

REVUES GÉNÉRALES

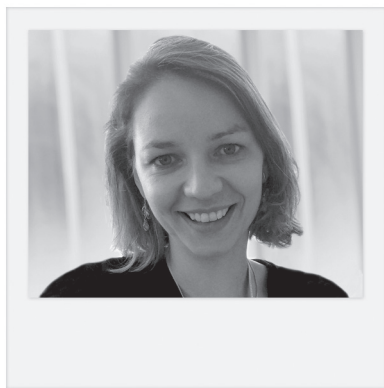
Rétine

Rôle de la cellule gliale de Müller au cours de l'œdème maculaire diabétique

RÉSUMÉ : L'œdème maculaire complique de nombreuses pathologies rétiniennes et conditionne souvent le niveau d'acuité visuelle. Il est essentiel de comprendre les mécanismes physiopathologiques à l'origine de cet œdème afin de le traiter le plus efficacement possible.

La formation d'un œdème maculaire résulte de la conjonction de plusieurs phénomènes : 1) la rupture de la barrière hématorétinienne interne, c'est-à-dire la perte d'étanchéité des capillaires rétiens normalement assurée par les jonctions serrées entre les cellules endothéliales et renforcée par d'autres cellules (péricytes, pieds des cellules gliales de Müller [CGM] et pieds des astrocytes). Dans le cas de l'œdème maculaire diabétique, celle-ci est favorisée par l'hyperglycémie chronique et aggravée par l'hypertension artérielle. 2) Le dépassement des capacités de réabsorption de l'excès de fluide intrarétinien assurées, d'une part, par les CGM et, d'autre part, par l'épithélium pigmentaire.

Lorsque ces mécanismes complexes qui assurent le maintien de l'absence de fluide intrarétinien sont dépassés, les CGM, qui sont alors ballonnées, n'assurent plus leur rôle d'élimination des neurotransmetteurs potentiellement toxiques pour les neurones rétiens, et la récupération fonctionnelle après assèchement rétinien peut alors être compromise.



→ **A. GIOCANTI-AURÉGAN^{1, 2},
F. FAJNKUCHEN^{1, 3},
R. TADAYONI^{2, 4}**

¹ Service d'Ophtalmologie,
Hôpital Avicenne, BOBIGNY.

² Institut de la Vision, PARIS.

³ Centre d'Imagerie et de Laser, PARIS.

⁴ Service d'Ophtalmologie,
Hôpital Lariboisière, PARIS.

L'œdème maculaire (OM) est caractérisé par une accumulation de liquide au sein des tissus rétiens dans l'aire maculaire et résultant en un épaississement de la rétine. Le liquide peut s'accumuler à l'intérieur des cellules rétiennes ; il s'agit alors d'un œdème intracellulaire ou œdème cytotoxique, aboutissant à un gonflement cellulaire ou ballonnisation des cellules. Le liquide peut également s'accumuler dans les espaces interstitiels ; il s'agit alors d'un œdème extracellulaire.

L'œdème maculaire peut également être diffus ou cystoïde. Le caractère cystoïde est caractérisé par le développement d'espaces kystiques autour de la fovéa, qui peuvent être visualisés en OCT ou en angiographie.

[La cellule gliale de Müller

Au cours des dernières années, l'implication des cellules gliales de Müller (CGM) dans la physiopathologie de l'œdème maculaire a été largement étudiée [1].

La CGM est la principale cellule gliale de la rétine ; sa forme est allongée, et s'étend sur toute l'épaisseur de la rétine, entre la couche nucléaire externe et la limitante interne (**fig. 1**). Cette position lui confère un contact rapproché avec les vaisseaux rétiens et les cellules neuronales, permettant des interactions fonctionnelles. Les CGM sont aussi responsables du maintien de l'homéostasie du milieu rétinien extracellulaire (par régulation des ions, de l'eau, des neurotransmetteurs et du pH). Pour ce

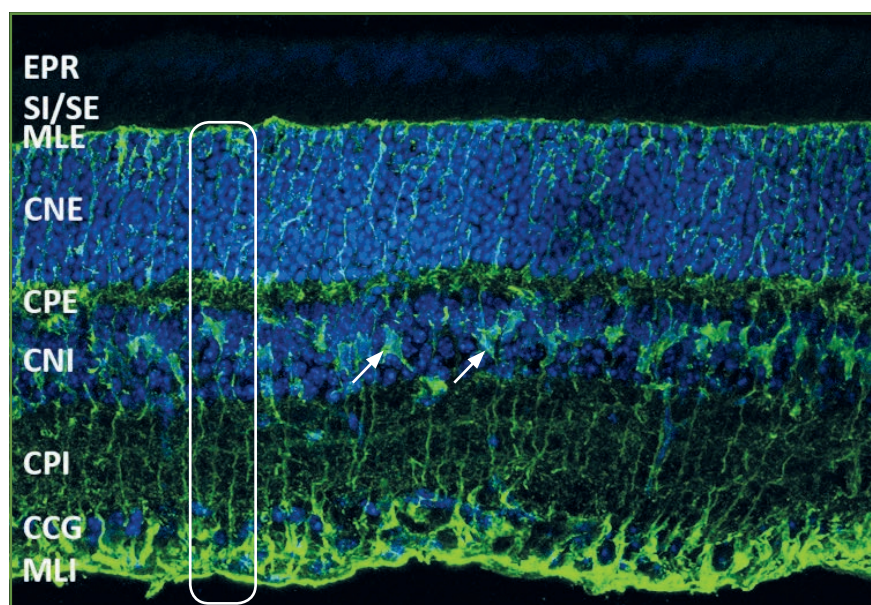


FIG. 1 : Coupe de rétine de souris marquée pour glutamine synthétase (vert) exprimée par les cellules gliales de Müller, et DAPI (bleu), marqueur des noyaux cellulaire : la cellule gliale de Müller (entourée en blanc) s'étend au travers des différentes couches rétinienne de la limitante interne jusqu'à la nucléaire externe. Les corps cellulaires (flèches blanches) sont bien visibles, et ont des prolongements vers la rétine interne et externe.

EPR : épithélium pigmentaire rétinien ; SI/SE : jonction des segments internes et externes des photorécepteurs ; MLE : membrane limitante externe ; CNE : couche nucléaire externe ; CPE : couche plexiforme externe ; CNI : couche nucléaire interne ; CPI : couche plexiforme interne ; CCG : couche cellules ganglionnaires ; MLI : membrane limitante interne (Image : Dr Ophélie Vacca, Institut de la Vision).

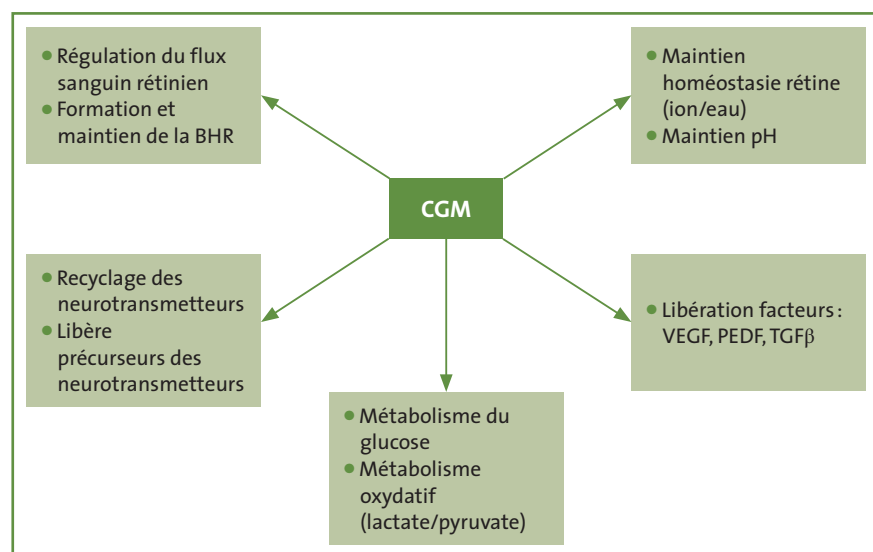


FIG. 2 : Résumé des différentes fonctions connues de la cellule gliale de Müller (CGM) (A. Bringmann et al. *Progress in Retinal and Eye Research*, 2006;25:397-424).

faire, la CGM est pourvue de canaux ioniques, de récepteurs spécifiques, de transporteurs transmembranaires

et d'enzymes qui lui sont propres dont l'abondance est largement supérieure aux autres types cellulaires rétinien.

Les CMG (**fig. 2**) :

- sont pourvues de canaux entrants potassiques (Kir 4.1 et Kir 2.1), permettant une régulation de cet ion [2], le maintien de l'homéostasie ionique et aqueuse ainsi que le contrôle du pH extracellulaire rétinien [3-5] ;
- sont impliquées dans le métabolisme du glucose, fournissant aux neurones les nutriments essentiels à leur métabolisme [6, 7] ;
- participent à la régulation du flux des vaisseaux rétinien [8], font partie de barrière hématorétinienne interne et aident à assurer son maintien [9] ;
- assurent le recyclage des neurotransmetteurs par l'élimination des produits toxiques et la libération des précurseurs [10] ;
- libèrent des facteurs qui contrôlent l'excitabilité des neurones [11, 12].

Dans des conditions pathologiques, les CGM sont "activées". Cet état est appelé gliose réactionnelle. La gliose a des effets neuroprotecteurs, et pourrait avoir pour rôle de protéger les tissus en situation de stress en libérant des facteurs neurotrophiques et antioxydants [13-16]. Cependant, certains facteurs libérés par les CGM, tels que le VEGF, ont un effet neuroprotecteur mais également un effet délétère pour la rétine. En effet, le VEGF peut favoriser la néo-angiogenèse et l'augmentation de la perméabilité vasculaire rétinienne. Les CGM sont donc essentielles pour la protection de la neurorétine en situation pathologique, mais peuvent aussi être à l'origine de complications potentielles.

Physiopathologie de l'OM

L'accumulation de fluide rétinien provient d'un déséquilibre entre les entrées de fluides au sein des couches de la rétine par rupture de la barrière hématorétinienne (BHR) interne, et les capacités de réabsorption des fluides par la rétine assurées par les CGM et l'épithélium pigmentaire (EP).

REVUES GÉNÉRALES

Rétine

L'étanchéité de la BHR interne est assurée par la présence de jonctions serrées entre les cellules endothéliales ; ces cellules sont elles-mêmes entourées par des péricytes et directement en contact avec les prolongements des CGM.

Dans le cas particulier d'un œdème maculaire diabétique (OMD), les phénomènes conduisant à une rupture de la BHR interne passent principalement par une augmentation du taux de VEGF-A. Ce facteur est produit en réponse à une stimulation ischémique (rétinopathie diabétique).

Différents mécanismes aboutissent à une perte de l'étanchéité des capillaires non fenêtrés rétinien :

- la fragilisation des jonctions serrées : le VEGF-A conduit à la phosphorylation des occludines et *zonula occludens* qui forment les jonctions serrées ;
- la leucostase, c'est-à-dire l'adhésion des cellules sanguines aux parois vasculaires rétinien puis à la diapédèse (c'est-à-dire le passage d'un leucocyte entre deux cellules endothéliales). La leucostase est favorisée par le VEGF-A également ;
- ces phénomènes s'auto-entretiennent par la production de protéines inflammatoires, les cytokines, qui vont stimuler la production de VEGF-A par les CGM et les astrocytes rétinien.

La barrière hématorétinienne interne peut être rompue sans qu'il y ait toutefois d'œdème maculaire (**fig. 3**), car l'excédent de fluide rétinien peut être éliminé par les systèmes rétinien de réabsorption des fluides que sont l'épithélium pigmentaire et les CGM.

Dans le cas particulier de l'OMD, l'hyperglycémie chronique et les phénomènes décrits ci-dessus vont aboutir à une rupture de la BHR interne. L'existence d'une hypertension artérielle associée (HTA), par augmentation de la pression hydrostatique au sein des vaisseaux rétinien, va augmenter le

POINTS FORTS

- ➞ La barrière hématorétinienne est composée des cellules endothéliales formant les capillaires rétinien, entourées de péricytes et des pieds des cellules macrogliales (astrocytes et cellules gliales de Müller).
- ➞ La réabsorption de l'excès de fluide intra- et sous-rétinien est assurée par les cellules gliales de Müller (CGM) et par l'épithélium pigmentaire.
- ➞ La CGM réabsorbe l'excès de fluide rétinien et l'élimine vers les vaisseaux rétinien et le vitré, et maintient l'équilibre osmotique de la rétine.
- ➞ La rupture de la barrière hématorétinienne interne et le dépassement des capacités de réabsorption du fluide intrarétinien sont à l'origine de l'œdème maculaire.
- ➞ En conditions pathologiques, la CGM est ballonnée et n'est plus capable d'éliminer l'excès de fluide vers le vitré et les vaisseaux.
- ➞ En conditions pathologiques, la CGM n'assure plus son rôle d'élimination et de recyclage des neurotransmetteurs toxiques pour les neurones rétinien, à l'origine de complications irréversibles.

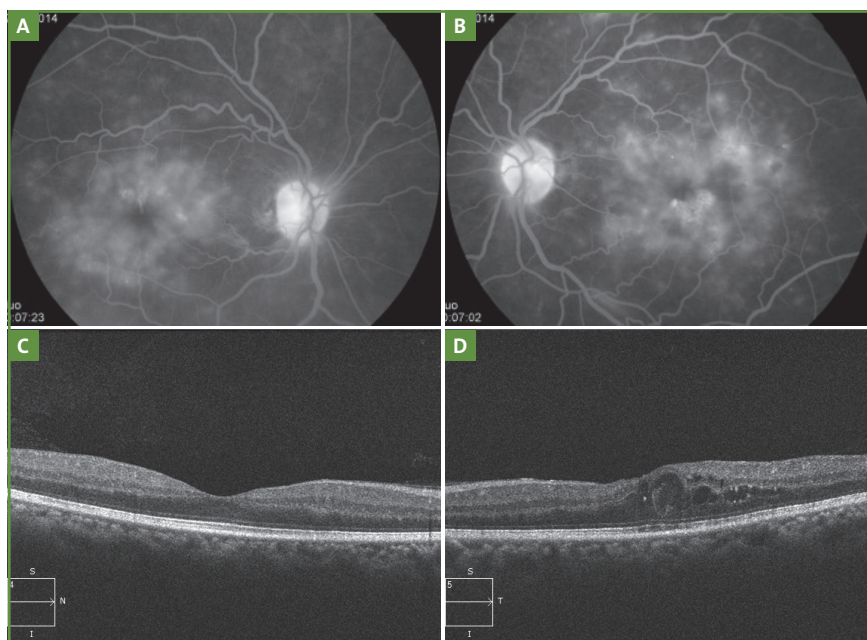


FIG. 3 : Angiographie à la fluorescéine (TRC-50X, Topcon, France) chez un patient diabétique. Œil droit (A) et œil gauche (B) : rupture de la barrière hématorétinienne interne avec diffusion de fluorescéine au pôle postérieur. Tomographie en cohérence optique (OCT) réalisée le même jour. Œil droit (C) : profil maculaire normal et absence d'œdème maculaire. OCT œil gauche (D) : présence de logettes cystoïdes, œdème maculaire diabétique. (B-scan haute définition horizontal réalisé avec Cirrus, Carl Zeiss Meditec, Inc.).

flux liquidien provenant des vaisseaux rétinien et s'accumuler dans la rétine, ce qui est souvent le facteur aboutis-

sant au dépassement des capacités de réabsorption des fluides de la rétine et à la formation d'un OM.

Rôle de l'épithélium pigmentaire (EP)

L'EP est une monocouche cellulaire qui sépare la choriocapillaire dont les vaisseaux sont fenêtrés, de la neurorétine. Les jonctions serrées existant entre les cellules de l'EP constituent la BHR externe. L'EP permet le transport actif de nutriments, d'eau, d'ions et l'élimination des déchets. Son rôle d'élimination des fluides sous-rétiniens en excès vers la choriocapillaire est essentiel au maintien d'une rétine sèche.

Rôle de la CGM

Dans une rétine saine, la CGM participe à l'élimination rapide des fluides par absorption puis élimination vers les vaisseaux rétinien à l'aide de canaux aqueux AQP4 et potassiques Kir 4.1. Ces canaux permettent l'élimination du surplus hydrique et le maintien de l'homéostasie rétinienne, c'est pourquoi cette cellule est considérée par certains comme un équivalent de "rein" de la rétine. Cependant, dans des conditions pathologiques et sous l'influence de facteurs inflammatoires, les canaux potassiques et aqueux transmembranaires des CGM sont altérés, ce qui diminue l'élimination de fluide et de potassium vers la circulation générale, et contribue à une ballonnisation de ces cellules (participant probablement à la part intracellulaire de l'œdème rétinien).

Les données de la littérature penchent de plus en plus vers un rôle crucial de la CGM au cours de l'œdème maculaire. Mieux comprendre ce rôle est essentiel afin d'envisager de nouvelles voies thérapeutiques qui permettraient non pas uniquement d'assécher l'œdème – ce que nous savons faire aujourd'hui dans la plupart des cas – mais également d'assurer la protection des cellules neurosensorielles soumises à des conditions pathologiques.

Bibliographie

- BRINGMANN A, PANNICKE T, GROSCHKE J *et al.* Müller cells in the healthy and diseased retina. *Prog Retin Eye Res*, 2006;25:397-424. Epub 2006 Jul 12.
- KOFUJI P, BIEDERMANN B, SIDDHARTHAN V *et al.* Kir potassium channel subunit expression in retinal glial cells: implications for spatial potassium buffering. *Glia*, 2002;39:292-303.
- NEWMAN EA. Acid efflux from retinal glial cells generated by sodium bicarbonate cotransport. *J Neurosci*, 1996;16:159-168.
- NEWMAN E, REICHENBACH A. The Müller cell: a functional element of the retina. *Trends Neurosci*, 1996;19:307-312.
- BRINGMANN A, REICHENBACH A, WIEDEMANN P. Pathomechanisms of cystoid macular edema. *Ophthalmic Res*, 2004;36:241-249.
- POITRY-YAMATE CL, POITRY S, TSACOPOULOS M. Lactate released by Müller glial cells is metabolized by photoreceptors from mammalian retina. *J Neurosci*, 1995;15:5179-5191.



ZARED® chocolate
Carré de chocolat enrichi en vitamines et minéraux

**LA SANTÉ DES YEUX
N'A JAMAIS EU
AUSSI BON GOÛT**

Le zinc contribue au maintien d'une vision normale

Associé aux bienfaits du chocolat noir, Zared® est un aliment enrichi en vitamines et minéraux.
Ne remplace pas une alimentation variée et équilibrée ni un mode de vie sain.
Pour plus d'information,
serviceclients@nicox.com
Code ACL : 2852061

nicox 
visible science

INXFRZach/1214/0203 - décembre 2014

- Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

9es JIFRO

Déjeuner-Débat : salle Lulli

Quoi de neuf en surface oculaire ?

Avec la participation de:

D. Brémond-Gignac, F. Chiambaretta, S. Doan

organisé par


$$\begin{array}{r} 12 \text{ h } 45 \\ - \\ 14 \text{ h } 00 \end{array}$$

réalités

OPHTALMOLOGIQUES

- ☐ **Oui**, je m'abonne a *Réalités Ophtalmologiques*

Médecin : ☐ 1 an : 60 € ☐ 2 ans : 95 €

Étudiant/Interne : ☐ 1 an : 50 € ☐ 2 ans : 70 €
(joindre un justificatif)

Étranger : ☐ 1 an : 80 € ☐ 2 ans : 120 €
(DOM-TOM compris)



Bulletin à retourner à :
Performances Médicales
 91, avenue de la République
 75011 Paris
Déductible des frais professionnels

Bulletin d'abonnement

Nom :

Prénom:

Adresse:

Ville/Code postal:

E-mail:

■ Règlement

☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

☐ Par carte bancaire n° _____
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration: Cryptogramme:

Signature: