

Citicoline, Ginkgo biloba et magnésium dans le glaucome

Effet synergique sur la protection des cellules ganglionnaires rétiniennes

Marie-Thérèse Droy-Lefaix

La citicoline est neuro réparateur et antiapoptotique ; l'extrait de Ginkgo biloba est antioxydant et protecteur vasculaire ; le magnésium est neuroprotecteur : ces différents effets sont parfaitement adaptés pour la protection du nerf optique et le maintien des fonctions visuelles.

Par leurs mécanismes d'action ciblés et synergiques, ces trois molécules pourraient être administrées chez certains patients glaucomateux dans le cadre d'une stratégie thérapeutique complémentaire à la baisse de la pression intraoculaire.

Le glaucome est à l'origine d'une dégénérescence des axones des cellules ganglionnaires de la rétine. Il est souvent associé à une pression intraoculaire élevée, mais il peut dans certains cas continuer d'évoluer malgré un facteur pressionnel contrôlé. Les facteurs vasculaires et la neurodégénérescence, hors facteurs mécaniques pressionnels, sont souvent impliqués dans la nécrose du nerf optique et de la rétine. S'il est nécessaire de réduire la pression intraoculaire, la stratégie idéale serait de s'attaquer aussi aux autres facteurs engendrant cette dégénérescence cellulaire. Parmi eux, certains jouent un rôle important, comme la présence de radicaux libres primaires et secondaires et l'apoptose qui en découle [1].

Comment lutter contre le glaucome ?

La vasculoprotection et la neuroprotection sont des stratégies thérapeutiques, déjà largement utilisées dans les pathologies neurodégénératives, qui doivent être aussi considérées dans le glaucome. Parmi les nombreuses molécules disponibles actuellement, nous avons étudié celles qui répondent aux critères suivants : niveau de preuves préclinique et clinique, biodisponibilité par voie orale et excellente tolérance. Pour protéger le nerf optique, trois molécules présentant une synergie médicamenteuse de type additive sont ainsi proposées : la citicoline,

étudiée depuis 1989 en ophtalmologie, l'extrait de Ginkgo biloba, connu pour ses propriétés vasculaires antioxydantes et son intérêt dans le glaucome, le magnésium, envisagé pour ses propriétés neuroprotectrices.

Comment agit la citicoline dans le glaucome ?

Les effets neuro réparateurs

La citicoline participe à la composition des phospholipides membranaires. Dans les cellules ganglionnaires de la rétine, c'est un précurseur de la phosphatidylcholine et de la sphingomyéline, et son rôle est prépondérant dans le maintien de l'intégrité des membranes. La citicoline a des effets sur la régénération des neurites. En cas d'écrasement du nerf optique, reconnu comme un modèle de dégénérescence axonale, la perte de cellules ganglionnaires est atténuée par la citicoline, et l'expression de la protéine antiapoptotique Bcl-2 est augmentée. Si les tissus rétiens sont soumis à une ischémie-reperfusion, les radicaux libres formés vont rapidement désorganiser la structure des membranes des cellules ganglionnaires. La citicoline s'oppose à cette lipoperoxydation des membranes en restaurant les phospholipides membranaires, bloquant ainsi la cascade d'événements conduisant à la mort des cellules ganglionnaires [2].

Les effets neuroprotecteurs

La citicoline, en libérant la choline, agit sur le méta-

Laboratoire de recherche en cytoprotection oculaire (LRCO), Villemeisson-sur-Orge

bolisme du glutathion, le glutathion réduit étant un des systèmes antioxydants de la neuroprotection. Elle protège aussi les tissus neuronaux de l'œdème induit par l'ischémie en activant une Na⁺ K⁺ ATPase membranaire [2]. Tous ces effets bénéfiques de la citicoline confirment son activité neuroprotectrice sur les cellules ganglionnaires de la rétine, les préservant ainsi de la dégénérescence et améliorant de ce fait les performances visuelles des patients, comme cela a été montré par l'électrorétinogramme et la mesure des potentiels évoqués visuels [3]. L'efficacité de la citicoline est démontrée dans six essais cliniques européens dont cinq de phase III dans le glaucome chronique à angle ouvert [4].

Par quels mécanismes l'extrait de Ginkgo biloba agit-il sur le glaucome ?

La régulation du flux sanguin

L'extrait de Ginkgo biloba (EGb) est réputé pour améliorer le flux sanguin. En régulant l'élasticité des vaisseaux, il provoque une vasodilatation liée à une meilleure oxygénation des organes comme le cerveau et par la même de l'œil. Ainsi, l'EGb augmente d'au moins 24% le flux sanguin de l'artère ophtalmique. Il atténue aussi le dysfonctionnement endothélial et améliore de ce fait la circulation périphérique par une vasodilatation de l'endothélium [5].

Le Ginkgo biloba est un puissant antioxydant

L'EGb piège les radicaux libres oxygénés et les radicaux nitrés, bloquant ainsi toutes les chaînes de peroxydation membranaire à l'origine de l'apoptose et de la mort cellulaire qui en découle. Cette action antiradicalaire de l'EGb protège la rétine du stress oxydatif.

L'action métabolique cellulaire

L'EGb préserve aussi le métabolisme mitochondrial en agissant sur la phosphorylation oxydative ce qui induit une augmentation significative de la production d'ATP dans les tissus de l'œil, liée à une augmentation du métabolisme des cellules rétinienne.

Les effets neuroprotecteurs

En stimulant l'expression des neurotrophines du cerveau, l'EGb favorise la survie des cellules ganglionnaires. En s'opposant à la libération d'oxyde nitrique, il les protège de la toxicité du glutamate. En inhibant les caspases, il préserve la rétine de l'ischémie et permet une régression de l'œdème.

De nombreuses études cliniques récentes dans le glaucome à pression normale confirment l'effet de l'EGb dans le traitement du glaucome, avec une nette amélioration

des performances visuelles des patients. Selon l'ensemble des données disponibles, l'utilisation du Ginkgo biloba serait bénéfique chez tous les patients atteints de glaucome, que la pression intraoculaire soit normale ou normalisée [6].

Quel est le rôle du magnésium dans le glaucome ?

Dans le glaucome à pression normale, le magnésium en prise orale améliorerait le champ visuel sans modification du débit sanguin oculaire.

Le sel de magnésium a une action neuroprotectrice en bloquant l'action des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) cérébraux. Ces récepteurs sont activés en situation d'hypoxie cérébrale et permettent l'entrée de calcium dans les neurones, provoquant ainsi des lésions cellulaires. Le magnésium agit donc 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 comme neuroprotecteur par réduction de l'expression de protéines apoptotiques, notamment la caspase-3 et le bax [7]. Le magnésium possède une action vasodilatatrice cérébrale qui permet de limiter l'ischémie tissulaire et l'apoptose neuronale secondaires à l'ischémie-reperfusion ou au vasospasme.

Ces différentes actions ont été confirmées dans une étude récente présentée à l'EGS (European Glaucoma Society) [8]. Cette étude montre qu'il existe une diminution du magnésium dans les larmes, l'humeur aqueuse et les tissus scléaux chez les patients atteints de glaucome. La prise en charge par un traitement à base de magnésium a permis l'augmentation des taux de magnésium dans les larmes et les tissus oculaires. On constate une augmentation de l'épaisseur des fibres nerveuses du nerf optique (*confocal scanning retina tomography*) et cliniquement, une amélioration du champ visuel, plus particulièrement chez les patients à glaucomes débutants à modérés.

Ces données récentes actualisent ainsi l'intérêt du magnésium dans la prise en charge du glaucome.

Bibliographie

1. Chua B, Goldberg I. Expert Rev Ophthalmol. 2010;5(5):627-36.
2. Saver JL. Rev Neurol Dis. 2008;5(4):167-77.
3. Secades JJ. 2011;52 Supp 2:S1-S62.
4. Parisi V, Coppola G, Centofanti M *et al.* Prog Brain Res. 2008;173:541-54.
5. Park JW, Kwon HJ, Chung WS *et al.* Korean J Ophthalmol. 2011;25(5):323-8.
6. Cybulska-Heinrich AK, Mozaffarieh M, Flammer J. Mol Vis. 2012;18: 390-402.
7. Zhou H, Ma Y, Zhou Y *et al.* Chin Med J [Engl] 2003;116:1532-4.
8. Arutyunyan L, Iomdina E, Kiseleva O *et al.* 10th European Glaucoma Society Congress, Copenhagen, 2012 June 17-22.