

Le phénotype sécrétoire associé à la sénescence cellulaire contribue à l'angiogenèse pathologique de la rétinopathie diabétique

La néovascularisation aberrante est une conséquence désastreuse en réponse à deux phénomènes dans la rétinopathie diabétique proliférante : d'abord l'ischémie rétinienne suivie d'une inflammation chronique.

L'ischémie engendre en premier lieu la destruction des vaisseaux sanguins, et l'inflammation s'installe quelques jours après avec la synthèse des molécules pro inflammatoires promouvant la voie d'angiogenèse. Malgré ce déséquilibre homéostatique de la rétine, les chercheurs de cette étude, Oubaha et ses collaborateurs, ont soulevé que les cellules neuronales, comme les cellules ganglionnaires et les microglies, survivent quand même et résistent à ce stress oxydant majeur. Leurs recherches ont dévoilé un état inhabituel qui est le phénotype sécrétoire associé à la sénescence (SASP) dans un grand nombre de cellules de la rétine par la présence de molécules caractérisant cet état comme les cytokines, PAI1, IL6, IL8 et VEGF.



Cela leur a permis de comprendre que le SASP est le lien direct entre l'ischémie et l'inflammation. Les chercheurs ont ainsi pu conclure qu'une injection de metformine ou l'inhibition des facteurs de la sénescence tels que l'IRE1 α ou la sémaphorine 3a diminuait le SASP ce qui, par conséquent, diminuait l'inflammation et la néo vascularisation et permettait une régénérescence des vaisseaux oblitérés¹.

Introduction

De nos jours, deux facteurs contribuent à l'augmentation de la prévalence du diabète : le sédentarisme et la population vieillissante². Aujourd'hui, il y a 3,4 millions de Canadiens qui sont affectés par cette maladie, et ce nombre passera à 5 millions d'ici 2025, d'où l'urgence de trouver un traitement pour contrôler cette épidémie³.

Le diabète est une maladie chronique causée par une absence de production d'insuline dans le corps (type I) ou par le développement d'une résistance cellulaire à l'insuline (type II). Dans les deux cas, le taux de glucose dans le sang augmente considérablement et entraîne des dommages sur plusieurs organes du corps, surtout les vaisseaux sanguins⁴.

La rétine, l'organe le plus métaboliquement actif du corps, est le site le plus vulnérable face aux effets du diabète. De nombreux vaisseaux de la choroïde sont détruits⁵.

Il n'est donc pas surprenant que la rétinopathie diabétique soit l'une des premières complications à survenir suite au diabète. Au Canada, cette maladie secondaire est la cause principale de nouveaux cas de cécité chez les adultes de moins de 60 ans⁶. Cette maladie secondaire au diabète se divise en deux catégories : non proliférante et proliférante. La forme non proliférante est la plus commune. Dans certains cas, la rétinopathie peut être asymptomatique sans perte de vision. Si la maladie progresse et l'ischémie devient de plus en plus importante, on peut repérer, avec l'examen du fond de l'œil, des signes cliniques comme des hémorragies, des microanévrismes, des nodules cotonneux et des anomalies veineuses sur la rétine. Un œdème majeur de la rétine centrale nommé œdème maculaire diabétique risque de se développer aussi par la fuite de plasma, de protéines et de lipides dans l'espace intercellulaire.

L'affaiblissement des artéριοles cause l'apparition d'exsudats profonds qui sont une accumulation de lipoprotéines et qui prennent l'aspect de taches jaunâtres sur la rétine pouvant engendrer des décollements de la rétine ou du vitré⁷⁻¹⁴. Les symptômes majeurs de la rétinopathie diabétique se manifestent dans les deux yeux par une vision floue ou une perte de champ de vision irréversible¹⁴. Si l'hypoxie persiste et que la maladie n'est pas traitée à temps, la forme proliférante peut se développer.

En plus des signes cliniques mentionnés précédemment, cette seconde phase est caractérisée par la formation des nouveaux vaisseaux pathologiques. Ces nouveaux vaisseaux n'offrent pas une vraie barrière hémato-rétinienne puisqu'ils sont très fragiles⁷. En effet, la formation de cicatrices locales en réponse aux hémorragies de ces vaisseaux peut causer un décollement de rétine menant à une perte de vision définitive⁷. Il peut y avoir aussi une néovascularisation au niveau de l'iris affectant la pression intraoculaire. Les risques de développer un glaucome et d'endommager le nerf optique sont donc très élevés⁷⁻⁸.

Mécanisme physiologique et connaissances actuelles

L'hyperglycémie provoque de l'inflammation et un stress oxydant dans les cellules endothéliales des vaisseaux de la rétine menant à leur mort par apoptose. Cette destruction des vaisseaux diminue l'apport sanguin et crée une situation ischémique.

Les processus inflammatoires dans la rétine sont entamés par la production de molécules spécifiques comme la cytokine, les interleukines 1 (IL1) et 6 (IL6) ainsi que le facteur de croissance transformant bêta (TGF β). Tous ces facteurs favorisent la surproduction locale du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF)⁹. Ce VEGF promouvait l'angiogenèse par la prolifération des cellules endothéliales. En plus d'induire une grande perméabilité vasculaire, ce facteur augmente la production de molécules pro-inflammatoires. C'est pourquoi les traitements ciblent surtout l'inhibition de cette molécule pour contrer l'œdème maculaire et la croissance des nouveaux vaisseaux¹⁴. Selon le stade de la rétinopathie diabétique (RD), il y a différentes approches cliniques qui permettent d'améliorer les dommages faits sur la rétine. Ces traitements sont présentés dans le tableau ci-dessous⁷⁻¹⁰.

Comme l'indique le tableau, les limites des traitements actuels et les effets néfastes qu'ils peuvent avoir sur la rétine laissent suspecter qu'il reste des mécanismes incompris concernant la rétinopathie diabétique. Par exemple, les limites du traitement de l'anti-VEGF avec une inhibition non soutenue de l'angiogenèse montrent que l'anti-VEGF inhibe seulement l'action des VEGF extracellulaires, mais qu'il y a sûrement d'autres mécanismes dans les cellules de la rétine qui maintiennent la néovascularisation indépendamment de l'action de la VEGF extracellulaire. Ces traitements peuvent améliorer les conditions, mais les risques associés créent le besoin urgent de développer un traitement qui s'avère efficace sur un grand nombre de patients, qui maintient l'inhibition de l'angiogenèse et qui cause le moins d'effets secondaires⁷⁻¹¹.

| TRAITEMENTS | STADE DE RD | MÉCANISMES | LIMITES DU TRAITEMENT |
|---|--|---|--|
| CONTRÔLE DE LA GLYCÉMIE | <ul style="list-style-type: none"> RD non proliférante (stade précoce) | <ul style="list-style-type: none"> Taux de glycémie dans le sang contrôlé par un mode de vie actif et sain Stabilise l'inflammation et la vaso-oblitération | <ul style="list-style-type: none"> Résultats instables En cas de déséquilibre, la rétine est à risque |
| CORTICOTHÉRAPIE (INJECTIONS INTRA VITRÉENNES) | <ul style="list-style-type: none"> RD non proliférante RD proliférante | <ul style="list-style-type: none"> Les corticostéroïdes agissent sur le système immunitaire en diminuant les réactions inflammatoires | <ul style="list-style-type: none"> Augmente le risque de développer un glaucome ou une cataracte |
| PHOTOCOAGULATION PAN RÉTINIENNE AU LASER (PPR) | <ul style="list-style-type: none"> RD non proliférante grave (à titre préventif) RD proliférante | <ul style="list-style-type: none"> Laser qui détruit les zones ischémiques sécrétant des facteurs angiogéniques sur l'ensemble de la rétine sauf la macula Induit la cicatrisation Fait régresser à 90% la néo vascularisation | <ul style="list-style-type: none"> Cicatrisation des lésions pouvant causer une perte de vision périphérique (scotomes) |
| ANTI-VEGF | <ul style="list-style-type: none"> RD proliférante | <ul style="list-style-type: none"> Inhibe l'action VEGF extracellulaire Diminue la croissance de nouveaux vaisseaux | <ul style="list-style-type: none"> Patients qui ne répondent pas au traitement Inhibition non soutenue Toxicité neuronale Risque accrue de thromboembolie artérielle |
| INTERVENTION CHIRURGICALE (VITRECTOMIE) | <ul style="list-style-type: none"> RD proliférante grave | <ul style="list-style-type: none"> Remplacement du corps vitré par une autre substance en cas d'hémorragies intenses dans le vitré | <ul style="list-style-type: none"> Hémorragie rétinienne Cataracte Décollement rétinien |

Tableau : Traitements actuels pour la rétinopathie diabétique (RD) non proliférante et proliférante.

Nouvelles connaissances

Oubaha et ses collaborateurs ont voulu améliorer les connaissances limitées sur les tout premiers processus entamés entre le moment de l'ischémie et le moment de l'inflammation. Ils démontrent le lien entre la situation ischémique initiale de la rétine suite à une oblitération des vaisseaux et l'environnement inflammatoire menant à la néovascularisation. Selon les besoins métaboliques élevés de la rétine, une hypoxie persistante devrait engendrer la mort de la majorité des neurones de la rétine.

Cependant, d'après les observations des chercheurs, le niveau d'apoptose de ces cellules hypoxiques est moindre que l'on aurait imaginé. Alors, les chercheurs désirent comprendre si cette survie cellulaire est due à un apport sanguin par d'autres réseaux vasculaires ou à des mécanismes de défense intracellulaires.

Vu la similitude des mécanismes cellulaires survenant dans une rétinopathie diabétique chez l'humain et dans la rétinopathie induite par oxygène chez les souris, les chercheurs peuvent faire leurs observations à partir des rétines appartenant aux souris.

En exposant ces souris à 75% d'oxygène entre le 7^e jour après leur naissance jusqu'au 12^e jour, les vaisseaux dégénèrent par la toxicité du milieu liée à la forte concentration de l'oxygène. Une fois de retour à une concentration d'oxygène normale à partir du 13^e jour, il y a développement maximal de nouveaux vaisseaux jusqu'au 17^e jour afin de subvenir aux besoins cellulaires. Au 14^e jour, Oubaha et ses collaborateurs ont fait le séquençage aléatoire du transcriptome entier (RNA-seq) et ont aussi utilisé la méthode de GSEA (*Gene Set Enrichment Analysis*) pour identifier les gènes exprimés dans les cellules nerveuses de la rétine. Ils ont trouvé des groupes de gènes fonctionnels associés à l'inflammation, à l'apoptose mais aussi des gènes associés à la sénescence.

La présence de l'état de sénescence dans les cellules nerveuses est un résultat inattendu. La sénescence est un mécanisme de défense qui arrête irréversiblement le cycle cellulaire et inhibe toute prolifération cellulaire suite à un dommage de l'ADN ou à un stress oxydant présent dans la cellule¹²⁻¹³. En temps normal, la cellule nerveuse est déjà à l'état post mitotique¹². La présence d'un tel mécanisme semble donc inutile pour ces cellules à première vue. Le phénotype sécrétoire associé à la sénescence (SASP) est représenté par une cellule qui diminue d'abord ses besoins pour survivre et métabolise ensuite des protéines pro inflammatoires comme la cytokine et l'interleukine¹².

Les chercheurs focalisent leur attention sur cette nouvelle découverte et essaient de trouver une autre explication pour justifier la forme sénescence des cellules nerveuses.

Ils ont confirmé par immunohistochimie la présence des protéines associées à la sénescence telles que p53, p16, Pail, PML, γ H2AX et IRE1 α dans la couche ganglionnaire de la rétine.

De plus, par la méthode de TUNEL, ils ont réussi à démontrer que la sénescence permet à ces cellules de maintenir un métabolisme faible, mais suffisamment actif, de façon à résister à l'apoptose malgré une rétine hypoxique. Ils ont par la suite analysé le rôle d'une molécule importante et présente en grande quantité lors d'une ischémie rétinienne qui est la sémaphorine SEMA3A. Celle-ci a été repérée dans les mêmes cellules sénescences par les marqueurs de la sénescence, la «sénescence-associated- β -galactosidase» (SA β gal). Ils ont procédé à une injection intra vitréenne d'une recombinaison de la SEMA3A dans les souris à P5 (5^e jour après la naissance) et ont observé une augmentation significative des protéines associées à la sénescence comme p53, p16 et IRE1 α .

Cela a permis aux chercheurs de déduire l'influence directe de la SEMA3A au déclenchement du mécanisme de sénescence dans ces cellules.

De plus, Oubaha et ses collaborateurs ont pu attribuer la propriété de signalisation cellulaire paracrine à la SEMA3A dans la rétine qui serait responsable de la propagation de cet état de sénescence aux autres cellules adjacentes. Dans les rétinopathies, le stress oxydant peut endommager l'ADN de la cellule ou provoquer un déséquilibre homéostatique du réticulum endoplasmique (RE) causant une accumulation de protéines non fonctionnelles et mal repliées dans le RE. Face à cela, la cellule active des mécanismes de défense pour survivre.

Elle induit la réponse au stress lié à l'accumulation de protéines mal repliées dans le RE («unfolded protein response», UPR) par l'activation de plusieurs récepteurs dans la membrane du RE dont l'IRE1 α ¹¹. Les chercheurs ont compris le lien direct entre le stress oxydant causé par l'hyperglycémie et l'activation de ce phénotype sénescence des cellules nerveuses en faisant différentes expériences sur ce récepteur IRE1 α . En inhibant son activité endoribonucléase, le profil sénescence, les protéines pro inflammatoires et la néovascularisation diminuaient significativement. En même temps, les chercheurs ont réalisé qu'une injection de metformine dans le vitré a permis un taux de régénération des vaisseaux initialement détruits par l'ischémie. Les résultats de cette étude sont très intéressants et prometteurs pour un traitement qui pourra d'une part régénérer les vaisseaux détruits sur la rétine et, d'autre part, contrôler le niveau d'inflammation et inhiber la néovascularisation de 50%.

Ce dernier se dévoile comme étant la véritable molécule responsable de cette liaison entre les premières étapes métaboliques post ischémie (le stress oxydant) et l'inflammation causant la néovascularisation.


Finalement, la dernière partie de l'étude a permis de comparer l'effet du traitement anti-VEGF (aflibercept) sur l'état de sénescence par rapport à l'effet de la metformine.

Les résultats obtenus montrent que l'anti-VEGF a diminué la néovascularisation comme prévu mais n'a eu aucun effet significatif sur le SASP. L'utilisation de l'anti-VEGF, comme le ranibizumab, ne freine ni l'ischémie, ni la sénescence, et ne contribue nullement à la réparation des vaisseaux sanguins détruits. En conséquence, ce traitement soulage la rétine de la néovascularisation de façon temporaire et oblige l'administration répétitive et continue de ce médicament.

Conclusion

Un bouleversement homéostatique induit directement l'activation des mécanismes de défense. L'une de ces voies est la sénescence qui inhibe la prolifération cellulaire suite à un stress oxydant¹².

Cependant, la sénescence peut aussi être considérée comme une arme à double tranchant : d'une part, son activation dans certaines situations, comme dans les cas de tumeurs, inhibe l'immortalité des cellules cancéreuses en bloquant le cycle cellulaire¹⁴. D'autre part, son activation par IRE1 α dans les cellules ganglionnaires et microgliales de la rétine favorise les processus inflammatoires de façon diffuse¹⁴.

En effet, la formation de nouveaux vaisseaux est ainsi induite causant de sérieux dommages notamment une baisse d'acuité visuelle définitive¹⁴. En conclusion, Oubaha et ses collaborateurs ont apporté de grands avancements dans le traitement de la rétinopathie avec l'injection de la metformine en montrant que la cécité reliée à la présence de la néovascularisation peut être contrôlée et évitée de façon permanente sans effets néfastes. 

MAINTENANT
DISPONIBLE
AU CANADA

RÉDUCTION DE LA PRESSION INTRAOCULAIRE ÉLEVÉE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE GLAUCOME À ANGLE OUVERT OU D'HYPERTONIE INTRAOCULAIRE



Monoprost^{MD}

Solution ophtalmique stérile de latanoprost à 0,005%

PUISSANT. DOUX. SANS AGENT DE CONSERVATION.

- Une efficacité comparable à celle d'autres analogues de prostaglandine (APG)¹
- Mieux toléré que les APG contenant un agent de conservation¹
- Le premier et le seul APG sans agent de conservation au Canada²

L'APG de marque n° 1
en Europe³



1. Rouland JF et al. Efficacy and safety of preservative-free latanoprost eyedrops, compared with BAK-preserved latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. Br J Ophthalmol 2013;97(2):196-200.5. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-302121.
2. Monoprost [product monograph]. Oakville ON: Laboratoires Thea and Labtician Ophthalmics Inc. October 19, 2017.
3. Données IMS, Septembre 2017.

Pour plus de renseignements, composez le 1-855-651-4934 ou visitez www.LabticianThea.com

Indications et usage clinique :

- MONOPROST^{MD} (solution ophtalmique de latanoprost) à 50 µg/mL [sans agent de conservation] est indiqué pour la réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire.

Contre-indications :

- Hypersensibilité au médicament ou à tout ingrédient de la formulation ou à tout composant du contenant.

Principales mises en garde et précautions :

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique :

Le latanoprost n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique.

Fonction visuelle : On a signalé des cas d'œdème maculaire, y compris l'œdème maculaire cystoïde, pendant le traitement avec le latanoprost. Le latanoprost peut augmenter graduellement la pigmentation de l'iris ou des paupières. Il peut accroître la longueur, l'épaisseur et le nombre des cils et peut aussi s'accompagner d'une mauvaise orientation de la croissance des cils. On ne dispose d'aucune expérience avec le latanoprost chez des patients présentant des troubles oculaires inflammatoires ou un glaucome inflammatoire, néovasculaire ou congénital; l'expérience dont on dispose chez des patients pseudophaques ou présentant un glaucome pigmentaire est limitée. Il est déconseillé d'utiliser le latanoprost chez les patients présentant une inflammation intraoculaire évolutive (iritis/uvéite), une kératite herpétique évolutive ou des antécédents de kératite herpétique récurrente spécifiquement associée à des analogues des prostaglandines.

Fonction rénale : Le latanoprost n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance rénale.

Fonction respiratoire : On a signalé des cas d'exacerbation d'asthme ou de dyspnée, après la commercialisation du produit.

Autres mises en garde et précautions pertinentes :

- Faire preuve de prudence lors de l'utilisation de MONOPROST^{MD} chez des femmes enceintes ou qui allaitent.
- L'innocuité et l'efficacité du latanoprost chez les enfants n'ont pas été établies.

Pour de plus amples renseignements :

Vous trouverez dans la monographie de produit plus de renseignements importants concernant les réactions indésirables, les interactions médicamenteuses et la posologie. Pour obtenir un exemplaire de la monographie de produit, composez le 1-855-651-4934.

BIBLIOGRAPHIE

1. Oubaha M, Miloudi K, Dejda A, Guber V, Mawambo G, Germain MA, Bourdel G, Popovic N, Rezende FA, Kaufman RJ, Mallette FA, Sapiéha P. Senescence-Associated Secretory Phenotype Contributes to Pathological Angiogenesis in Retinopathy. *Science Translational Medicine*. 2016 oct 26; Vol. 8, Issue 362, pp. 362ra144. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf9440. PubMed PMID: 27797960.
2. Université de Montréal. Le sédentaire court à sa perte! [En ligne]. Montréal : UdeM nouvelles; 2017. [Modifié le 25 mai 2017; cité le 10 novembre 2017]; disponible : <http://nouvelles.umontreal.ca/article/2017/05/25/le-sedentaire-court-a-sa-perse/>
3. Diabetes Canada [En ligne]. London, (ON) : Diabetes Canada; 2017. Statistiques sur le diabète au Canada [cité le 10 novembre 2017]; [environ 2 écrans]. Disponible : http://www.diabetes.ca/how-you-can-help/advocate/pourquoi-un-leadership-federal-est-essentiel/statistiques-sur-le-diabete-au-canada#_ftn1
4. Boyer F. Stress oxydant et pathologie diabétique : impact de l'hyperglycémie et de l'albumine glyquée sur les cellules cardiaques et adipeuses. *Médecine humaine et pathologie*. 2016. NNT : 2016LARE0003. Thèse. HAL ID : tel-01379536.
5. Hughes JM, Groot AJ, van der Groep P, Sersansie R, Vooijs M, van Diest PJ, Van Noorden CJF, Schlingemann RO, Klaassen I. Active HIF-1 in the Normal Human Retina. *J Histochem Cytochem*. 2010 Mar; 58(3): 247-254. doi: 10.1369/jhc.2009.953786. PubMed PMID: PMC2825490
6. Diabetes Canada [En ligne]. London, (ON) : Diabetes Canada; 2017. Eye Damage (diabeticRetinopathy) [cité le 12 novembre 2017]; [environ 4 écrans]. Disponible : <https://www.diabetes.ca/diabetes-and-you/complications/eye-damage-diabetic-retinopathy>
7. Maladies dégénératives de la rétine. Dans : Sapiéha P, rédacteur. PBC1091 : Embryologie et histologie en optométrie. [En ligne]. Montréal : École d'optométrie, Département de pathologie et biologie cellulaire; automne 2016 [cité le 9 novembre 2017]. Disponible : <https://studium.umontreal.ca/>
8. Diabetic Retinopathy. American Optometric Association. [En ligne]. American Optometric Association. 2009 [cité le 10 novembre 2017]. Disponible : <https://www.aoa.org/patients-and-public/eye-and-vision-problems/glossary-of-eye-and-vision-conditions/diabetic-retinopathy>
9. Abu El-Asrar AM, Alam K, Nawaz MI, Mohammad G, Van den Eynde K, Siddiquei MM, Mousa A, De Hertogh G, Opendakker G. Upregulation of Thrombin/Matrix Metalloproteinase-1/Protease-Activated Receptor-1 Chain in Proliferative Diabetic Retinopathy. *Curr Eye Res*. 2016 Dec; 41(12):1590-1600. Doi: doi:10.3109/02713683.2016.1141964. PubMed PMID: 27261371.
10. Cerani A, Tetreault N, Menard C, Lapalme E, Patel C, Sitaras N, Beaudoin F, Leboeuf D, De Guire V, Binet F, Dejda A, Rezende FA, Miloudi K, Sapiéha P. Neuron-derived semaphorin 3A is an early inducer of vascular permeability in diabetic retinopathy via neuropilin-1. *CellMetab*. 2013 oct; 18(4):505-18. doi: 10.1016/j.cmet.2013.09.003. PubMed PMID: 24093675.
11. Liu L, Qi X, Chen Z, Shaw L, Cai J, Smith LH, Grant MB, Boulton ME. Targeting the IRE1α/XBP1 and ATF6 Arms of the Unfolded Protein Response Enhances VEGF Blockade to Prevent Retinal and Choroidal Neovascularization. *Am J Pathol*. 2013 Apr; 182(4): 1412-1424. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.12.020. PubMed Central PMCID: PMC3620403.
12. Jurk D, Wang C, Miwa S, Maddick M, Korolchuk V, Tsolou A, Gonos ES, Thrasivoulou C, Saffrey MJ, Cameron K, Von Zglinicki T. Postmitotic neurons develop a p21-dependent senescence-like phenotype driven by a DNA damage response. *AgingCell*. 2012 Dec; 11(6): 996-1004. doi: 10.1111/j.1474-9726.2012.00870.xPubMed Central PMCID: PMC3533793.
13. Nassour J. Rôle du stress oxydant et des cassures de l'ADN dans l'émergence néoplasique post-sénescence. *Médecine humaine et pathologie*. 2015. NNT : 2015LIL2S022. Thèse. HAL ID : tel-01326608.
14. Zhang SX, Ma JH, Bhatta M, Fliesler SJ, Wang JJ. The Unfolded Protein Response in Retinal Vascular Diseases: Implications and Therapeutic Potential Beyond Protein Folding. *Prog Retin Eye Res*. 2015 Mar; 0:111-131. Dec 18; doi: 10.1016/j.preteyeres.2014.12.001 PubMed Central PMCID: PMC433.