



Glaucome : approches thérapeutiques neuroprotectrices

Olivier Laplace

Cet article propose, au travers de publications validées par des comités de lecture et disponibles sur les sites référencés internationaux, un état des lieux non exhaustif des principales molécules neuroprotectrices candidates utilisables et que l'on trouve dans le rapport SFO 2014 consacré au glaucome primitif à angle ouvert.

Le glaucome est une maladie multifactorielle conduisant à la destruction des cellules ganglionnaires et de leurs axones par un processus apoptotique.

La neuroprotection est définie par la sauvegarde cellulaire partielle ou totale de cellules soumises à un processus pathologique. Le premier des traitements est le contrôle du facteur pressionnel (OHTS, AGIS, Canada study, ect.). Néanmoins, une partie des patients ont une évolution de leur maladie malgré un objectif « PIO cible maximale » considéré comme acquis. C'est souvent à ce stade que nous réfléchissons à d'autres stratégies. Il est très difficile d'estimer l'efficacité de traitement neuroprotecteur pour des raisons méthodologiques, et de nombreuses questions persistent pour déterminer le meilleur moment pour instaurer ces traitements et à quelle posologie. Aussi, devons-nous identifier les patients à risque d'évolution et leur proposer précocement un traitement complémentaire non pressionnel, ou gardons-nous ces traitements pour les stades avancés ?

Avant d'obtenir des réponses sans ambiguïté, nous aurons en pratique des choix à faire : quelles molécules et par quelle voie ?

La citicoline : une molécule aux multiples fonctions

La citicoline a été utilisée comme médicament neuroprotecteur dès les années 1970 en neurologie dans différentes maladies dégénératives, puis dans des phénomènes aigus tels que les accidents vasculaires. Que nous apportent les études cliniques et expérimentales réalisées depuis dans ces différents domaines ?

Tolérance. Les études chez l'animal montrent une dose LD50 (dose létale entraînant 50% de décès) de 4g par kg. Par comparaison, celle de la vitamine C est de 518 mg par kg ! Aux doses recommandées chez l'homme (200 mg à 2g soit 7 à 28 mg/kg pour une personne de 70 kg), la citicoline a une très bonne tolérance [1].

Etudes expérimentales et cliniques. La molécule a montré des propriétés neuroprotectrices dans de nombreux modèles expérimentaux *in vitro* et *in vivo* d'ischémie chronique cérébrale, de maladies dégénératives ou de modèles traumatiques du SNC. Son efficacité serait due à sa capacité à augmenter la synthèse des phospholipides membranaires, rôle prépondé-

rant dans la réparation et le maintien de l'intégrité membranaire. Or, l'amélioration de la réparation des membranes cellulaires protégerait de la mort cellulaire.

Les premières publications associant la citicoline aux pathologies oculaires remontent aux années 1990. Les premiers résultats attestant d'une amélioration de l'acuité visuelle chez des patients amblyopes ont été publiés en 1995 [2]. Plus récemment en 2014, Pawar *et al.* ont suivi pendant 12 mois 84 enfants amblyopes âgés de 4 à 13 ans repartis par randomisation en deux groupes dont un prenait entre 250 et 500 mg par jour de citicoline par voie orale. Résultat : l'amélioration de l'acuité visuelle a été significativement supérieure dans le groupe citicoline comparé au groupe occlusion seule [3].

Plusieurs équipes européennes ont publié des résultats encourageant la prise de citicoline chez les patients glaucomateux, notamment sur des critères électrophysiologiques. Rejdak *et al.* ont rapporté en 2003 une amélioration des PEV (potentiels évoqués visuels) réalisés sur 11 patients affectés d'un glaucome chronique à angle ouvert (GCAO). Les temps de latence et l'amplitude des ondes aux PEV ont été améliorés dans 62% des cas [4]. L'équipe de Paris a suivi des patients glaucomateux sur 8 ans. Soixante patients stables sous monothérapie avec des altérations du MD (*Mean Defect*) entre -3 et -14 dB ont été répartis en trois groupes selon l'administration de citicoline (IM 1g/1,6g orale/placebo). Les *pattern-ERG* et les paramètres des PEV étaient statistiquement meilleurs dans les deux groupes traités. L'arrêt du traitement a entraîné une diminution des performances qui reste néanmoins au-dessus de la baseline [5]. Publié en 2013, Ottobelli *et al.* ont complété ces observations électriques par une étude prospective centrée sur l'évolution des champs visuels de 41 patients parmi 1542 dont les champs visuels montraient une perte de 1,1 dB par an sur trois ans du MD après exclusion des causes habituelles de perturbation de cet indice (cataracte, trouble des milieux, etc.). Les patients inclus avaient réalisé au moins deux champs visuels par an pendant les trois ans précédant l'étude. La citicoline était admi-

CNHO des Quinze-Vingts, Paris ;
Centre ophtalmologique Etoile, Paris.

nistrée à 500 mg per os pendant quatre mois, stoppée deux mois puis réintroduite selon le même protocole. Huit champs visuels étaient réalisés dans les deux ans suivant l'inclusion. Le taux de progression de l'indice MD était réduit à -0,15 dB par an [6]. Il reste à comparer ces résultats encourageants dans le groupe citicoline en étude cas-témoins.

Deux études prospectives universito-hospitalières françaises vont enrichir nos connaissances sur cette molécule. La première versus placebo au CHU de Nice porte sur l'évaluation des facultés neuroprotectrices de la citicoline sur la neuropathie optique radio-induite dans le traitement des mélanomes choroïdiens par protonthérapie. La seconde, réalisée par l'unité Inserm de Clermont-Ferrand, cherchera à mieux comprendre les mécanismes moléculaires anti-apoptotiques de la citicoline dans une étude clinique animale de dégénérescence rétinienne photo-induite.

Les propriétés antioxydantes du Ginkgo biloba

Le Ginkgo contient de multiples substances bioactives. Une des plus connues, le EGb761 a fait l'objet de plus de 3 000 publications. Des propriétés antioxydantes ont été démontrées, son action protectrice contre le stress oxydatif et les dérivés oxygénés s'effectuent par une stabilisation des membranes mitochondriales de la chaîne respiratoire et par une diminution de la production du cytochrome C réduisant la cascade apoptotique. Le stress oxydatif est également impliqué dans la pathogénie glaucomateuse. Des études réalisées chez l'animal et sur des cellules trabéculaires humaines ont permis de démontrer que l'excès de radicaux libres de l'oxygène altère la filtration trabéculaire et l'activité mitochondriale des cellules trabéculaires. Hirooka *et al.* ont démontré l'effet neuroprotecteur de l'EGb761 sur un modèle animal de GCAO ; Lee *et al.* ont analysé l'évolution du champ visuel (CV) sur des patients présentant un glaucome à pression normale (GPN). Les patients recevant 80 mg de Ginkgo ont diminué la progression de leur CV de façon significative, avec une baisse moyenne de la MD de -0,619 dB à -0,379 dB [7,8]. Les résultats de l'équipe de Quaranta vont également dans ce sens [9].

Une action rhéologique de la molécule est démontrée par une modification de la déformabilité des globules rouges, une diminution du niveau du fibrinogène, une amélioration de la viscosité sanguine capillaire à laquelle s'ajoute un effet vasodilatateur et antispastique dont on connaît l'implication dans certaines formes de GCAO. Une amélioration de la perfusion de l'artère ophtalmique est observée chez des patients sains en cross-over confirmant les propriétés vasculaires [10].

La monographie de Cybulska publiée en 2012 dans *Molecular Vision* complète la description des effets bénéfiques potentiels de cette molécule [11].

Les autres molécules neuroprotectrices possibles

Les inhibiteurs calciques. La nimodipine, inhibiteur des canaux calciques, a montré des propriétés neuroprotectrices sur les cellules ganglionnaires *in vitro* et améliore le flux de l'artère ophtalmique. Une étude prospective cas-témoins sur des GPN a retrouvé une amélioration du CV après 60 mg par jour.

La nilvadipine (inhibiteur calcique liposoluble) est une molécule candidate par ses propriétés anti-apoptotique via les récepteurs au glutamate associées à ses facultés vasodilatatrices, tout comme la flunarizine ou la lomerizine en cours d'évaluation [12].

Un inhibiteur calcique naturel, le magnésium, agit en s'opposant à l'entrée du calcium dans les cellules musculaires lisses vasculaires. Cet effet inhibiteur calcique est sans retentissement sur la pression artérielle. Le magnésium agirait aussi comme neuroprotecteur par réduction de l'expression de protéines apoptotiques, notamment la caspase-3 et le bax [13].

Les autres molécules candidates. Une grande quantité de molécules neuroprotectrices ont fait l'objet d'études *in vitro* ou *in vivo* chez l'animal : agoniste des récepteurs nicotiques, coenzyme Q10, activateur des récepteurs muscariniques, Dock3 17b-œstradiol...

Conclusion

Si la neuroprotection est la source de nombreux travaux, elle est également la source de beaucoup d'espoirs...déchus, mémantine en tête. Il a fallu des années avant que le rôle de la PIO soit clairement établi dans la genèse du glaucome. Or, on n'a pas attendu les résultats des études OHTS, EMGT GIS, Canada study, CIGTS, CNTGS pour traiter les patients et lutter contre l'hypertonie oculaire. Grâce à elles, nous avons appris à la fois l'importance de la baisse de chaque point de PIO, quand traiter, avec quelle intensité et par quels moyens.

Concernant la neuroprotection dans le glaucome, la démonstration clinique formelle sur l'efficacité de telle ou telle molécule reste difficile à établir. Nous pourrions dans un avenir proche mieux l'apprécier grâce à l'appui de nouvelles technologies dans l'examen clinique et l'imagerie médicale. En attendant, doit-on malgré tout se passer de traitement bien toléré mettant à disposition des molécules à fort potentiel neuroprotecteur dont les résultats bénéfiques sont déjà validés dans plus d'une centaine d'études ? Libre à chacun de se forger une opinion et d'adopter le meilleur choix face à ces patients.

1. Cho HJ, Kim YJ. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2009;31:171-6.
2. Campos EC, Schiavi C, Benedetti P *et al.* *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1995;233(5):307-12.
3. Pawar PV, Mumbare SS, Patil MS, Ramakrishnan S. *Indian J Ophthalmol.* 2014;62(2):124-9.
4. Rejdak R, Toczotowski J, Kurkowski J *et al.* *Med Sci Monit.* 2003;9(3):P124-8.
5. Parisi V, Coppola G, Centofanti M *et al.* *Prog Brain Res.* 2008;173:541-54.
6. Ottobelli L, Manni GL, Centofanti M *et al.* *Ophthalmologica.* 2013;229(4):219-26.
7. Hirooka K, Tokuda M, Miyamoto O *et al.* *Curr Eye Res.* 2004;28(3):153-7.
8. Lee J, Sohn SW, Kee C. *J Glaucoma.* 2013;22(9):780-4.
9. Quaranta L, Riva I, Floriani I. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(4):2417.
10. Chung HS, Harris A, Kristinsson JK *et al.* *J Ocul Pharmacol Ther.* 1999;15(3):233-40.
11. Cybulska-Heinrich AK, Mozaffarieh M, Flammer J. *Mol Vis.* 2012;18:390-402.
12. L Shahsuvaryan M. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2013;2(2):41-6.
13. Zhou H, Ma Y, Zhou Y *et al.* *Chin Med J. (Engl)* 2003;116(10):1532-4.