujet âgé, dont les facteurs de risque semblent impliquer de façon directe ou indirecte des phénomènes dysimmunitaires concernant principalement l'immunité innée. Des thérapeutiques visant à restaurer l'immunosuppression rétinienne et à inhiber cette composante immune pourraient permettre d'améliorer la prise en charge de cette pathologie visuellement handicapante pour les patients.

Références bibliographiques

[1] Guillonnet X *et al.* On phagocytes and macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2017;61:98-128. [2] Wong WL *et al.* Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2014;2(2):e106-16. [3] Keenan TD *et al.* Associations between obstructive sleep apnoea, primary open angle glaucoma and age-related macular degeneration: record linkage study. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(2):155-9. [4] Chow A *et al.* Studying the mononuclear phagocyte system in the molecular age. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(11):788-98. [5] Combadière C *et al.* CX3CR1-dependent subretinal microglia cell accumulation is associated with cardinal features of age-related macular degeneration. *J Clin Invest.* 2007;117(10):2920-8. [6] Gehrs KM *et al.* Transmission electron microscopic study of a subretinal choroidal neovascular membrane due to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 1992;110(6):833-7. [7] Gocho K *et al.* Adaptive optics imaging of geographic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(5):3673-80. [8] Christenbury JG *et al.* Progression of intermediate age-related macular degeneration with proliferation and

inner retinal migration of hyperreflective foci. *Ophthalmology.* 2013;120(5):1038-45. [9] Sennlaub F *et al.* CCR2(+) monocytes infiltrate atrophic lesions in age-related macular disease and mediate photoreceptor degeneration in experimental subretinal inflammation in Cx3cr1 deficient mice. *EMBO Mol Med.* 2013;5(11):1775-93. [10] Cousins SW *et al.* Monocyte activation in patients with age-related macular degeneration: a biomarker of risk for choroidal neovascularization? *Arch Ophthalmol.* 2004;122(7):1013-8. [11] Fritsche LG *et al.* A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nat Genet.* 2016;48(2):134-43. [12] Calippe B *et al.* Complement factor H inhibits CD47-mediated resolution of inflammation. *Immunity.* 2017;46(2):261-72. [13] Chakravarthy U *et al.* Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol.* 2010;10:31. [14] Nesmith BL *et al.* Poor responders to bevacizumab pharmacotherapy in age-related macular degeneration and in diabetic macular edema demonstrate increased risk for obstructive sleep apnea. *Retina.* 2014;34(12):2423-30.