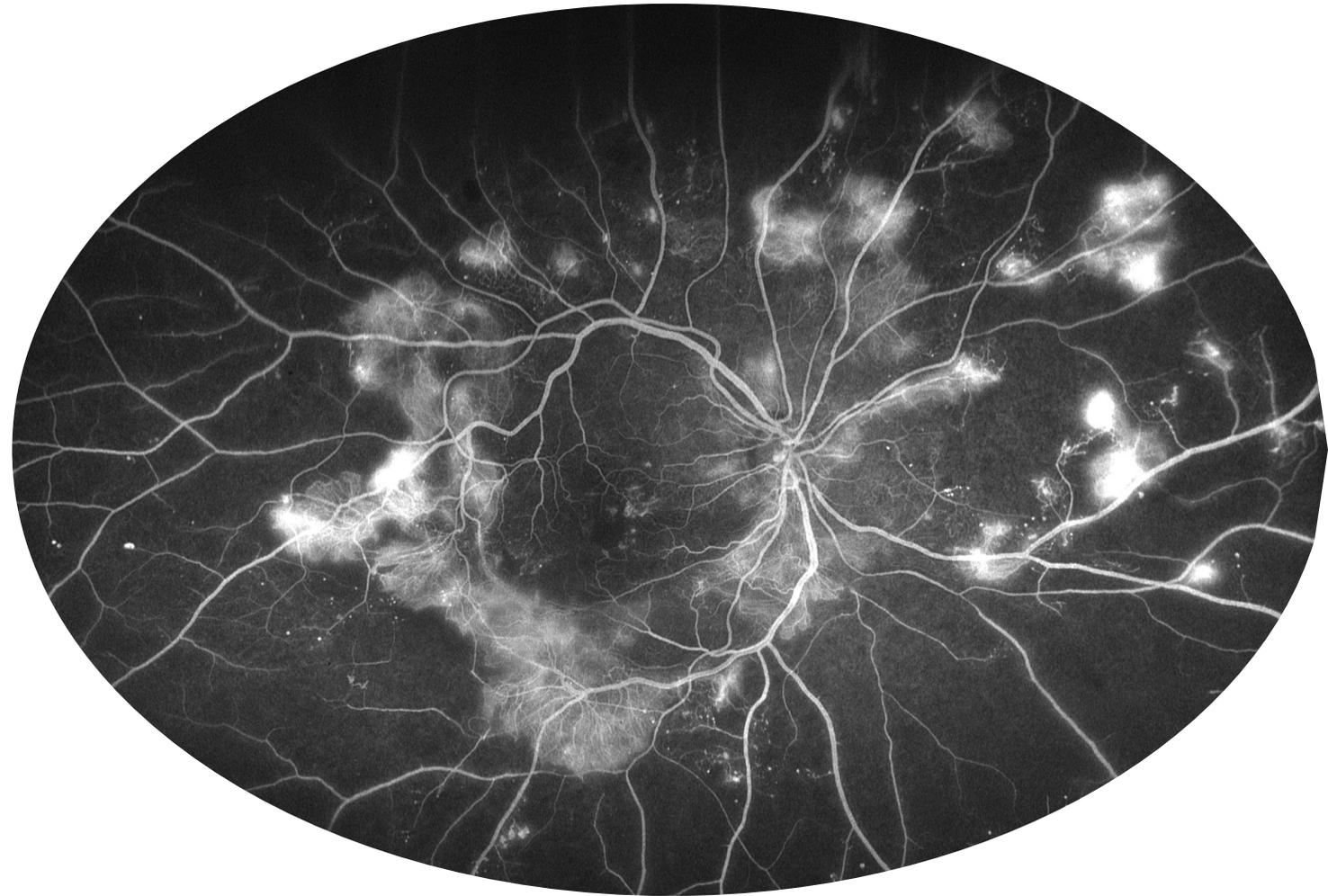
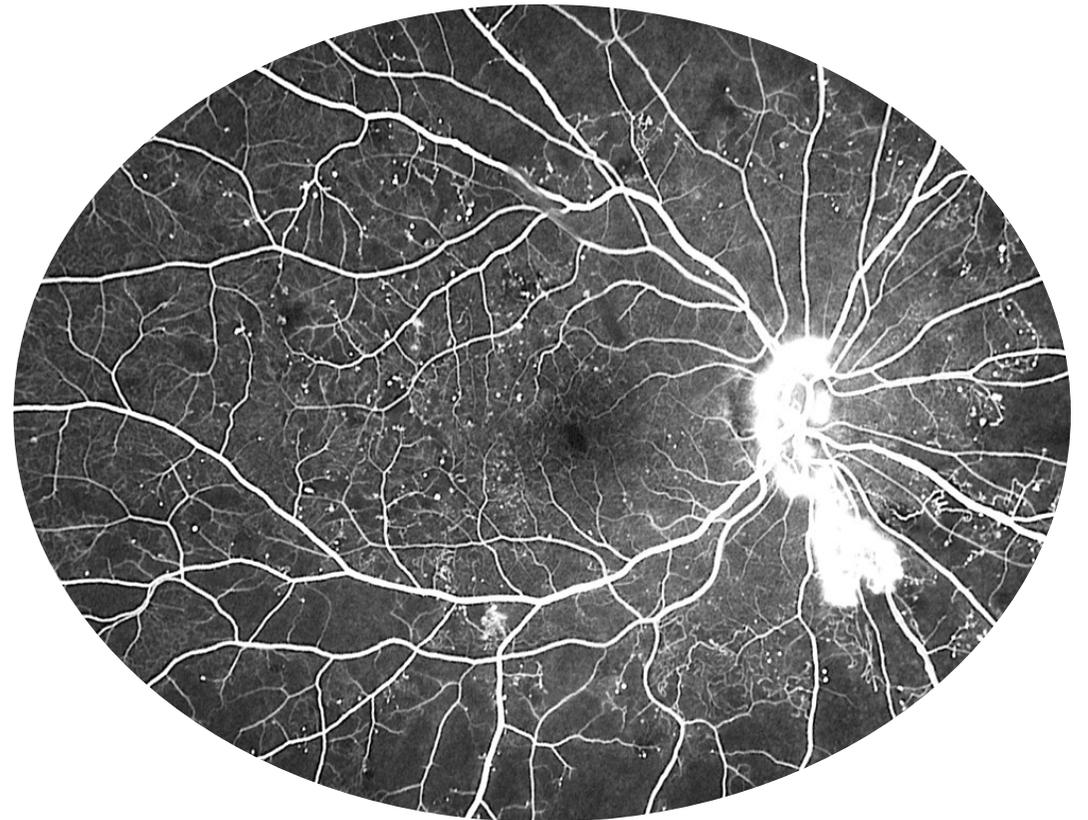


Physiopathologie de la RD



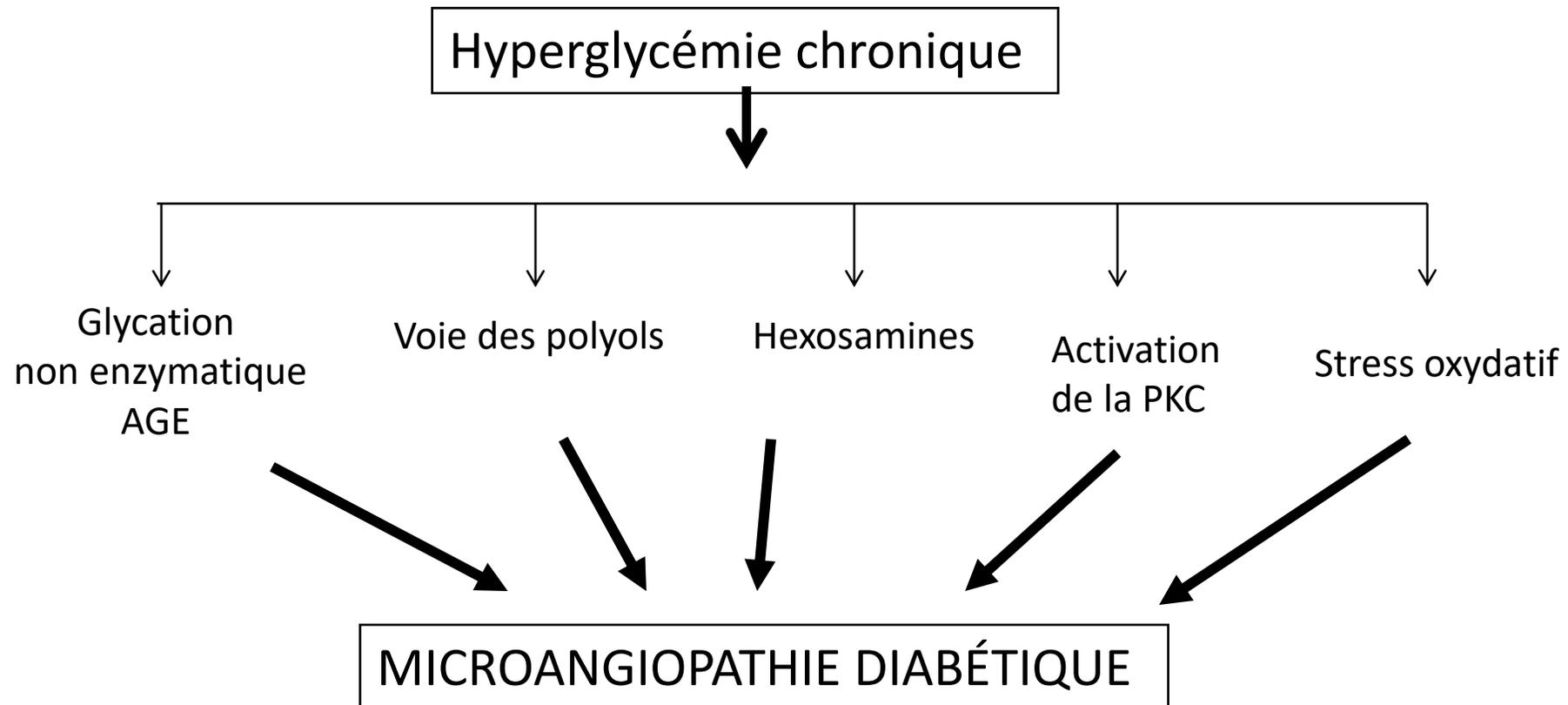
Microangiopathie

1. Lésions microvasculaires

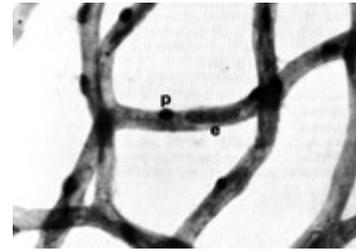
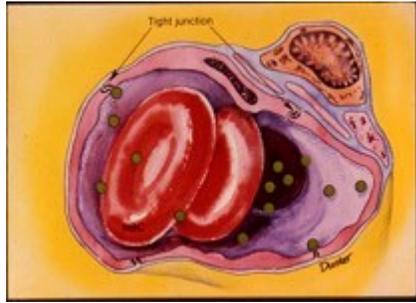


Microangiopathie

L'hyperglycémie chronique est le principal déterminant de la genèse de la RD



Déséquilibre glycémique chronique

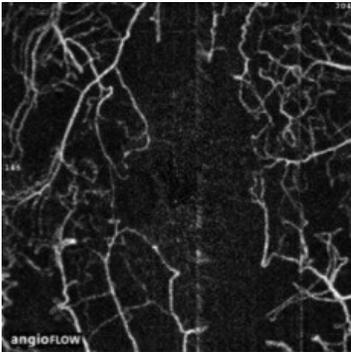


Epaississement de la membrane basale des capillaires rétiens
Perte des péricytes
Raréfaction endothéliale

Hyperperméabilité capillaire



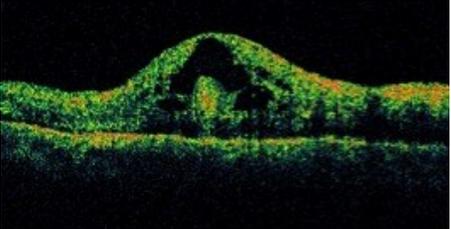
Occlusion capillaire



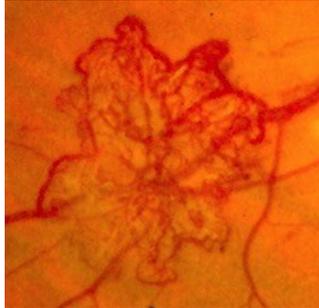
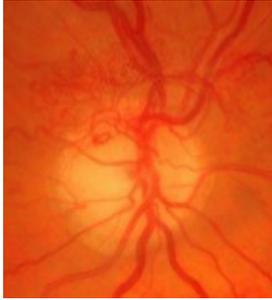
**FC
VEGF**

ISCHEMIE RÉTINIENNE

ŒDEME MACULAIRE

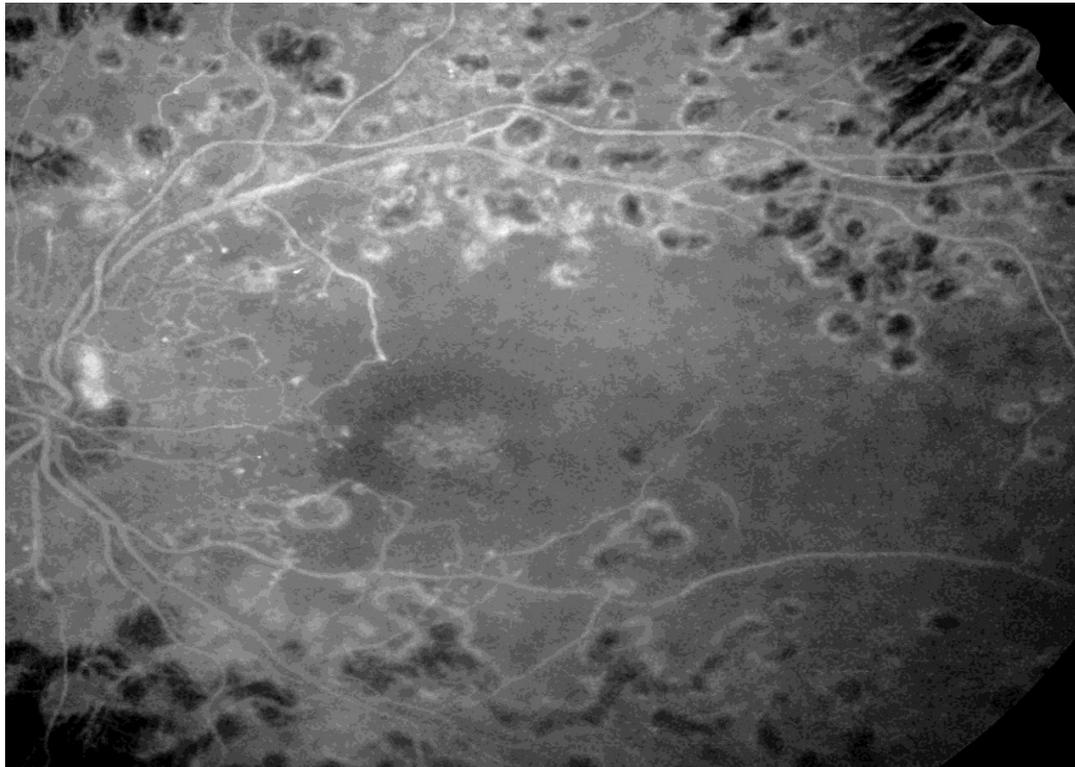


RD PROLIFÉRANTE

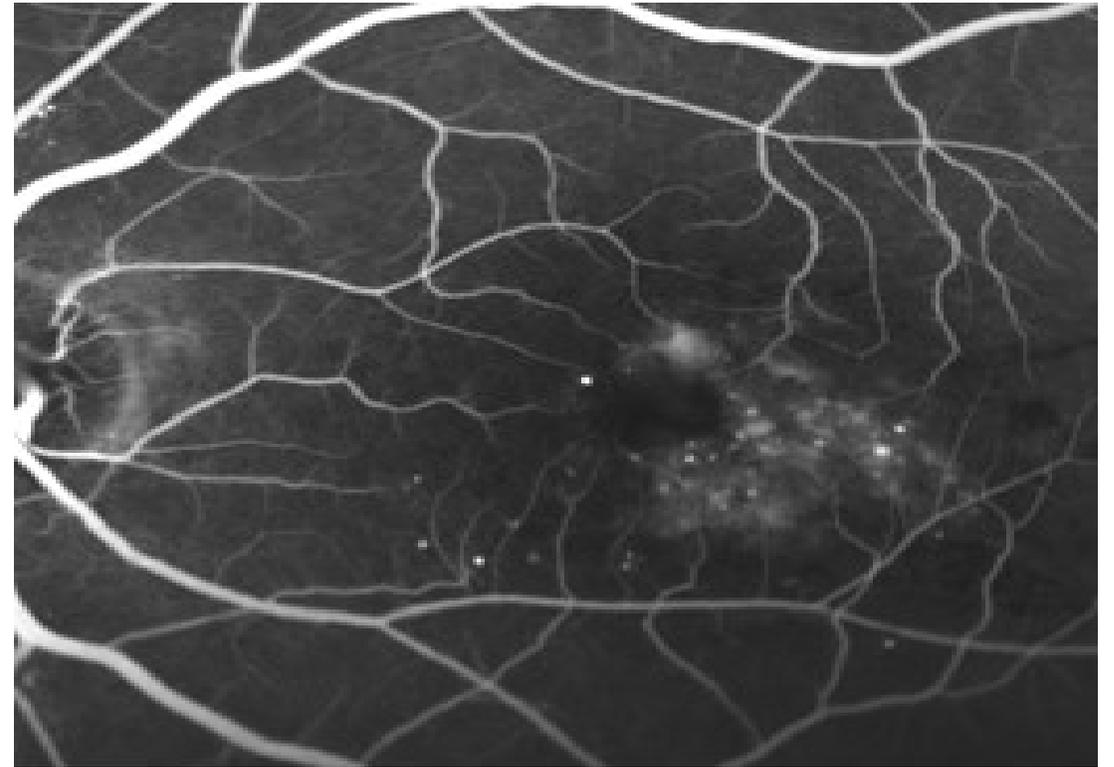


Deux manifestations cliniques

Occlusion capillaire

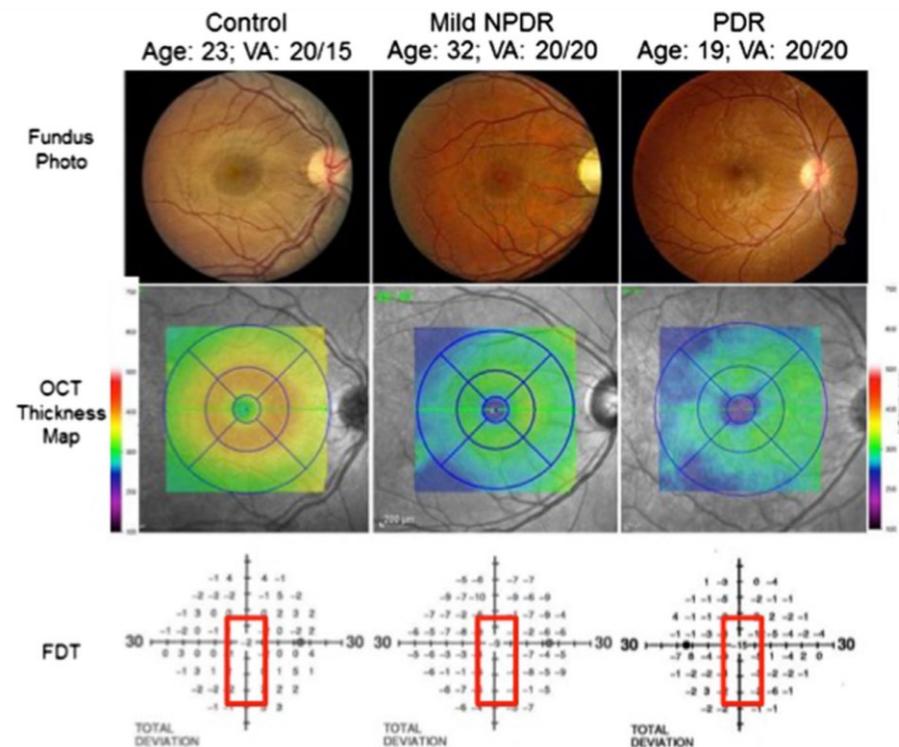
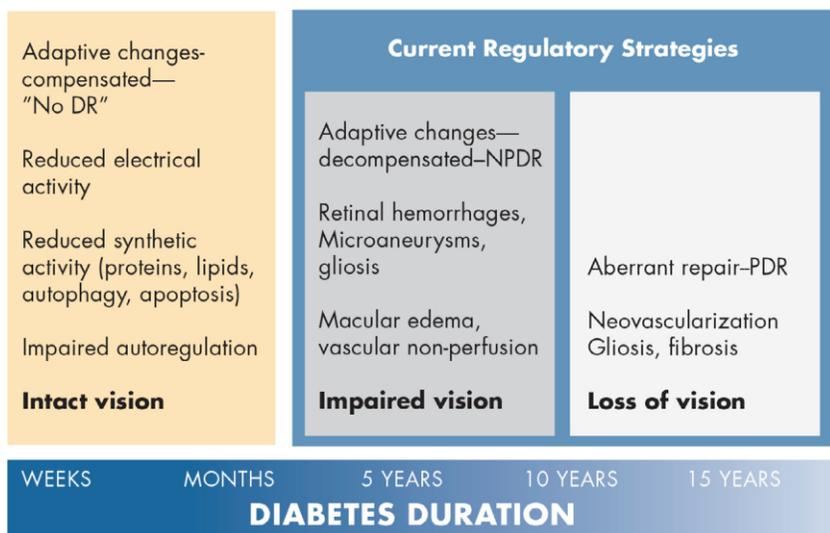


Rupture de la barrière hémato-rétinienne interne



Altération de la rétine / diabète

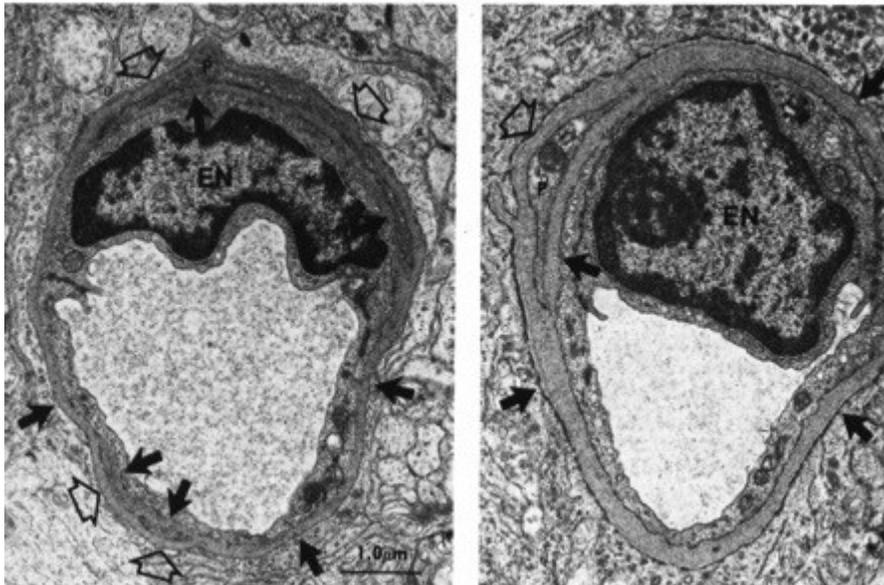
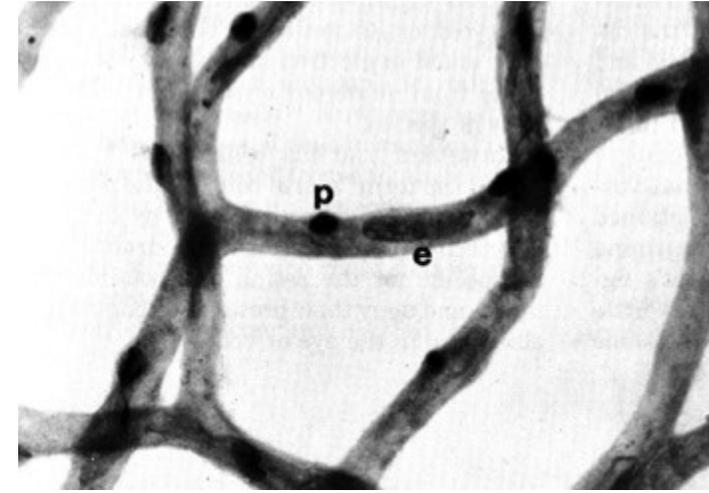
Diabetes Impacts the Retina in a Continuum



Effets précoces de l'hyperglycémie sur la rétine

I Histologiquement:

- Epaissement de la membrane basale des capillaires rétiniens
- Perte des péricytes
- Raréfaction endothéliale



Altération de la fonction microvasculaire

Altération de la BHR

Moindre vasoréactivité

Perte de contrôle de la prolifération endothéliale

Thrombogénicité locale =>

occlusions capillaires

Leucostase accrue => occlusion capillaire

1- Adhesion molecules (**ICAM-1...**) expressed on endothelial cells support leukocyte rolling and adhesion

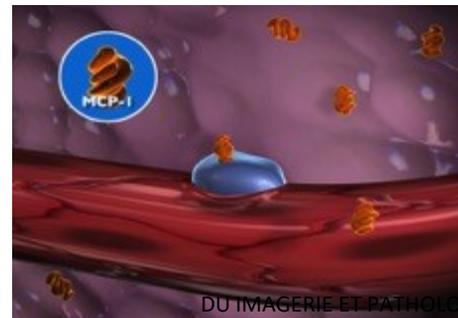
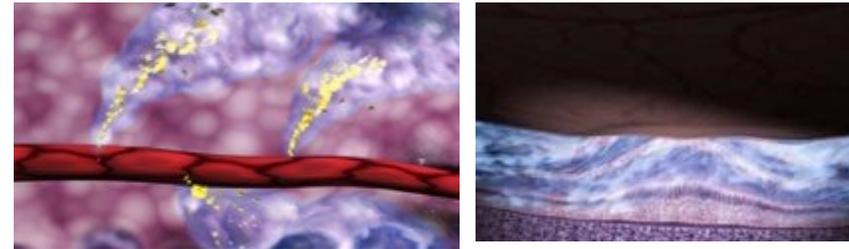
2- Adhesion => chemotactic molecules (monocyte chemoattractive protein 1, **MCP-1...**) are secreted => transmigration into the tissues

3- Leukocytes secrete a variety of inflammatory mediators

- Interleukin (IL6/ IL8)
- TNF-Alpha
- VEGF

4- Amplification of the inflammatory response

5- The BRB breaks down (permeability)

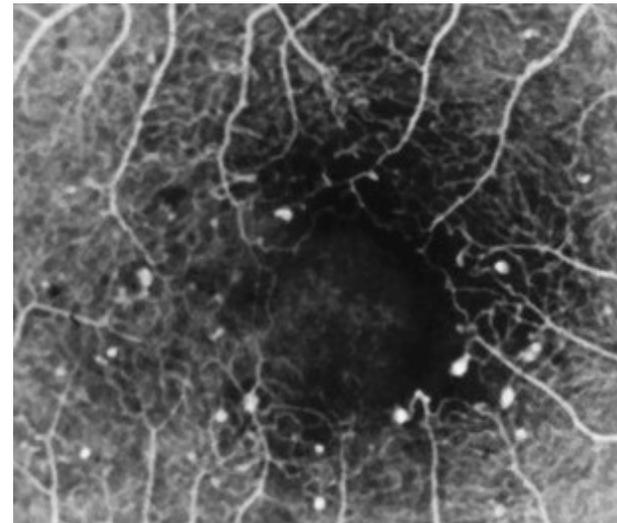
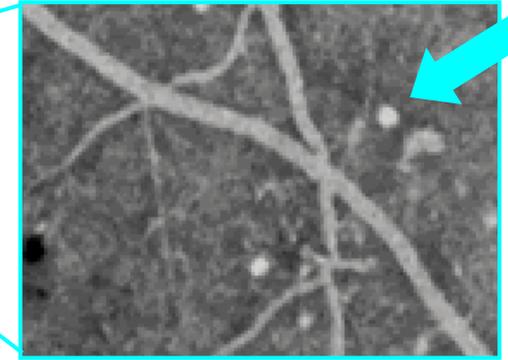
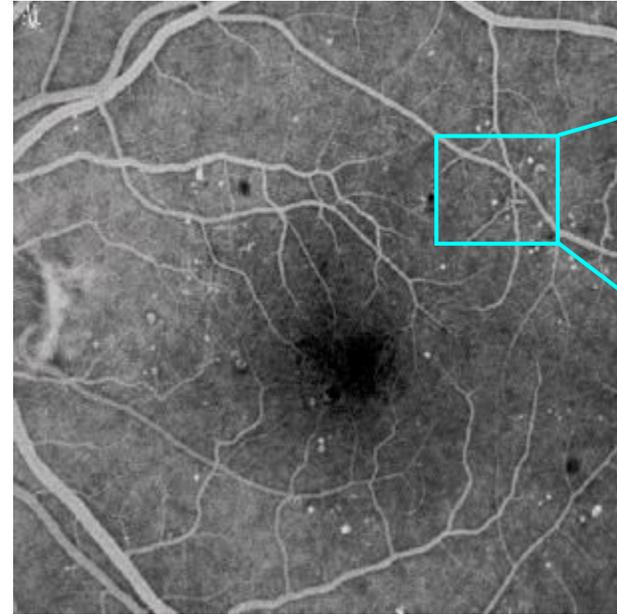


Les signes indirects de l'ischémie



Microanévrisme

- 1^{ère} réponse « néovasculaire » à une zone d'ischémie rétinienne
- Prolifération de cellules endothéliales à partir du réseau capillaire rétinien
- **Avoisine une zone d'occlusion capillaire rétinienne**
- Leur nombre augmente avec la progression de l'ischémie
- Turn-over des microanévrismes



Phénotypes de rétinopathie qui conditionnerait le risque de progression?

3 Phénotypes de RDNP avec risques de progression vers OMD différents ¹ :

- **Phénotype A (50%)**: Progression très lente avec changements vasculaires minimes, faible risque évolution vers OMD
- **Phénotype B (20%)** : altérations de la BHR précoces
- **Phénotype C (30%)** : occlusions capillaires progressives liées à un **turn over important des microanévrismes** et risque important de progression vers OMD à 2 ans

Biomarqueurs associés à certains phénotypes (*gène ICAM 1 associé au développement de l'OMD*) et témoins de la progression de la RD

⇒ **Dépistage et traitement précoce** pour certaines formes ?

⇒ **Prise en compte de ces différents phénotypes pour mener les études cliniques ?**

¹ Nunes, Cunha Vaz et al, IOVS 2013

Turn over des microanévrismes comme marqueur de réponse aux anti-VEGF ?

Ophthalmologica. 2014;231(4):198-203. doi: 10.1159/000357505. Epub 2014 Mar 19.

Microaneurysm turnover in diabetic retinopathy assessed by automated RetmarkerDR image analysis--potential role as biomarker of response to ranibizumab treatment.

Leicht SF¹, Kernt M, Neubauer A, Wolf A, Oliveira CM, Ulbig M, Haritoglou C.

⊕ Author information

Abstract

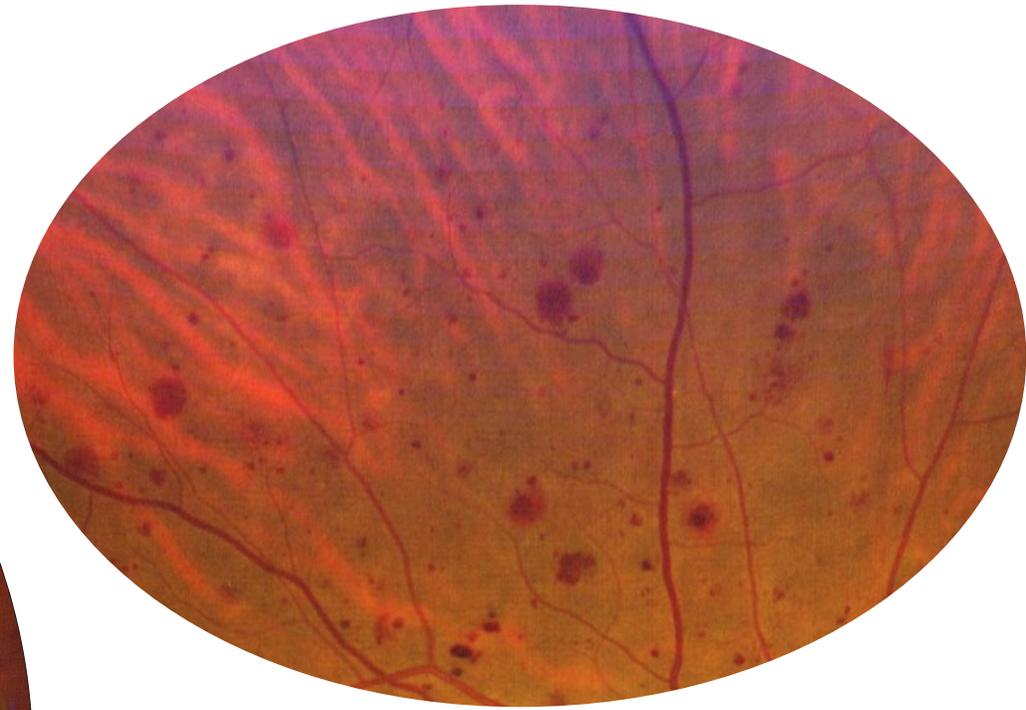
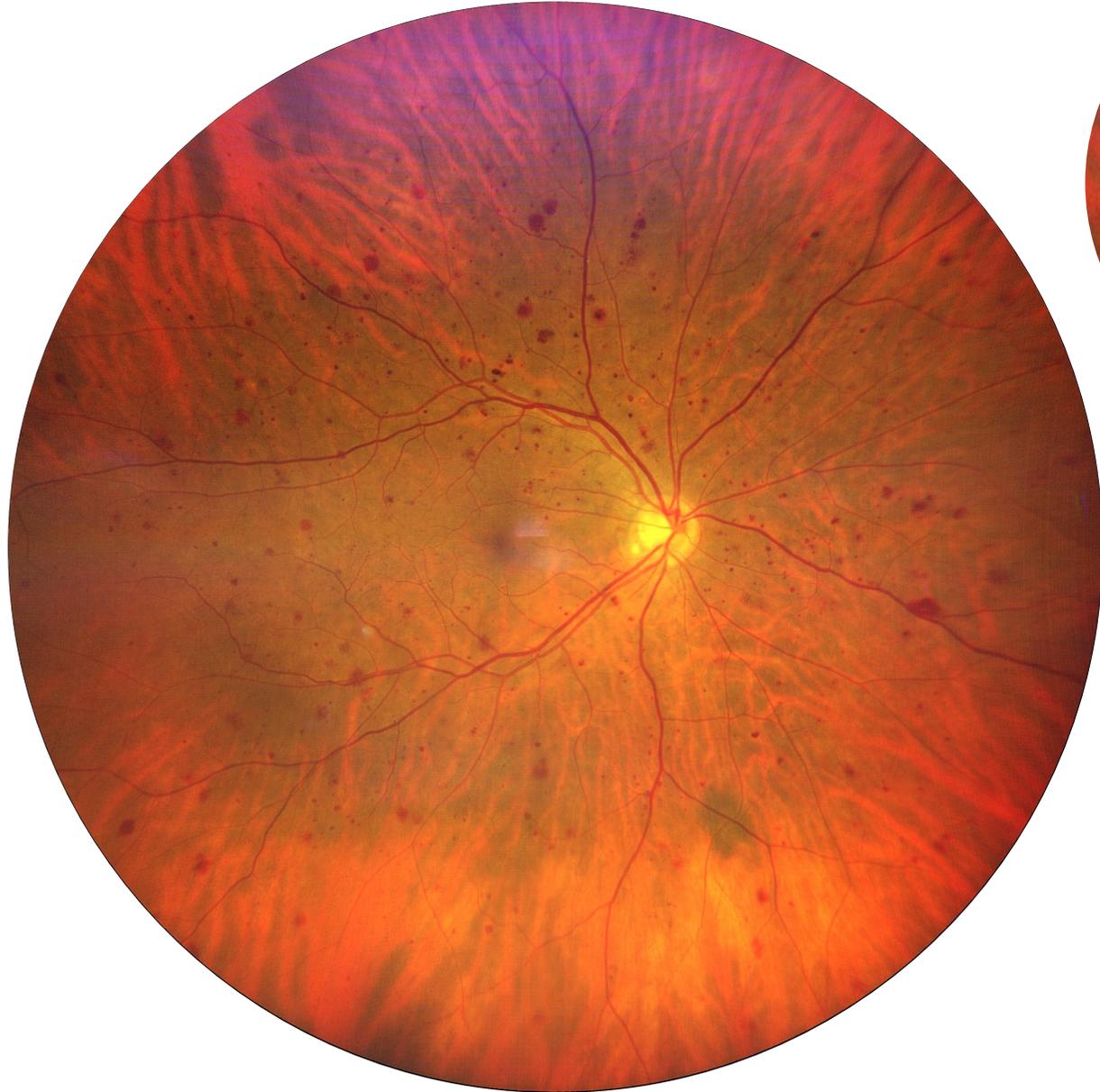
PURPOSE: To evaluate the influence of a ranibizumab treatment on microaneurysm (MA) turnover in diabetic retinopathy.

METHODS: Sixty-nine eyes were included in this retrospective study. We compared a group of 33 eyes with ranibizumab treatment for diabetic macular edema to 36 eyes with nonproliferative diabetic retinopathy only. Nonmydriatic ultra-widefield scanning laser ophthalmoscopy (Optomap) images were obtained at a mean 4.76 ± 1.69 days prior to the first ranibizumab injection (baseline) and again 35.94 ± 2.44 days after the third consecutive injection in a 4-week interval. In untreated controls, images were obtained at baseline and 97.81 ± 3.16 days thereafter. Images were analyzed using the RetmarkerDR software (Critical Health SA, Coimbra, Portugal), and the turnover of MAs was documented and analyzed. Thereafter, MA turnover was correlated with central retinal thickness (CRT) as assessed by OCT.

RESULTS: At baseline, patients in the treatment group had 5.64 ± 0.75 MAs. One month after 3 ranibizumab injections, measured MAs decreased to 4.03 ± 0.66 . In the untreated control group, the initial number of 3.36 ± 0.6 MAs remained almost unchanged over 3-4 months (2.89 ± 0.57 MAs). Dynamic analysis showed that after ranibizumab treatment 3.06 ± 0.5 new MAs appeared, while 5.09 ± 0.79 disappeared. In the control group, 2.11 ± 0.4 new MAs appeared and 2.61 ± 0.48 disappeared. MA turnover was significantly higher with ranibizumab compared to the control group (8.15 ± 1.14 vs. 4.72 ± 0.81 , $p < 0.001$). Consistently, CRT decreased from 444 to 330 μm in the ranibizumab group, while there was no change in the control group (291 vs. 288 μm).

CONCLUSION: The treatment of macular edema using ranibizumab does not only reduce macular thickness, but also has an impact on the turnover of MAs in diabetic retinopathy. RetmarkerDR analysis showed that more pre-existent MAs disappeared than new MAs developed, and the absolute number of MAs also decreased.

Hémorragie en tache



AMIR

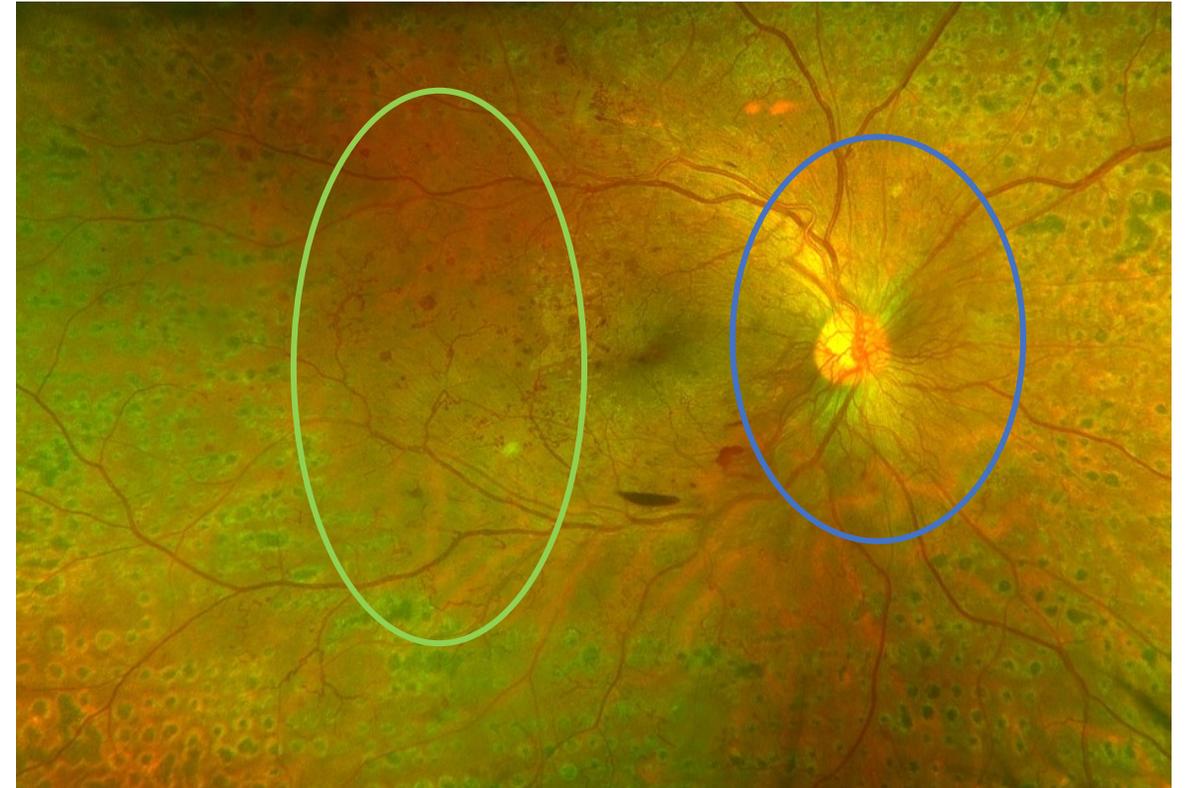


Néovaisseau pré-rétinien et pré-papillaire

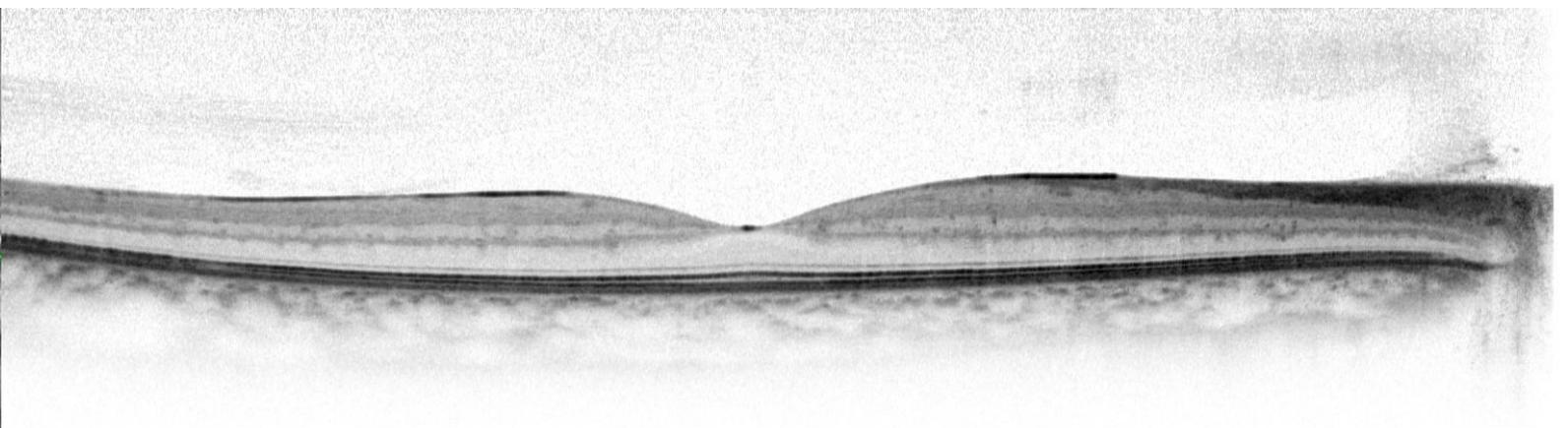
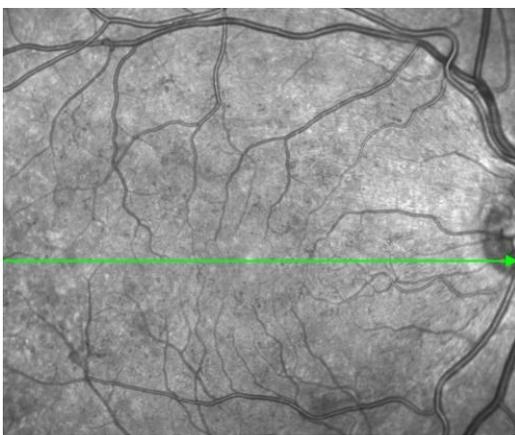


RD Floride

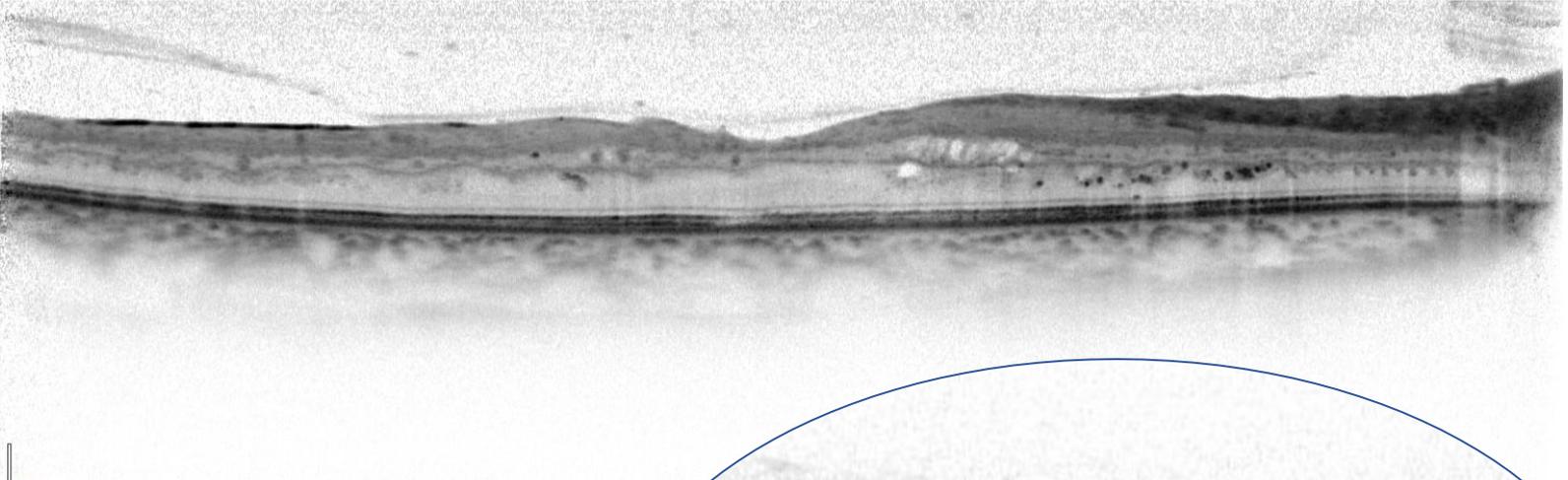
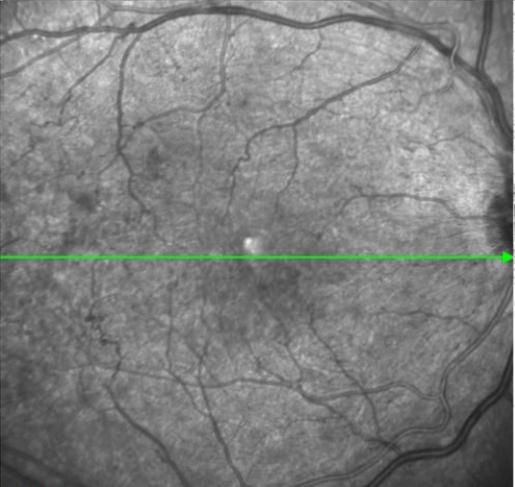
Progression fulgurante de l'ischémie en mois de 6 mois



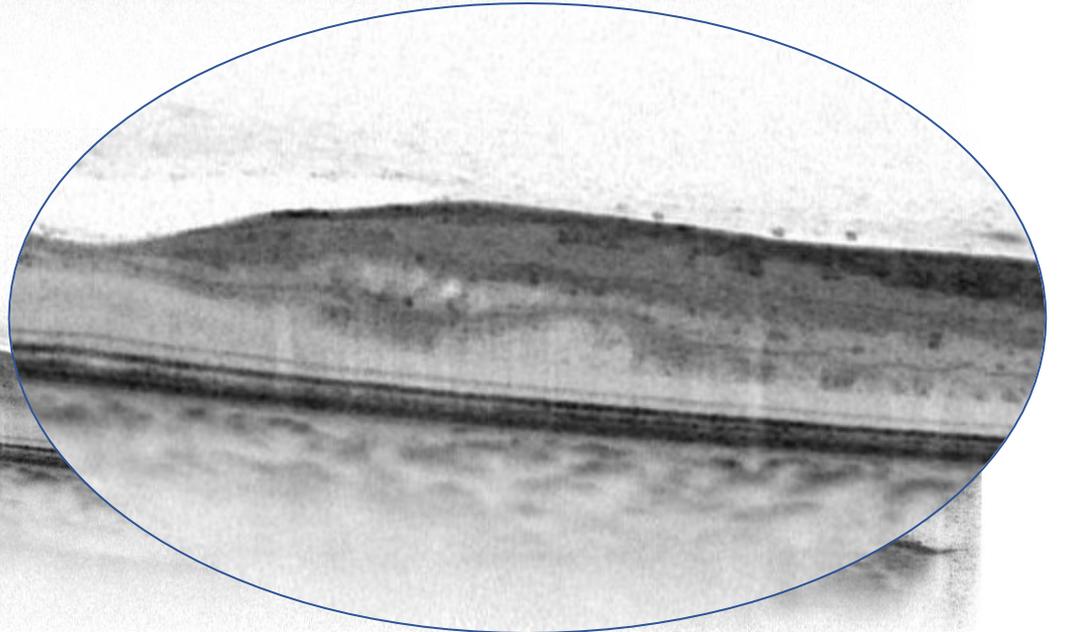
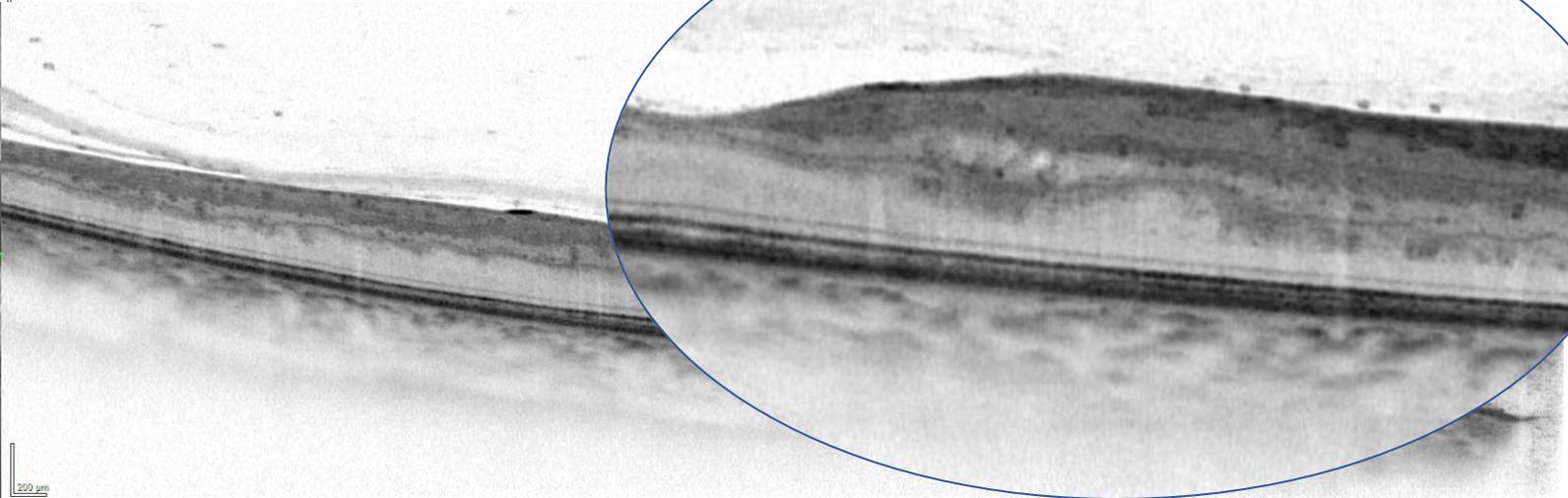
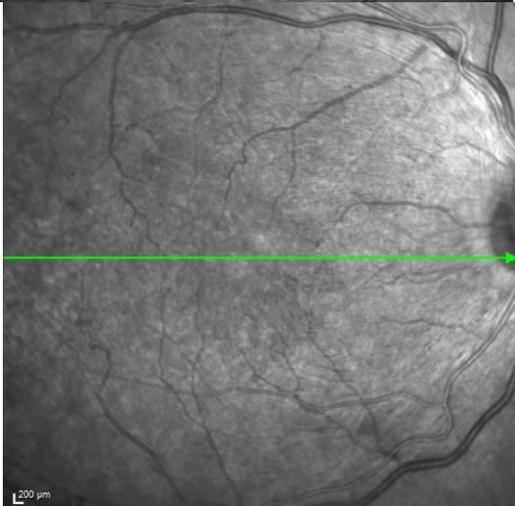
M0



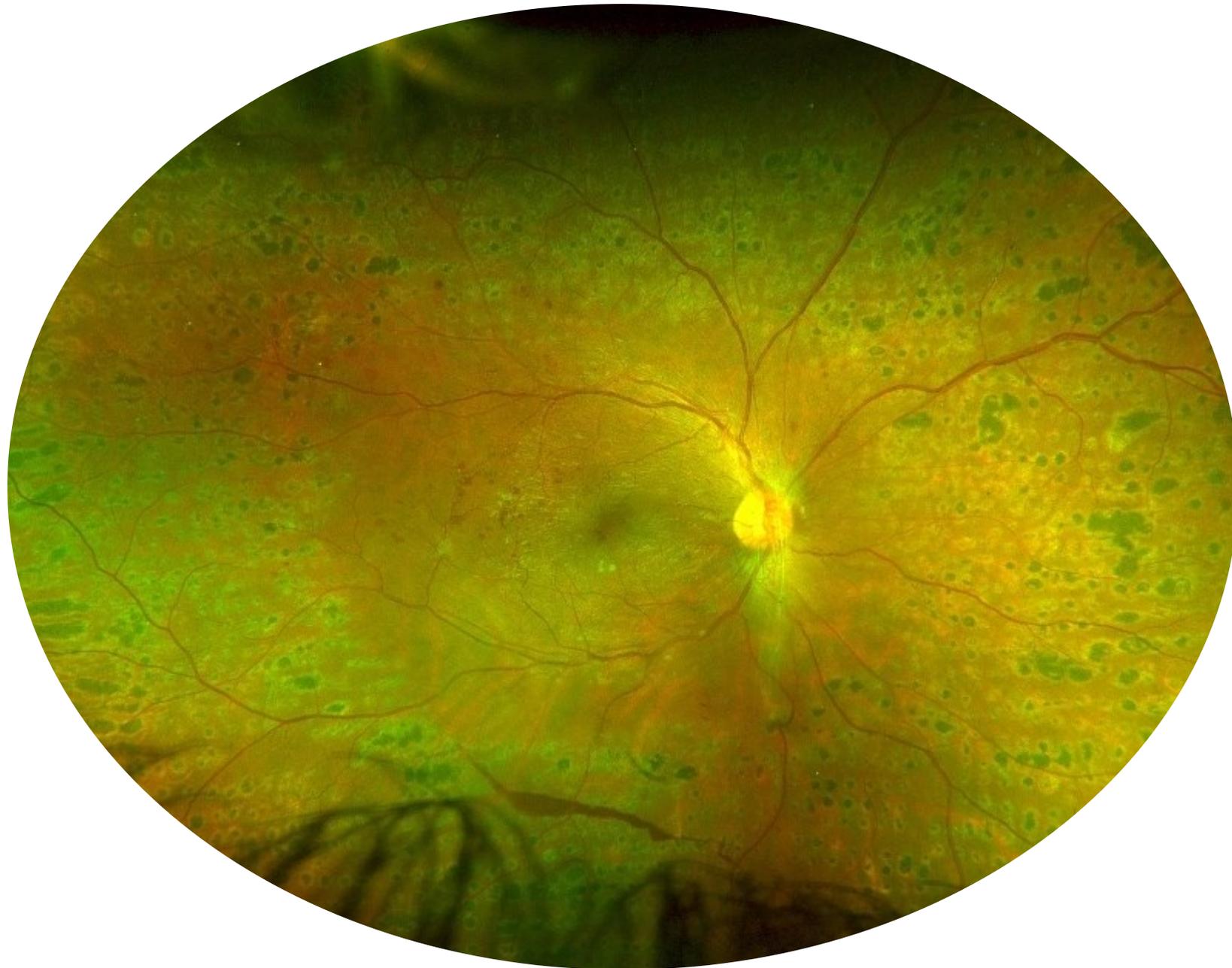
M12



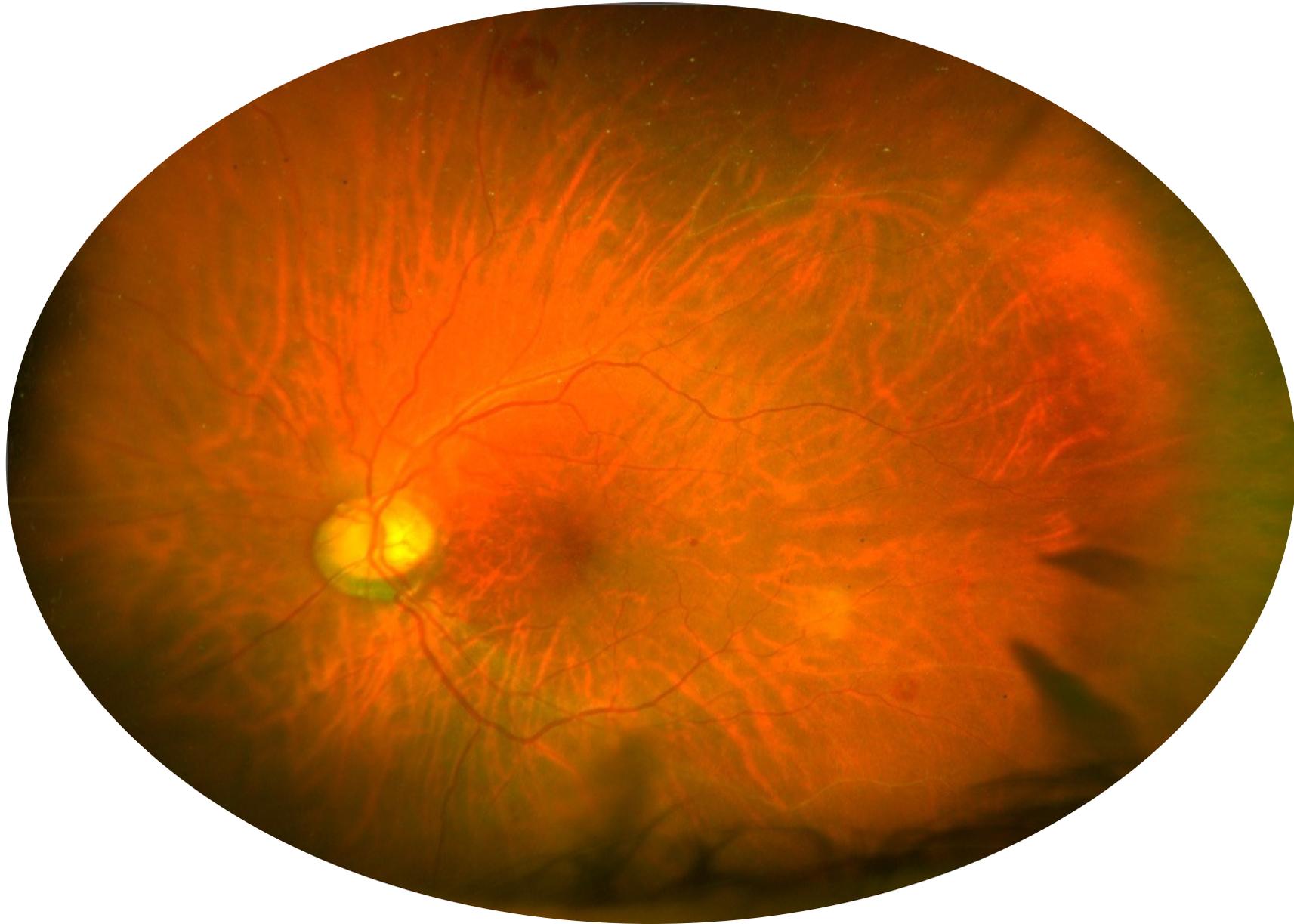
M18

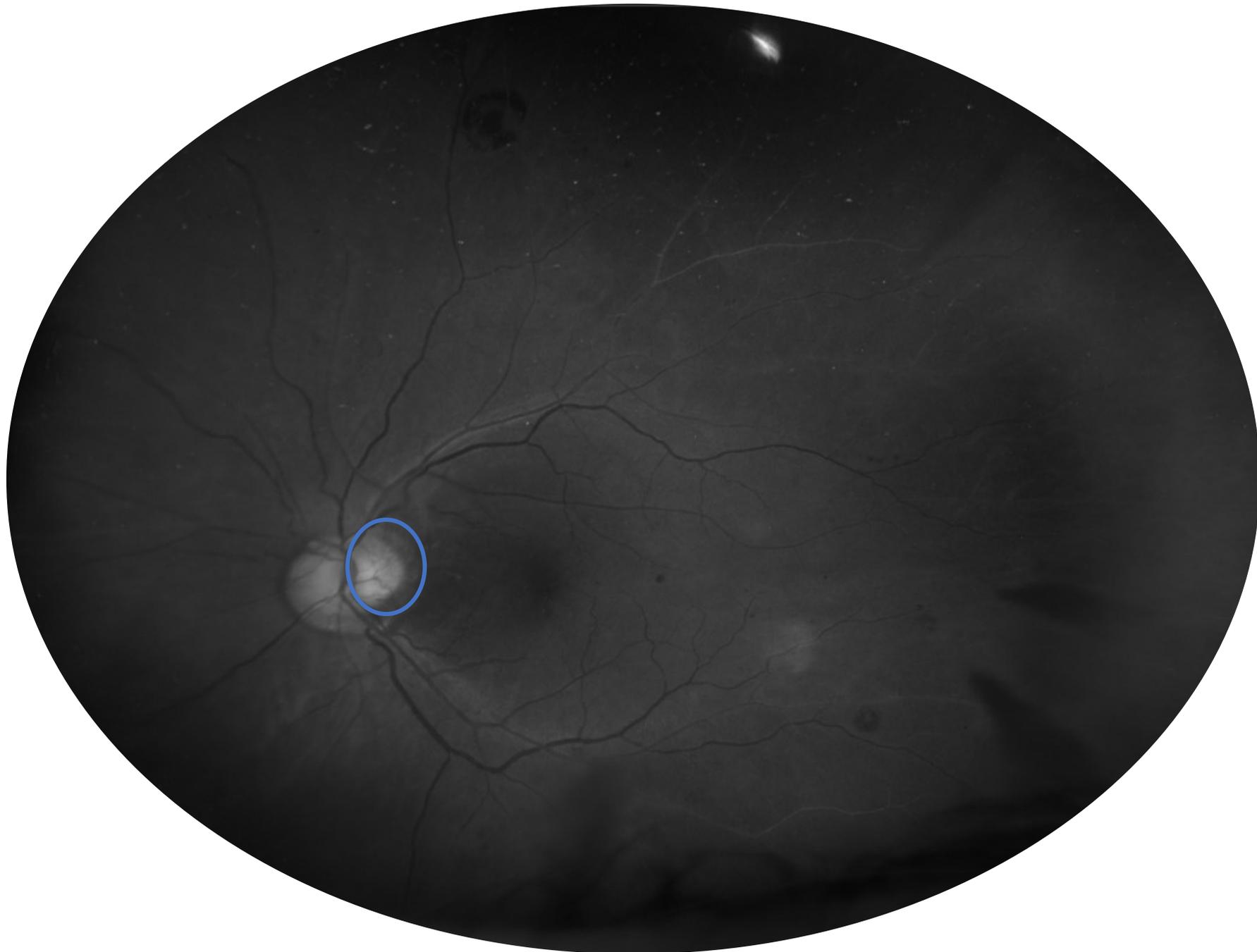


1 an plus tard



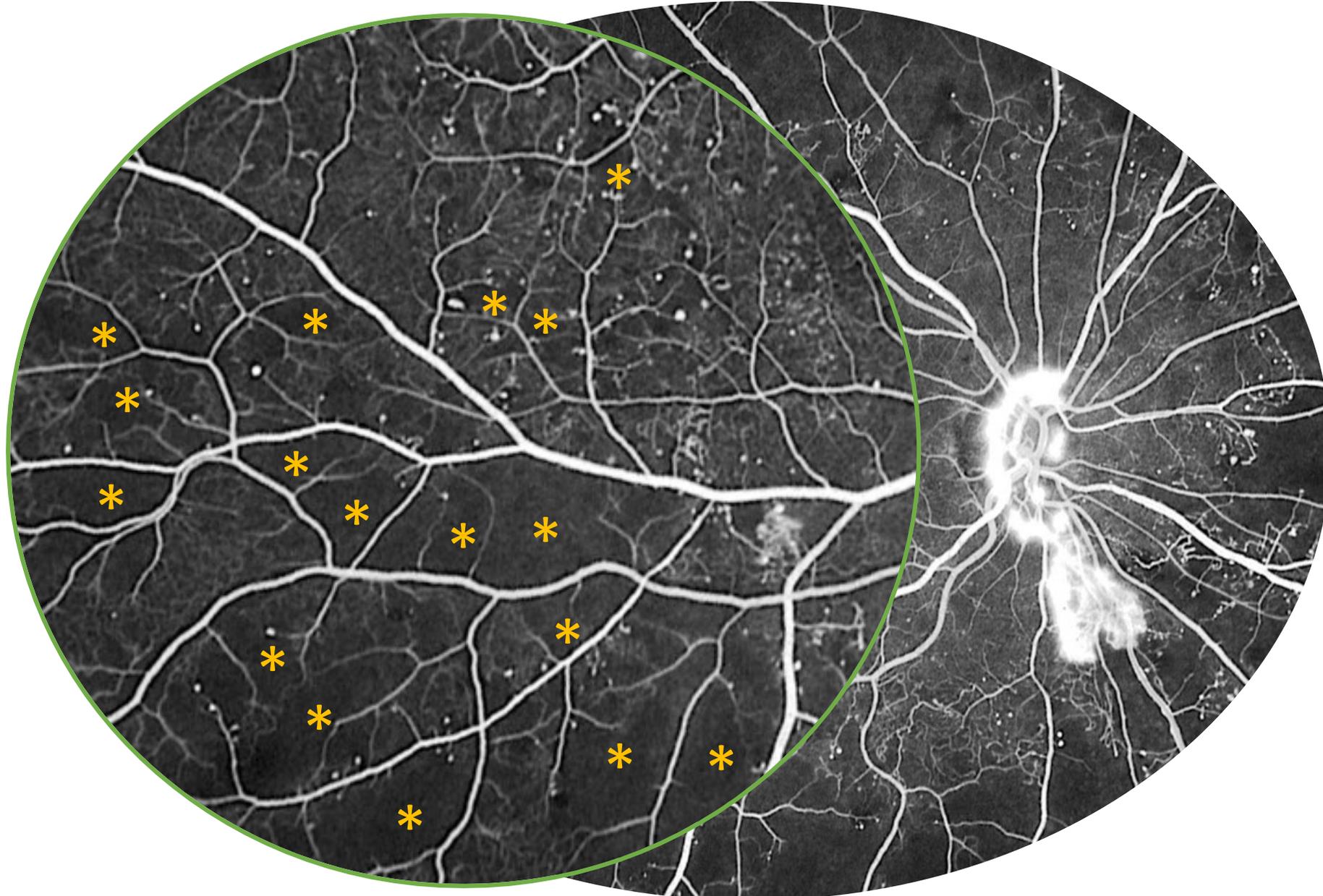
« featureless » diabetic retinopathy



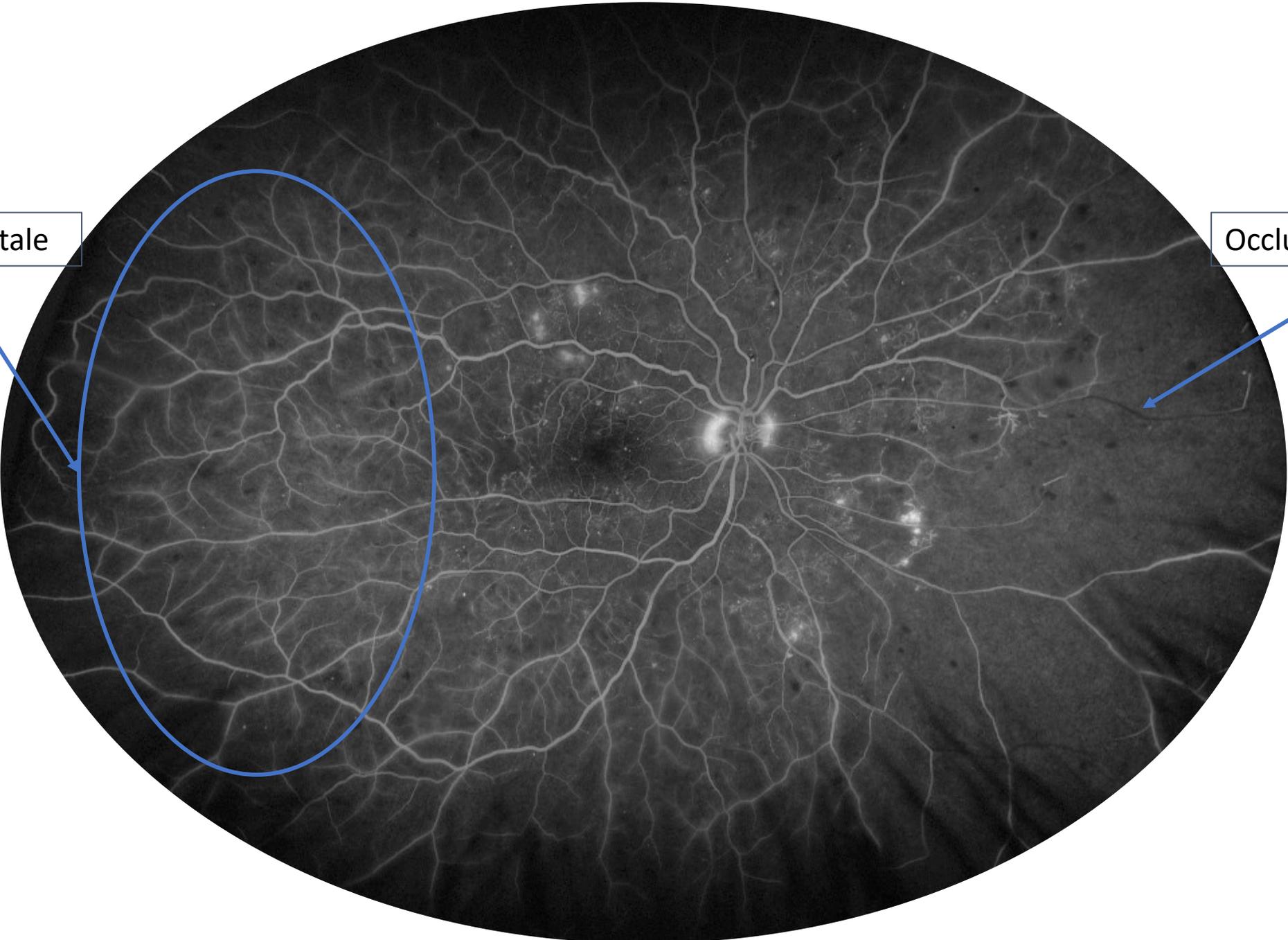




Angiographie à la fluorescéine

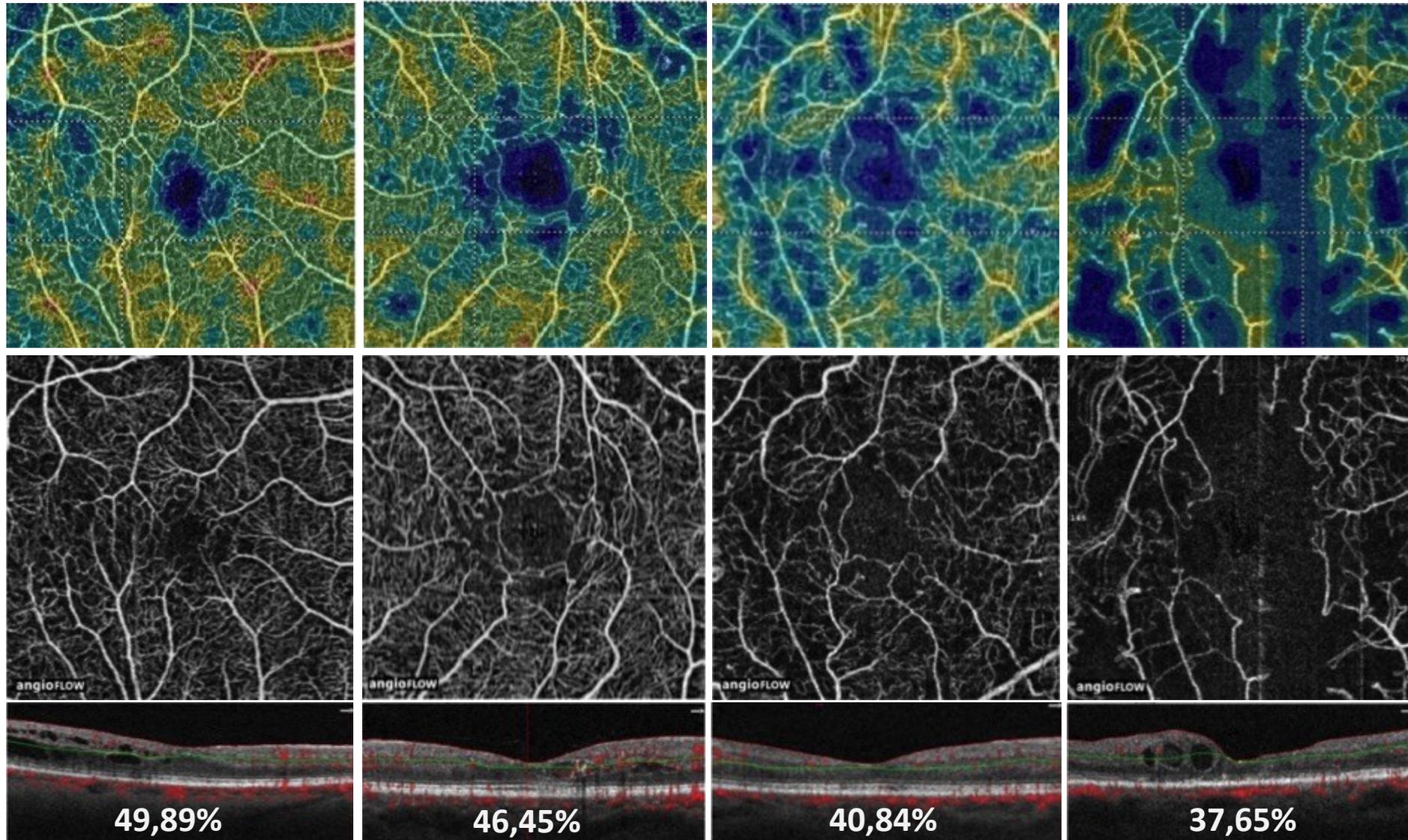


Diffusion pariétale



Occlusion vasculaire

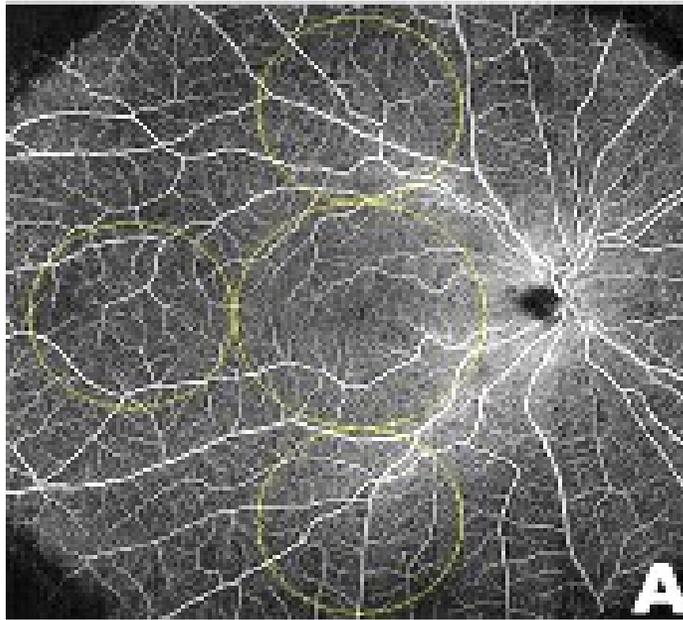
Raréfaction capillaire visible en OCTA



Les indices de perfusion de la macula en OCTA sont-ils suffisants pour évaluer la sévérité de la RD ?

Widefield optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy

Rodolfo Mastropasqua^{1,2} · Rossella D'Aloisio³ · Luca Di Antonio³ · Emanuele Erroi³ · Enrico Borrelli⁴ · Federica Evangelista³ · Giada D'Onofrio³ · Marta Di Nicola⁵ · Giuseppe Di Martino⁶ · Lisa Toto³



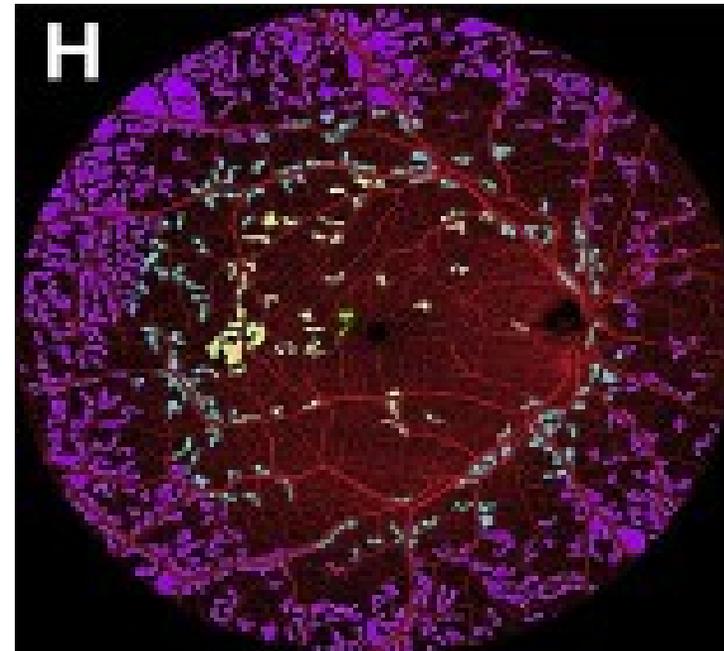
Study with 50° WF OCTA

Good correlation between central and peripheral retina in predicting disease worsening from early to advanced stages

Acta Diabetol. 2019;56(12):1293-1303.

Ultra-Widefield Protocol Enhances Automated Classification of Diabetic Retinopathy Severity with OCT Angiography

FuPeng Wang, PhD,^{1,2,*} Steven S. Saraf, MD,^{3,*} Qinqin Zhang, PhD,¹ Ruikang K. Wang, PhD,^{1,3} Kasra A. Rezaei, MD³



Study with 100° WF OCTA

"The most peripheral sector of the wide-field OCTA showed higher non-perfusion than central sectors"

"Non-perfusion measured in the peripheral field performed best in grading DR severity compared with the more central field"

Ophthalmology Retina. 2020;4(4):415-424.

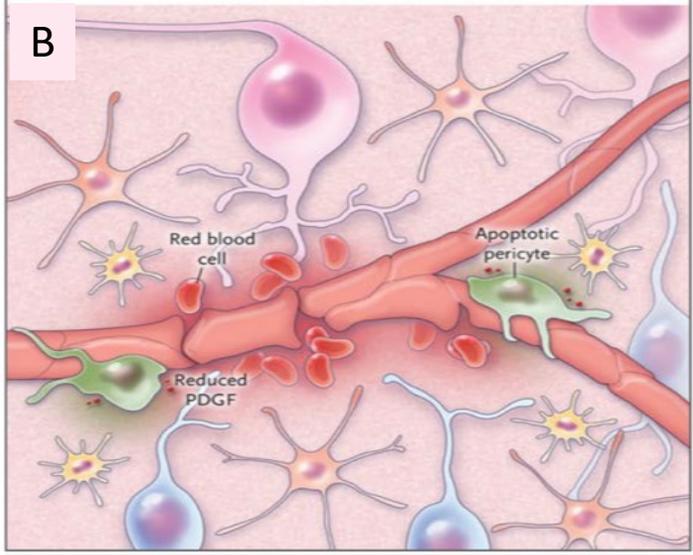
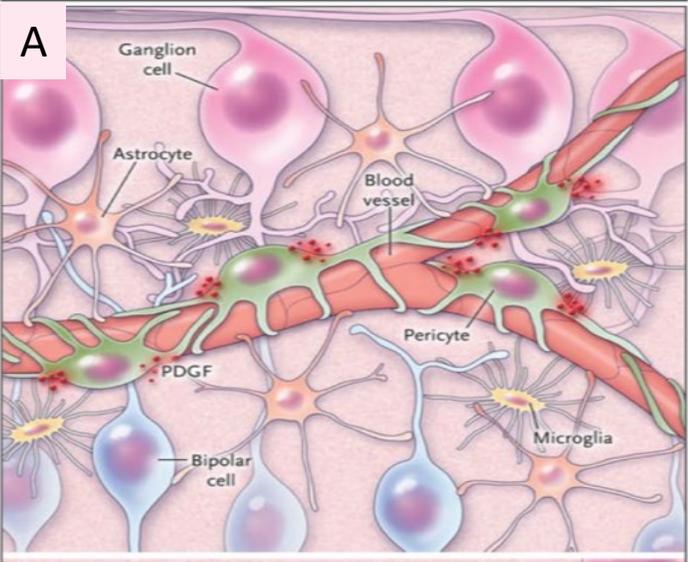
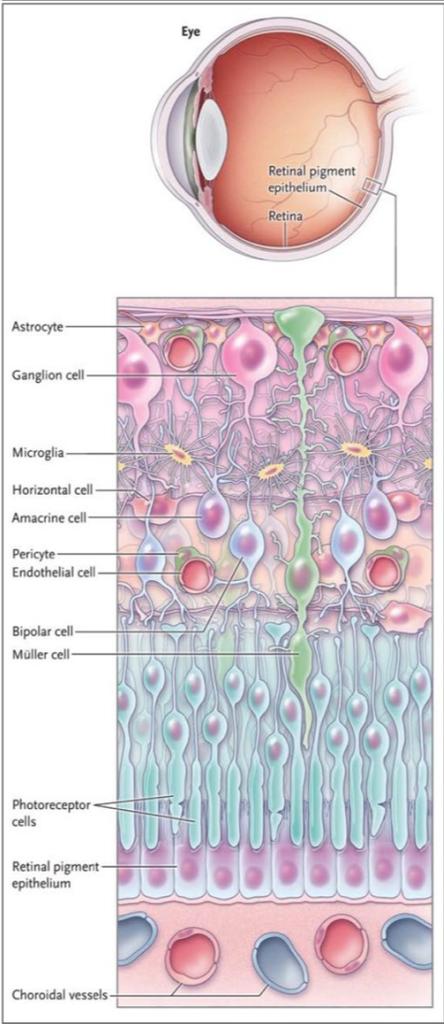
Outils d'évaluation de l'ischémie

- **Rétinophotographie couleur** : nombre et turn-over des microA, hémorragie en tache, AMIR et NV
- **Angiographie à la fluorescéine**: territoires non perfusés, occlusions vasculaires, diffusion pariétale et NV
- **OCTA**: visualisation directe de la perte capillaire, utile sous anti-VEGF

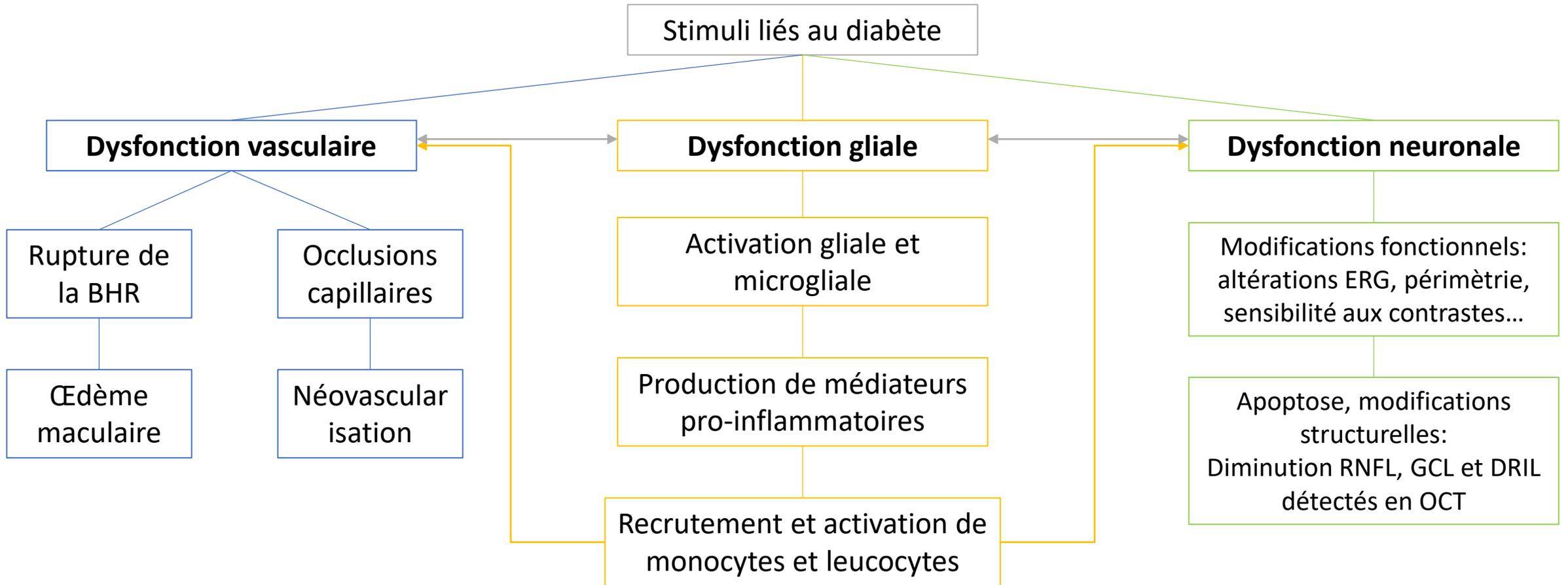


Atteinte neuro-gliale

2. Lésions neuronales



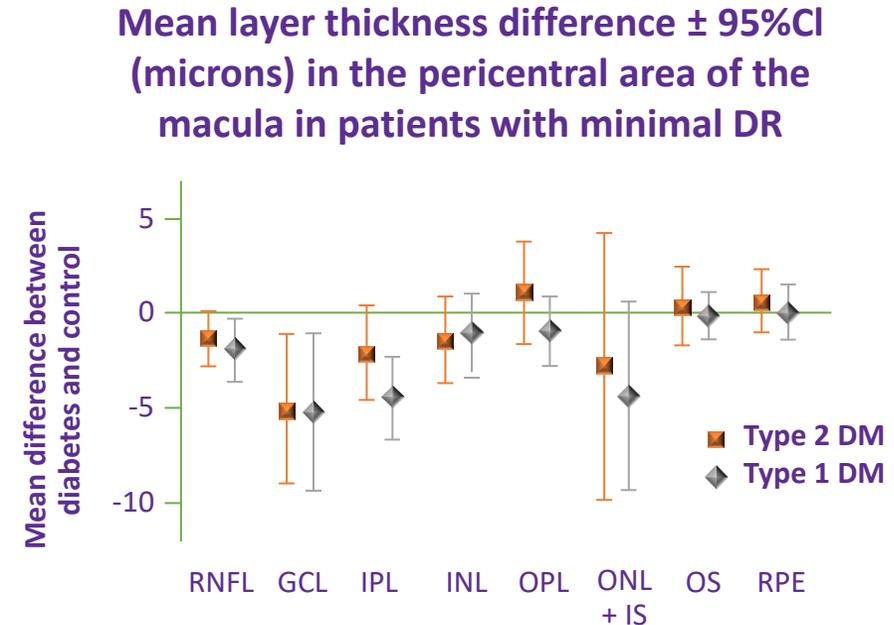
Physiopathologie complexe



Atteinte neurosensorielle primitive?

- Dégénérescence neurogliale précédant les signes de rétinopathie au FO

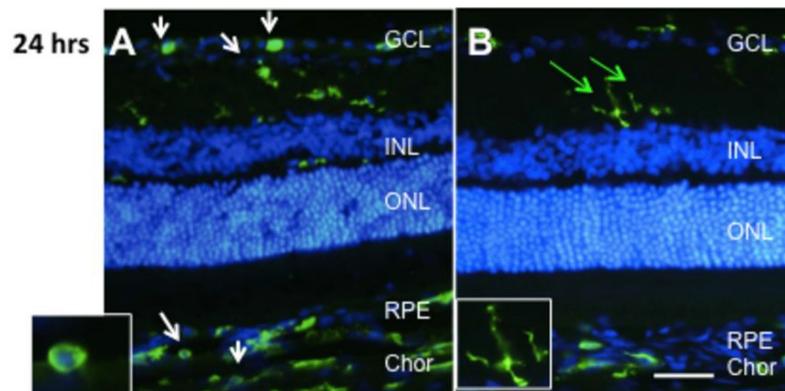
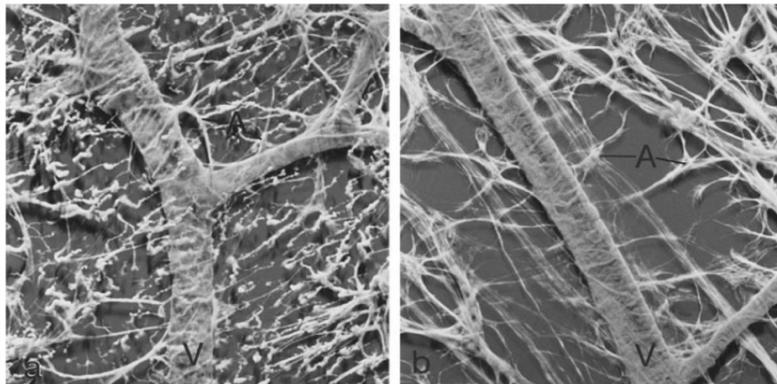
- Ganglion cells degeneration;
In the *pericentral* area of the macula, RNFL, GCL, and IPL are *thinner* compared to controls¹
- Glial cells loss (microglial, Müller cells, astrocytes)²



- | Altération précoce de la vision des couleurs (Daley 1987, Roy 1986)
- | Diminution de la sensibilité aux contrastes (Sokol 1985, Hirsh 1987)
- | Altération des potentiels oscillatoires de l'ERG (Coupland 1987, Parisi 2001)

Inflammation et rétinopathie diabétique

3. Inflammation

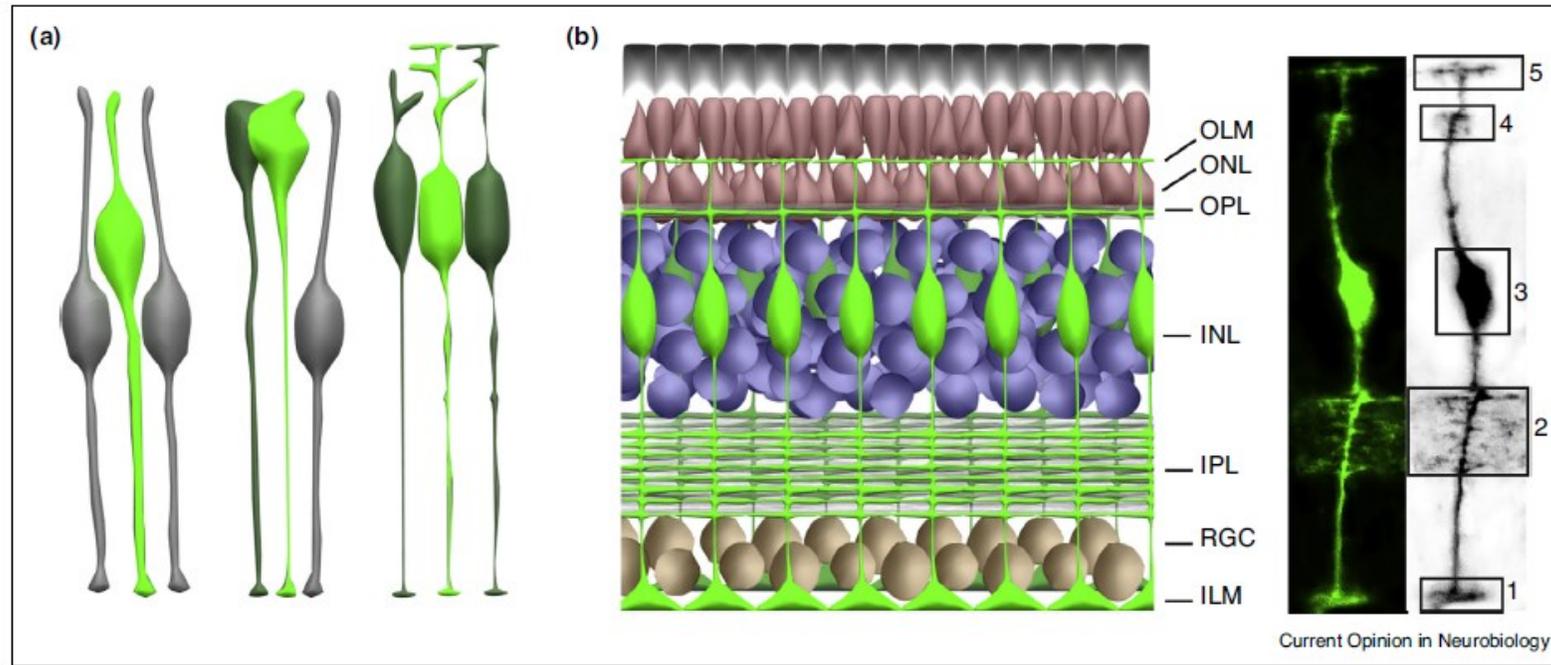


Rungger-Brandle et al., IOVS 2000

Factors	Diabetic Retinopathy Stage				References
	Diabetics without DR	NPDR	PDR	DME	
AQP4	↑	↑	not known	not known	[47]
GFAP	↑	↑	not known	not known	[47]
VEGF	↑ serum ↔ vitreous	↑	↑	↑	[68-70]
IFN- γ	↑	↑	↑	↑	[49,52,71,72]
IL-1 α	↑	↑	↑	↑	[49,69]
IL-3	↑ vitreous ↓ serum	↓ vitreous & serum	↓ serum	↑ aqueous no change vitreous	[49,73-75]
s-IL2R	↑	↑	↑	not known	[56,73]
MCP-2	↑	↑	not known	not known	[49]
ICAM-1	↑ serum	↑ serum	↑	↑	[68,70,71]
IL-1 β	no	↑	↑	↑	[52,76]
IL-6	no	↑	↑	↑	[52,69,70,77]
IL-8	no	↑↑	↑	↑	[51,69,77,78]
IL-2	no	↑	↑	not known	[52,79]
IL-4	no	↑	↑	not known	[52,80]
IL-5	no	↑	↑	not known	[52]
MCP-1	no	↑	↑	↑	[49,77]
TNF- α	no	↑↑	↑	↑	[51,52,70]
sTNF-R	no	↑	↑	not known	[49]
RANTES	no	↑	↑	↑	[49,81]
IP-10	no	↑	↑	↑	[49,77,82]
GM-CSF	no	↑	↑	not known	[49,69]
PEDF	↔ vitreous	↔ serum	↑ active PDR ↓ inactive PDR	↓ vitreous	[12,83-86]
IGF-1	no	conflicting results	↑	not known	[87-89]
PlGF	no	no	↑	↑	[90]
IL-10	no	no	↑	↑	[52,69,76]
Complement factors	no	no	↑	↑	[17,63]
bFGF	not known	not known	conflicting results	conflicting results	[89,91]
CD40	no	↑	↑	not known	[92]
HIF-1 α	not known	↑	↑	not known	[93,94]

Cellules de Müller

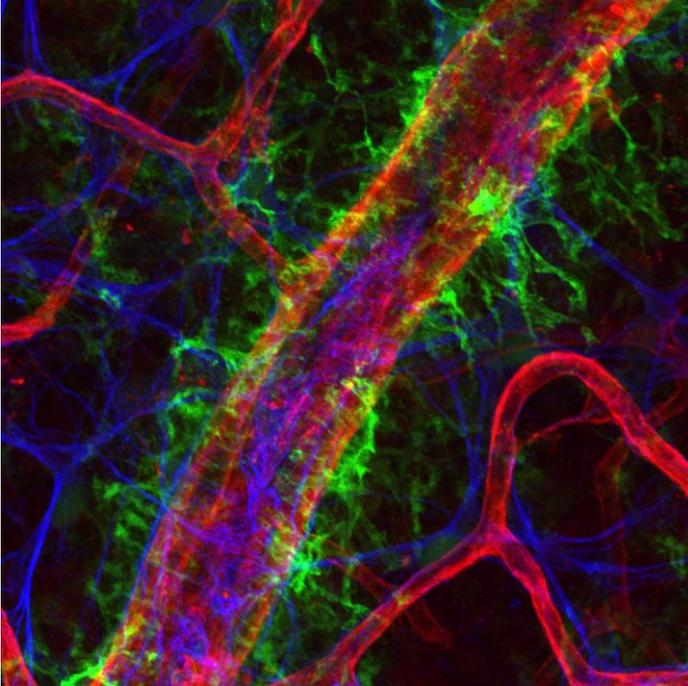
1. Maintien de l'homéostasie rétinienne



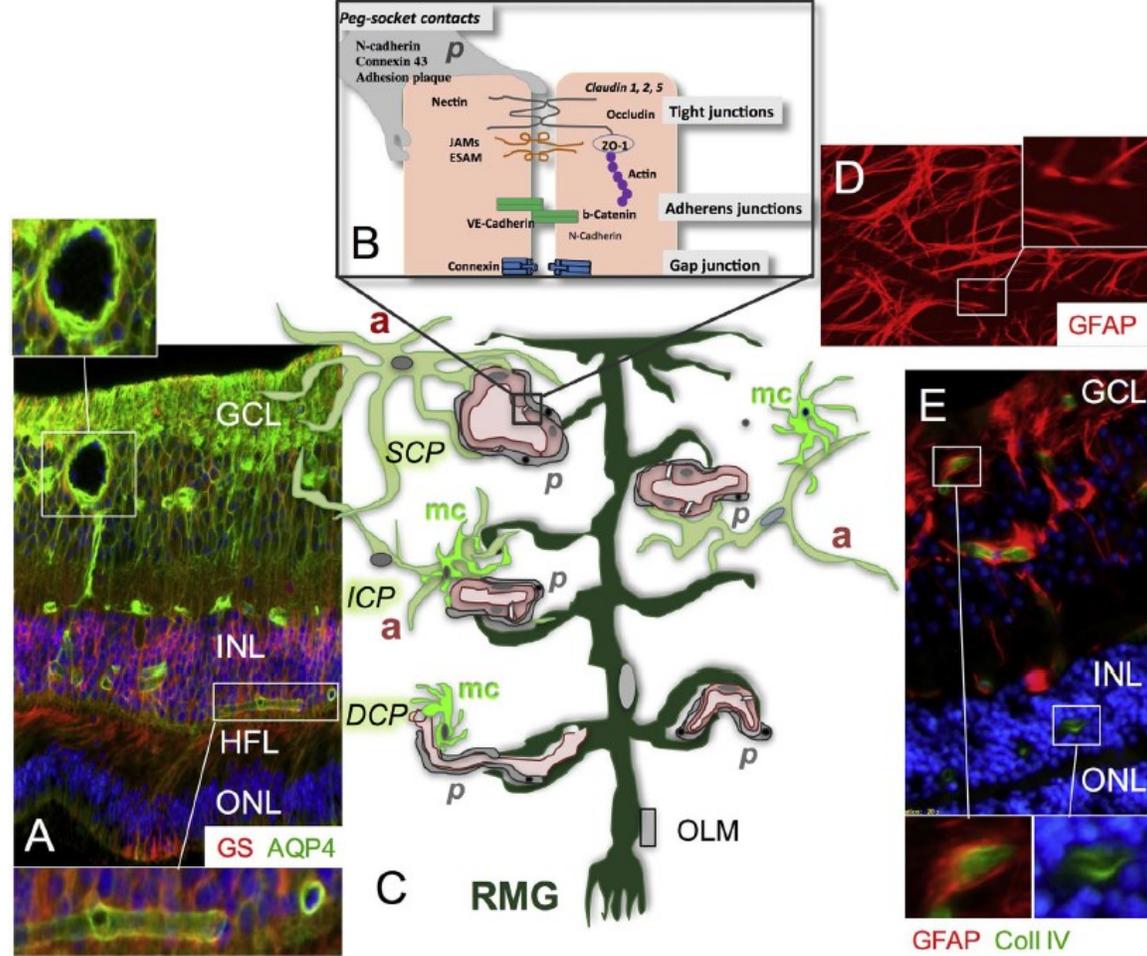
Cellules de Müller

2. Maintien de la BHR

ASTROCYTES, MÜLLER GLIAL CELLS & VESSELS

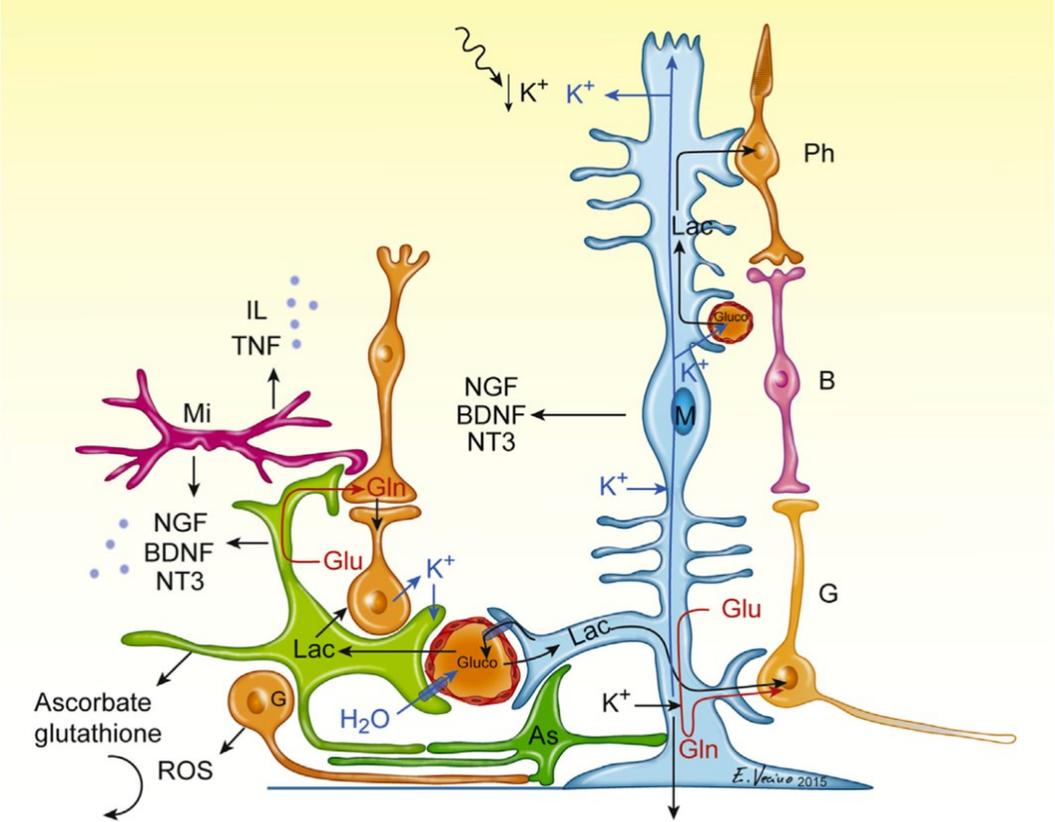


Muller cells are wrapped around vessels ¹



Cellules de Müller

3. Métabolisme neuronal



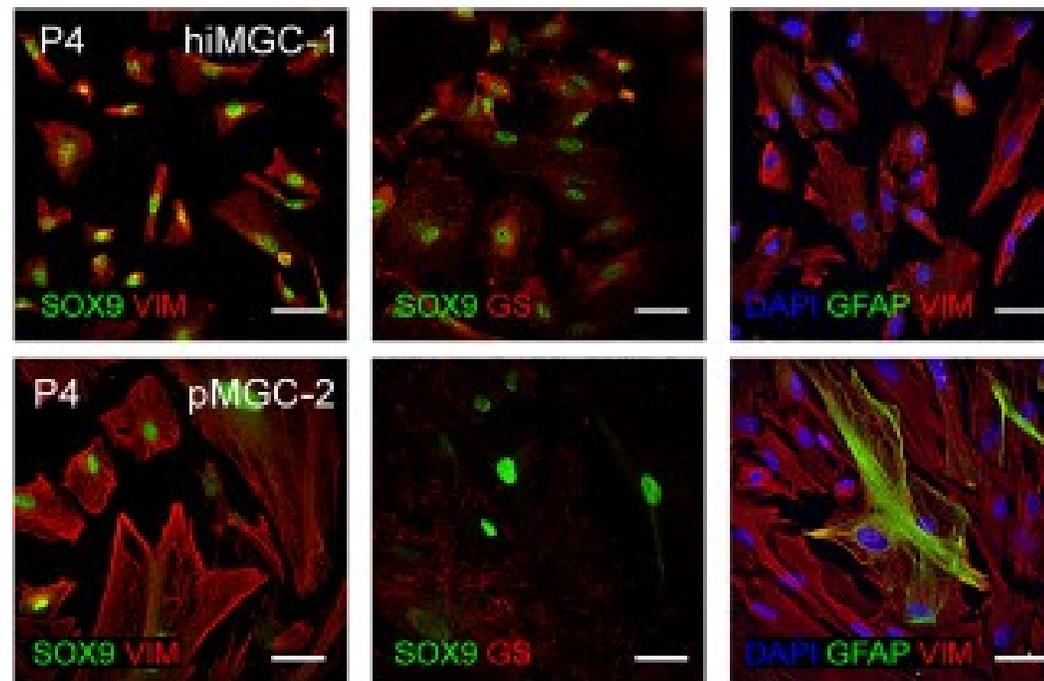
RESEARCH ARTICLE

Reproducing diabetic retinopathy features using newly developed human induced-pluripotent stem cell-derived retinal Müller glial cells

Aude Couturier^{1,2}  | Guillaume Blot¹  | Lucile Vignaud¹ | Céline Nanteau¹ |
Amélie Slembrouck-Brec¹ | Valérie Fradot¹ | Niyazi Acar³  |
José-Alain Sahel^{1,4,5} | Ramin Tadayoni^{1,2} | Gilles Thuret⁶ | Florian Sennlaub¹  |
Jerome E Roger⁷ | Olivier Goureau¹  | Xavier Guillonneau¹  | Sacha Reichman¹ 

¹Institut de la Vision, Sorbonne Université, INSERM, CNRS, Paris, France

²Department of Ophthalmology, Hôpital Lariboisière, AP-HP, Université de Paris, Paris, France

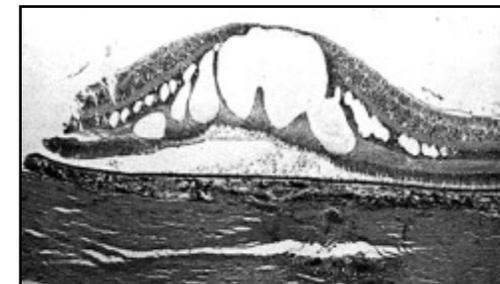
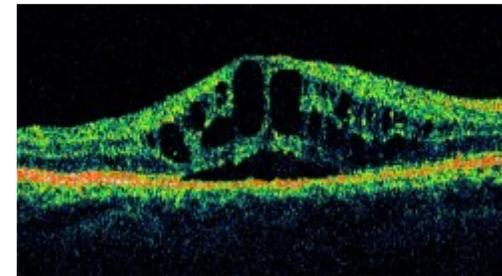
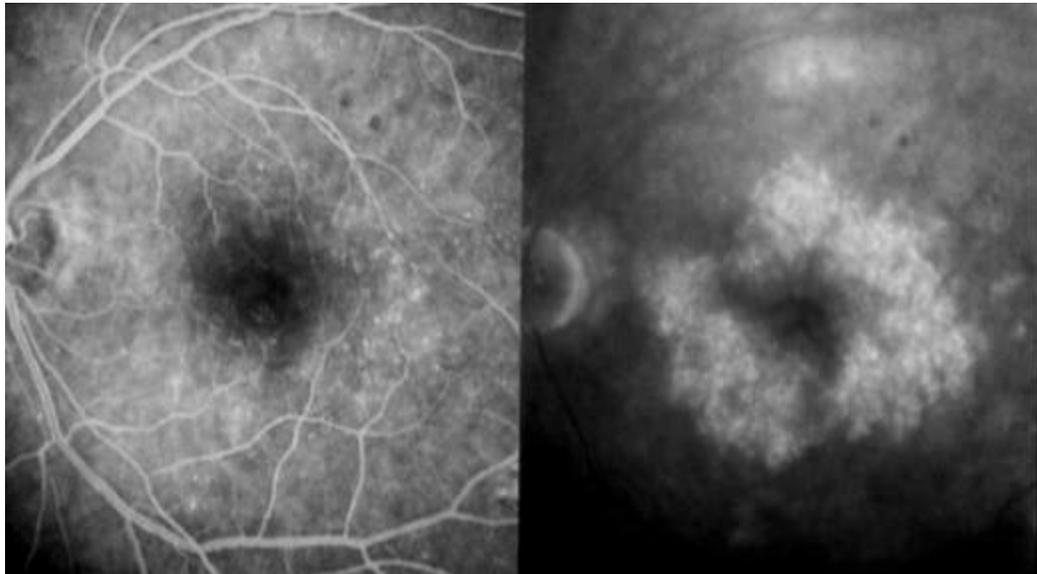


Principaux facteurs de risque de la RD

- Type du diabète
- **La durée du diabète**
- **Mauvais contrôle glycémique**
- **Mauvais contrôle tensionnel**
- Dyslipidémie
- Origine ethnique (plus forte prévalence parmi les Afro Américains, plus faible chez les Asiatiques)
- **Grossesse**
- **Puberté**
- **Chirurgie de la cataracte**
- **Rééquilibration glycémique rapide**
- PRECARITE

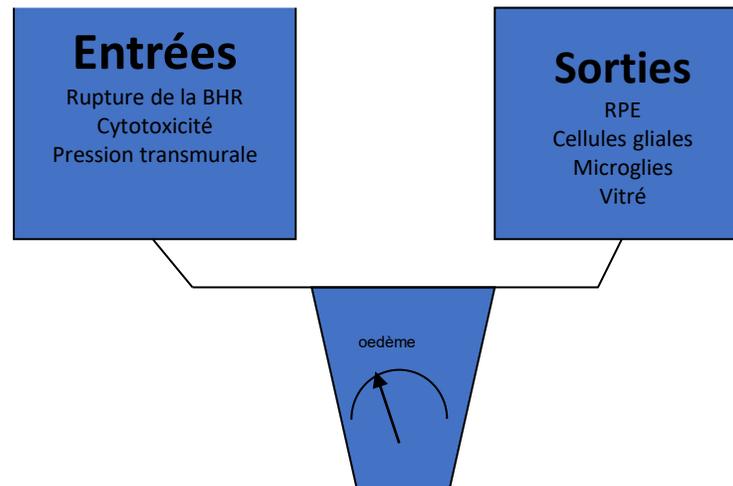
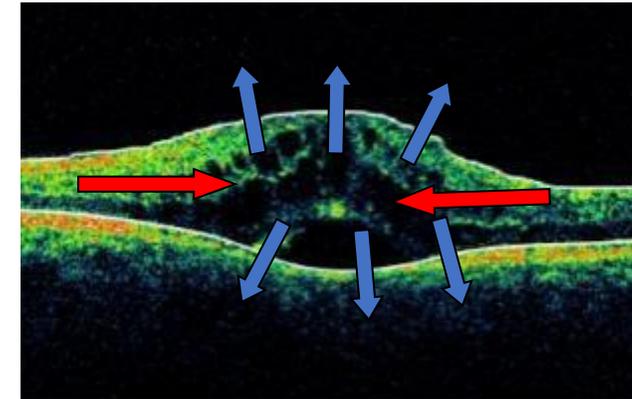
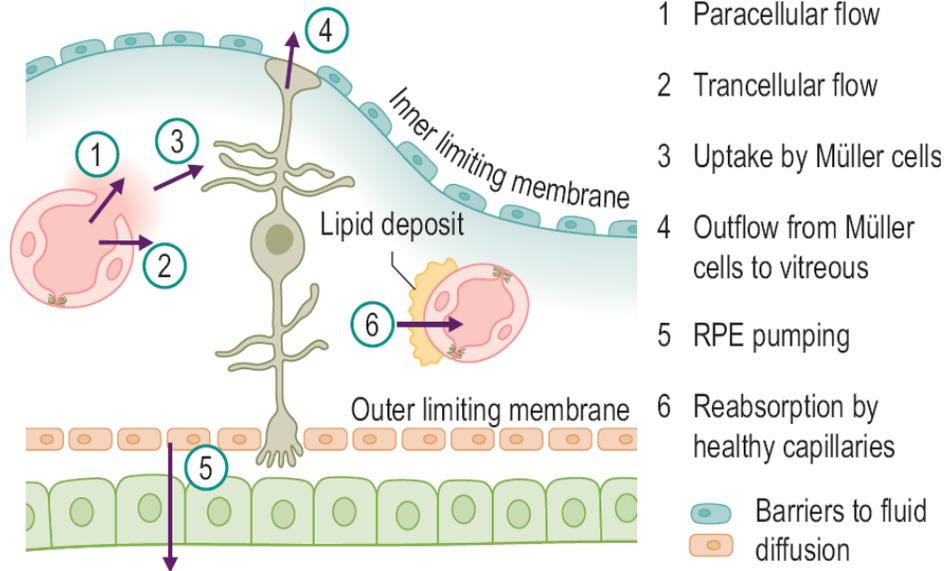
Physiopathologie de l'OMD

Accumulation de liquide, principalement dans le secteur extracellulaire de la rétine maculaire entraînant son épaissement



- La rétine:

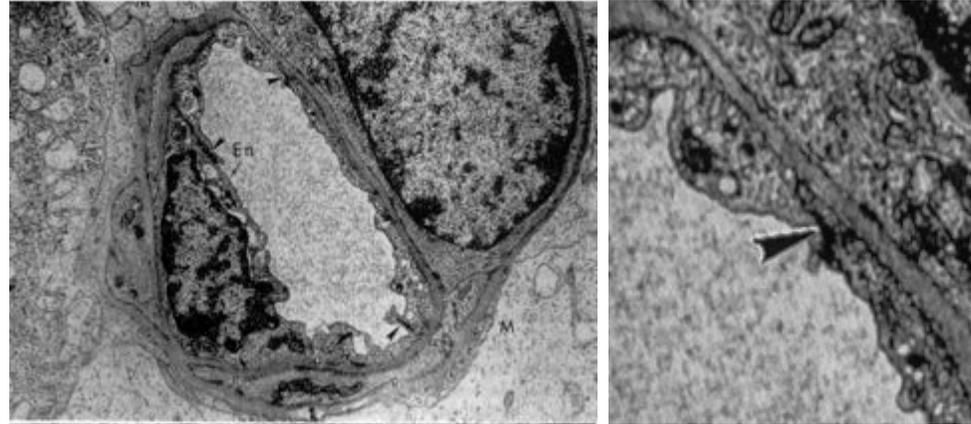
- Contrôle ses entrées (barrière hémato rétinienne)
- Pompe activement son milieu extracellulaire



La Barrière Hémato Rétinienne

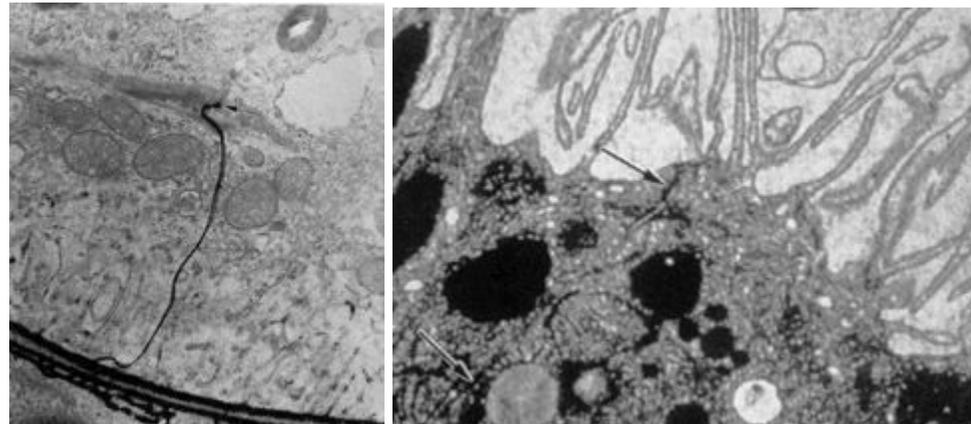
BHR interne

Cellules endothéliales



BHR externe

Cellules de l'épithélium pigmentaire

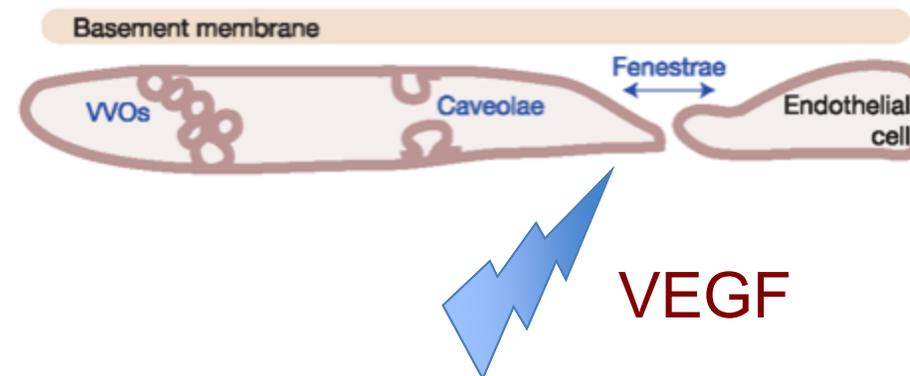
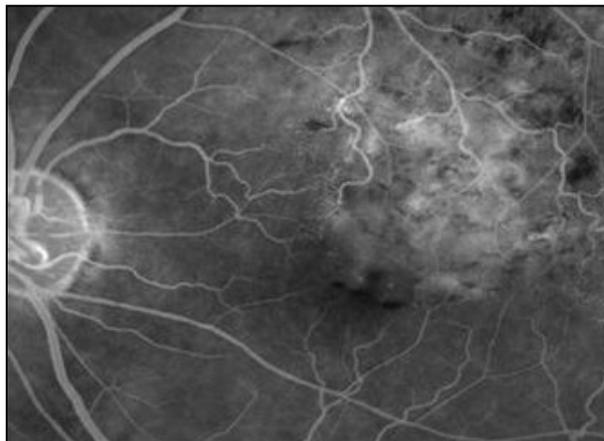


La BHR permet un contrôle:

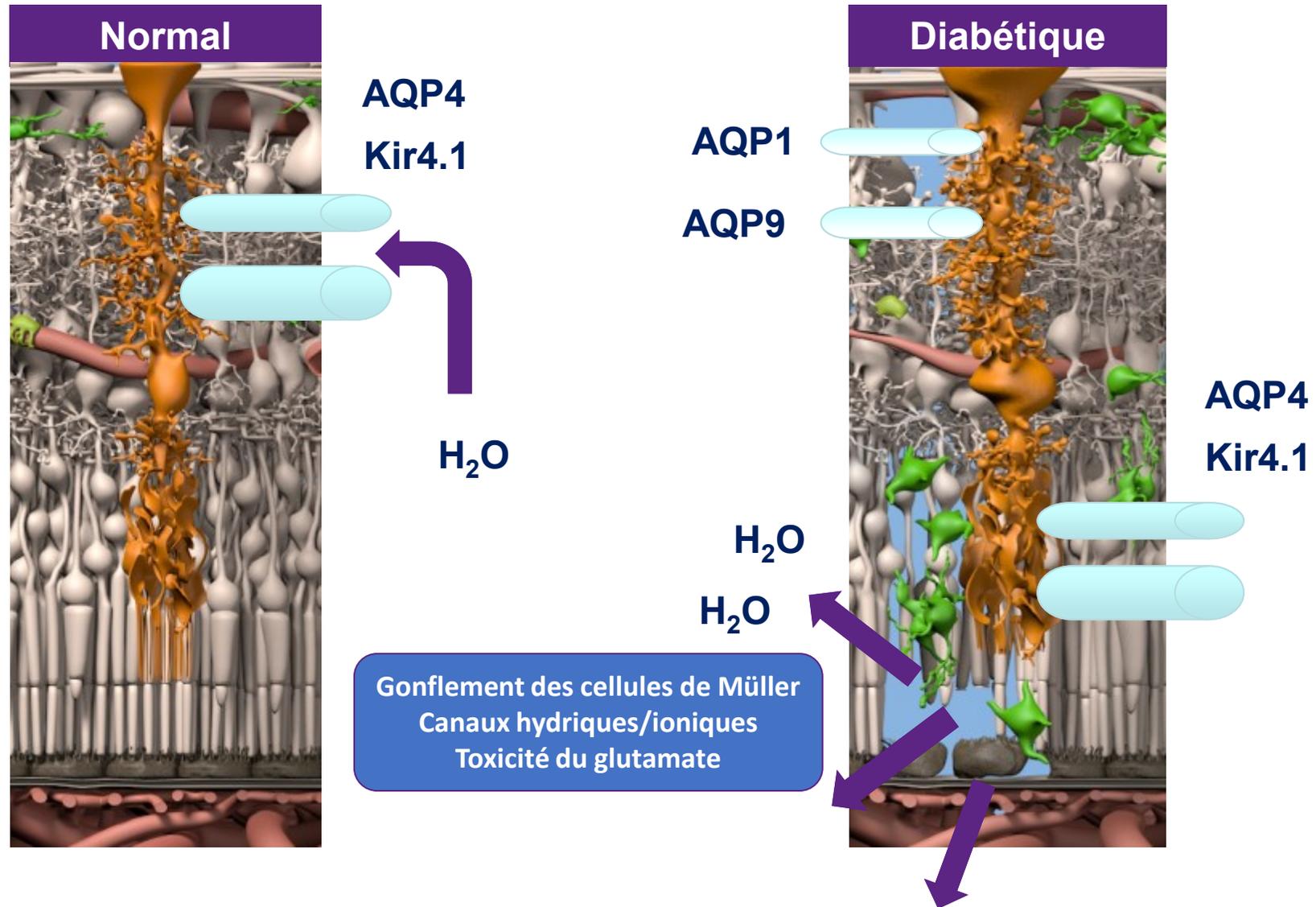
- de l'apport de métabolites aux cellules rétinienne
- du milieu extrasynaptique

Mécanismes de rupture de la BHR interne

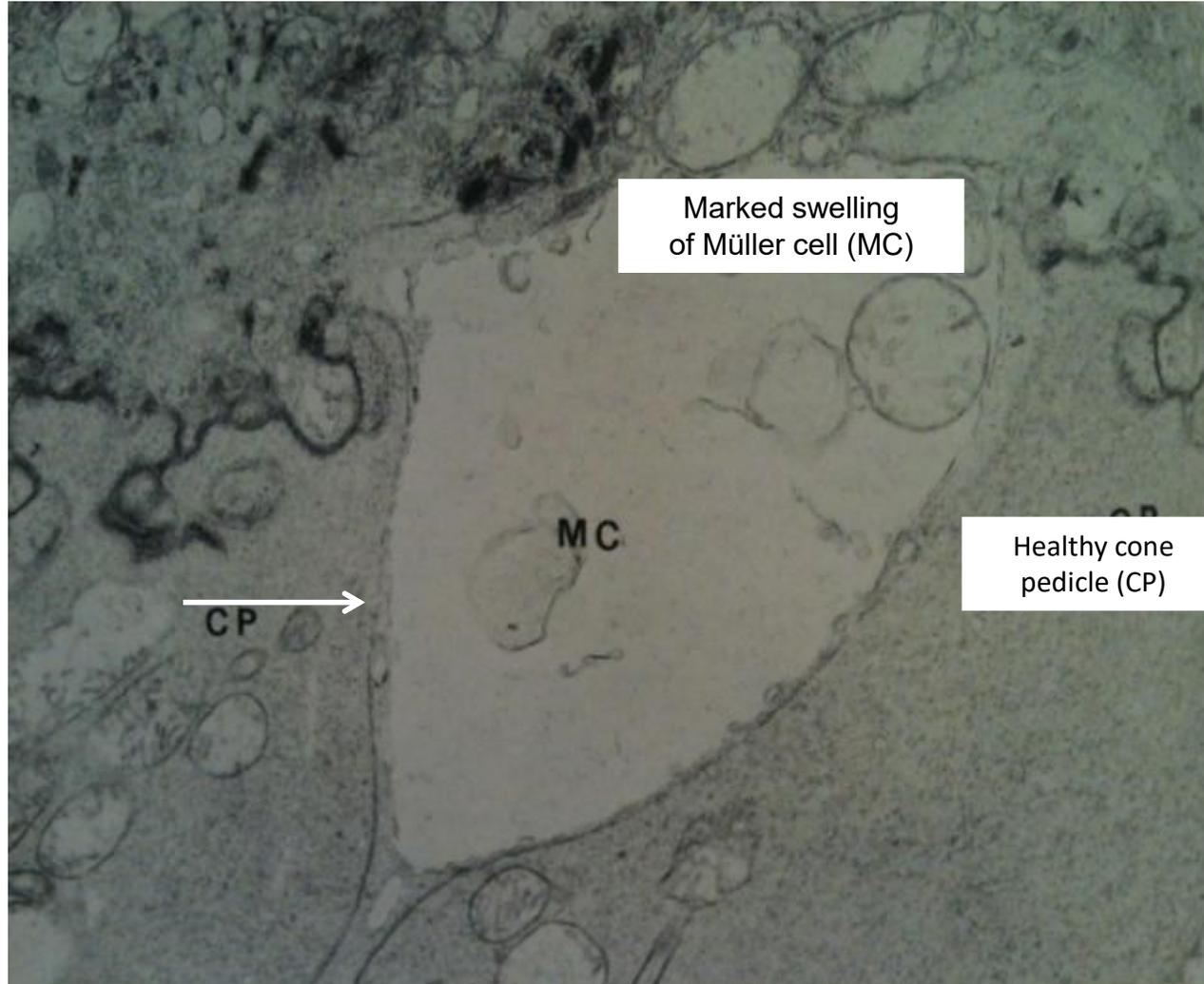
- | ➤ flux intracellulaire
 - | Apparition de vésicules intracellulaires
- | ➤ flux paracellulaire
 - | Par altération des jonctions serrées
 - | Modification des protéines des systèmes de jonction
 - | Au cours du diabète expérimental, diminution de la quantité d'occludine, et modification de l'architecture des protéines des « tight junctions » (*Antonetti et al, 1999, Barber et al, 2000*)
 - | Par mort des cellules endothéliales



Altération des mécanismes de drainage : rôle des cellules gliales de Müller

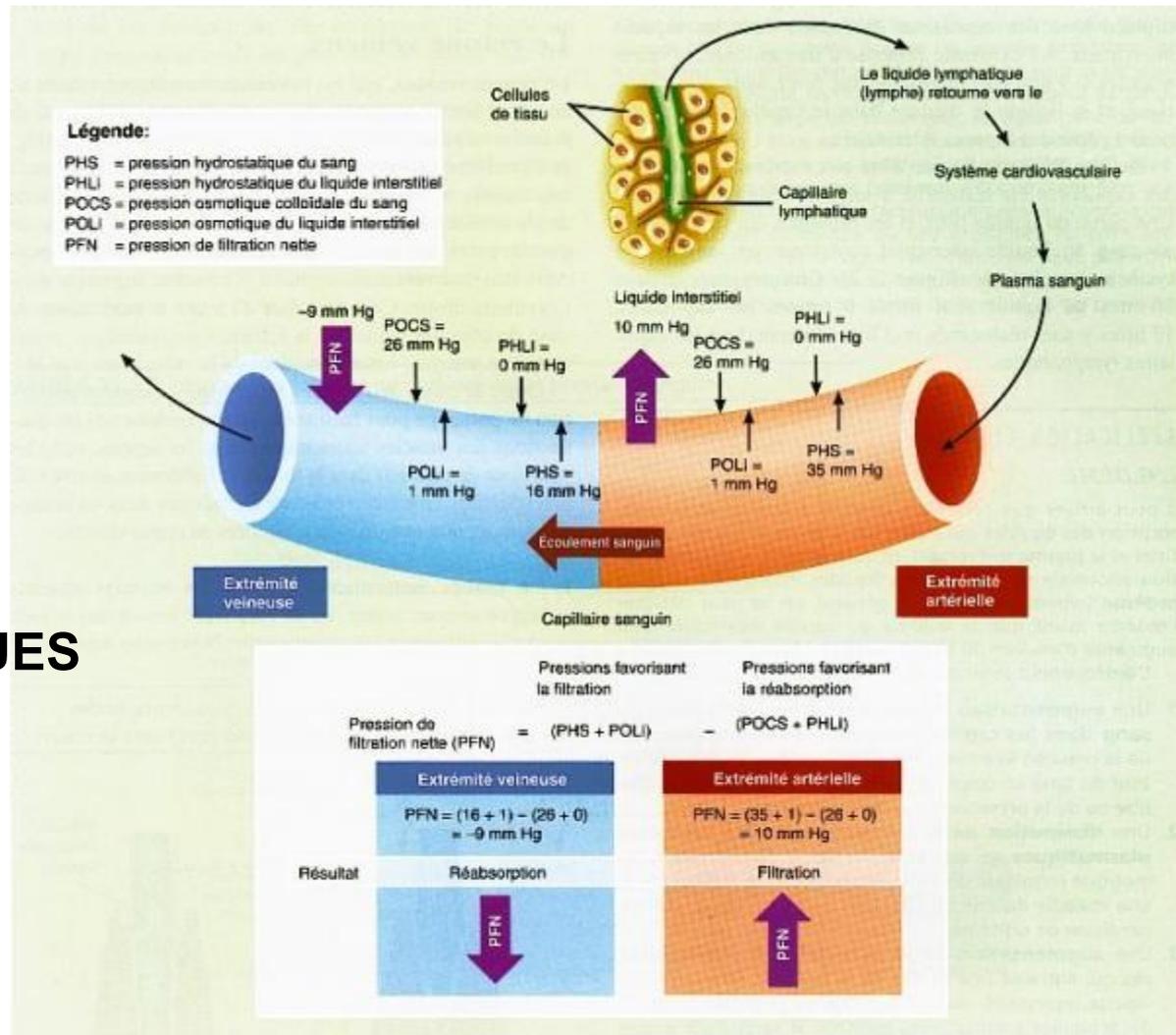


Retinal swelling starts *inside* glial Müller cells



- Ballonization of the Müller cells is the first step, not clinically detectable
- Foveo macular region of an eye with cystoid macular edema (electronic microscopy) from diabetic retinopathy: the intercellular spaces (arrow) are usually normal or slight enlarged¹

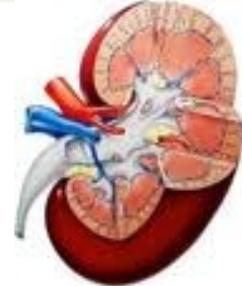
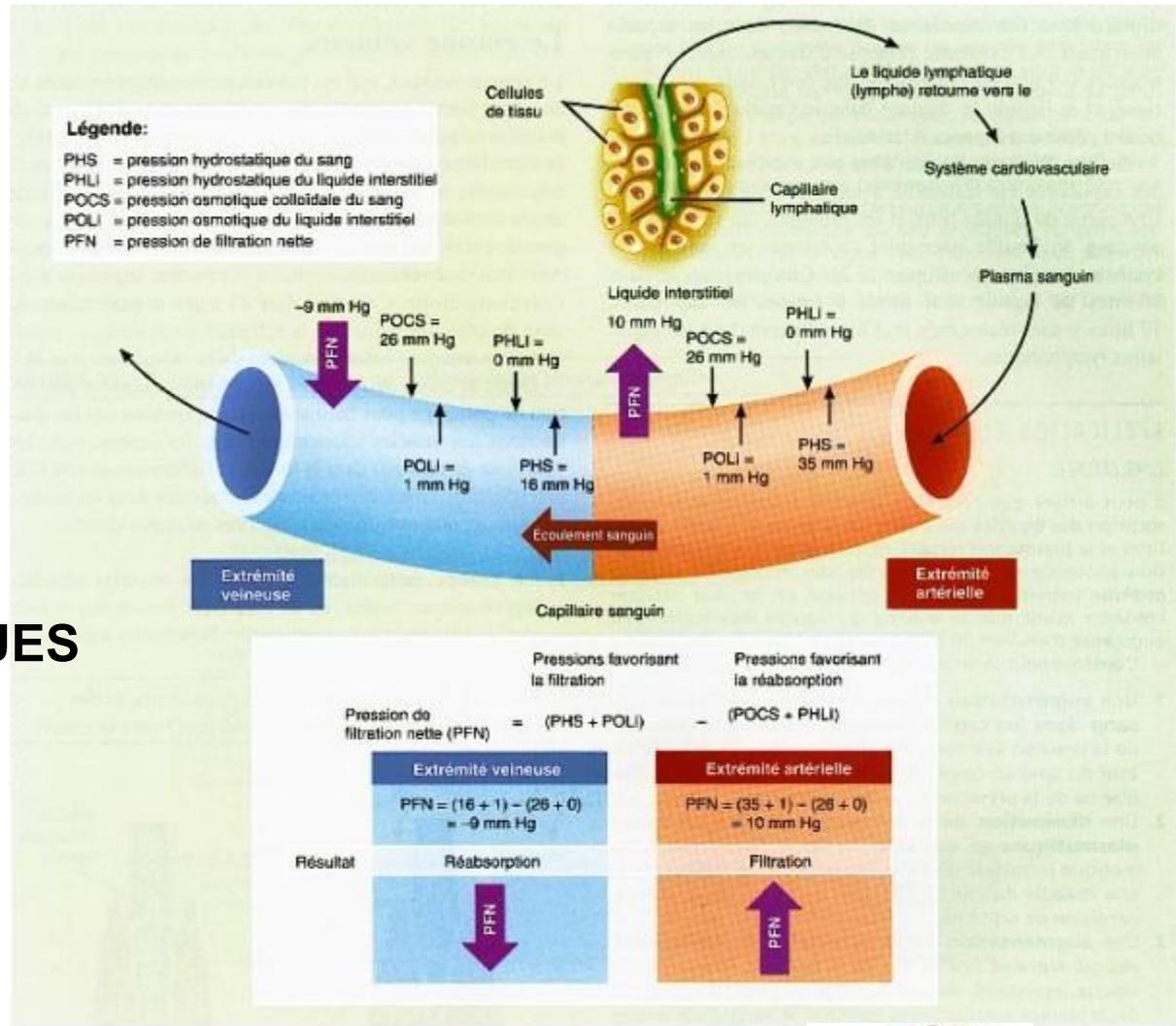
FACTEURS SYSTEMIQUES



Quand la BHR interne est rompue, les échanges entre les compartiments dépendent de l'équilibre des Pressions hydrostatiques et oncotiques entre les compartiments

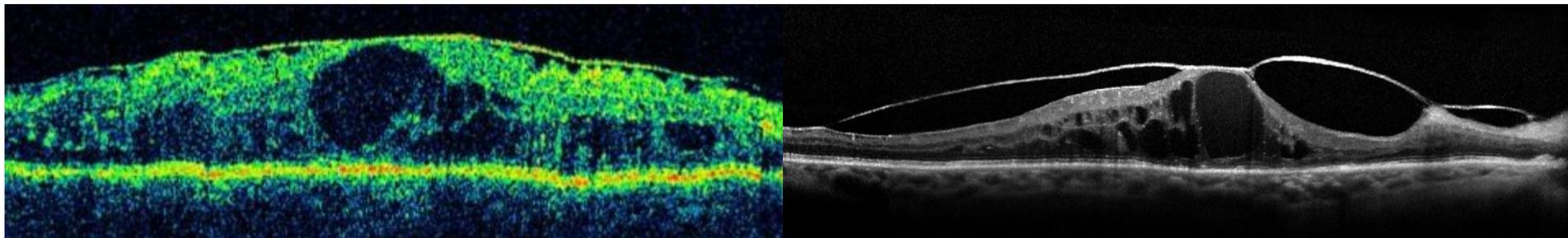
FACTEURS SYSTEMIQUES

- HTA
- Insuffisance cardiaque
- Néphropathie
- Insuffisance rénale



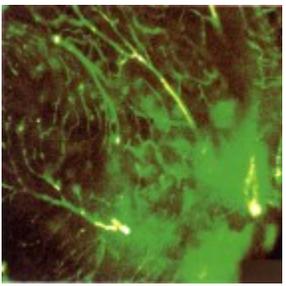
Rôle du vitré

- Le vitré du diabétique est pathologique
- Glycation accrue du cortex vitréen postérieur
- Réservoir de facteurs de croissance ou de cytokines localisé dans le cortex vitréen postérieur.
- Anomalie de la jonction vitréo maculaire / Traction



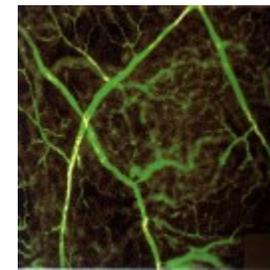
MEM

Traction vitréo maculaire



VEGF

- ❑ Produit par l'EP, les péricytes , les cellules endothéliales capillaires, les cellules de Muller et les astrocytes.
- ❑ Puissant facteur d'hyperperméabilité
injection intra oculaire de VEGF: **hyperperméabilité capillaire et prolifération néo vasculaire**
contribue à ouvrir les tight junctions par son action sur ZO-1 et occludin (*Antonetti et al, 1999, Barber et al, 2000*)
- ❑ Action pro inflammatoire (*Ishida et al 2003*)
- ❑ **Effet neuroprotecteur**
VEGF-A a un effet neuroprotecteur sur les neurones après ischémie cérébrale in vitro (*Jin et al, PNAS 2000*)
VEGF-A stimule la croissance axonale in vitro-effet inhibé par inhibiteur du VEGFR-2 (*Sondell et al 2000*)



Néovascularisation: facteurs associés

- | Facteurs de lyse de la MB (ex: plasminogène)
- | Angiopoïétine 1: action de *maturation* du néovaisseau (stabilisateur)
- | Angiopoïétine 2: action permissive (dissolution de la matrice extracellulaire; destabilisateur)
 - VEGF +: croissance néovasculaire
 - VEGF -: involution du néovaisseau
- | PDGF: action de maturation

Modulation de la néovascularisation

La néovascularisation apparaît en cas de déséquilibre entre les facteurs pro et anti angiogéniques

- PEDF (Pigment epithelium derived growth factor) :
 - Diminution des taux de PEDF au cours de la RDP (*Sprangler Diabetes 2001*)
 - Synthèse de PEDF diminuée par l'hypoxie (*Dawson 1999*)
 - Augmentation des taux de PEDF intra-vitréens après PPR (*Ogata et al, Am J Ophthalmol 2001*)
 - Equilibre entre les taux de VEGF et de PEDF
- Présence ou absence d'un décollement du vitré
 - SI DPV ou vitrectomie : Absence de néovx pré rétiens / rubéose possible !

Conclusion

- La physiopathologie de la RD est complexe
- L'utilisation prolongée des anti-VEGF et des corticoïdes en intra vitréen vont-ils modifier l'histoire naturelle de la maladie ?
- Inhiber le VEGF
 - Supprime les néovaisseaux mais pas l'ischémie....
 - Prive la rétine d'un facteur de croissance
- Agir en amont: prévention, dépistage, rôle facteurs neuroprotecteurs ?