ORIGINE DE LA CORTICO-SENSIBILITÉ

*BREMER F.**

ABSTRACT

Cortisonic glaucoma is frequent, clinically similar to chronic open angle glaucoma but directly linked to a corticosteroid treatment. Four risk factors are involved in the hypertonic effect of steroids:
- genetic ground: primary open angle glaucoma, diabetes, myopia, young age;
- intraocular penetrance and anti-inflammatory efficacy;
- the mode and duration of administration.

RÉSUMÉ

Le glaucome cortisonique est une entité clinique fréquente, ressemblant au glaucome chronique à angle ouvert mais directement liée à l'administration d'un traitement glucocorticoïde.
Quatre facteurs de risque différents influencent l'effet hypertonisant des glucorticoïdes:
- le terrain génétique: la présence d'un glaucome primitif à angle ouvert (GPAO), d'un diabète, d'une myopie et le jeune âge du patient;
- l'importance de la pénétration intra-oculaire et de l'efficacité anti-inflammatoire du glucocorticoïde qui dépend à la fois de sa composition et de sa concentration;
- la voie d'administration du glucocorticoïde: la voie locale topique et les injections péri- et intra-oculaires sont les plus dangereuses;
- la durée d'administration du traitement corticoïde.

Une meilleure connaissance de ces facteurs de risque permet l'adoption de mesures préventives de prudence et de surveillance plus adaptées pour tout patient devant subir un traitement comportant l'une ou l'autre forme de glucocorticoïde.

KEY WORDS:

glaucome, glucocorticoid.

MOTS-CLÉS:

glaucome, glucocorticoïde.

.....

* *Service d'Ophtalmologie, Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Bruxelles*

INTRODUCTION

Le glaucome secondaire à l'administration de glucocorticoïdes ressemble cliniquement au glaucome primitif à angle ouvert (GPAO). Ces deux formes de glaucome sont caractérisées par une augmentation progressive de la tension oculaire secondaire à une augmentation de la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse, une excavation papillaire et des altérations du champ visuel.

De manière caractéristique, l'augmentation de la tension liée à la prise de glucocorticoïdes apparaît quelques jours, ou le plus souvent, deux à trois semaines après le début du traitement, est en général réversible et disparaît quelques jours à quelques semaines après l'arrêt du traitement. Le risque d'une persistance définitive de l'hypertension est plus important si le traitement aux glucocorticoïdes est de longue durée.

Du point de vue anatomopathologique, il existe très peu de différences réelles entre les remaniements liés au processus normal de vieillissement et le GPAO ; ce dernier peut assez bien être assimilé à un vieillissement accéléré des structures trabéculaires qui a pour conséquence un déséquilibre entre l'apport et l'élimination de l'humeur aqueuse (19).

Le glaucome lié à la prise de corticostéroïdes est caractérisé, comme le GPAO, par une obstruction progressive des structures trabéculaires mais plusieurs différences ultrastructurales et biochimiques avec le GPAO ont été notées notamment dans le type morphologique des dépôts, dans la composition biochimique de ceux-ci (types de protéines et de glycosaminoglycans), dans l'activité phagocytaire et le nombre des cellules dans la portion uvéosclérale et cornéosclérale du trabéculum ainsi que dans une différence d'expression de certains récepteurs cellulaires (5,6,9,11).

On estime qu'environ 30 à 40% de la population générale serait susceptible de présenter une hypertension oculaire liée à la prise de corticoïdes mais que cette proportion augmente à 90% dans une population d'individus présentant par ailleurs un glaucome primitif à angle ouvert.

L'incidence d'apparition et l'importance clinique du glaucome cortisonique semblent influencées principalement par quatre facteurs : le facteur génétique, le type de corticoïde administré, la voie et la durée d'administration de ce corticoïde.

LE FACTEUR GÉNÉTIQUE

La découverte d'un effet hypertonique lié à la prise de corticostéroïdes remonte au début des années cinquante (7,15) et une dizaine d'années plus tard, la relation possible entre la corticosensibilité et le glaucome primitif à angle ouvert (GPAO) stimulait les hypothèses d'une origine génétique, peut-être commune, des deux maladies (1,2).

Si d'énormes progrès ont été faits dans la mise en évidence d'anomalies génétiques liées à l'existence d'un glaucome (GPAO de l'adulte mais aussi glaucome congénital et juvénile), les mécanismes moléculaires permettant de comprendre le lien entre la mutation de tel ou tel locus et l'expression de la maladie sont encore totalement incompris.

La très grande variabilité phénotypique du GPAO peut s'expliquer par le grand nombre de mutations possibles d'un même gène et la probable interaction surajoutée de facteurs environnementaux, chacune de ces variables ayant des répercussions différentes sur la constitution et la fonction de la protéine envisagée.

Par ailleurs, l'entité clinique définie comme GPAO se révèle pouvoir être le résultat de mutations de nombreux gènes différents (4).

En conséquence, même pour les gènes dont des mutations ont été clairement liées à l'apparition de glaucome, il existe une telle variabilité d'expression phénotypique que la recherche systématique en clinique d'une mutation pour le glaucome est encore actuellement dénuée d'intérêt.

Historiquement, la découverte de l'implication de facteurs héréditaires dans le GPAO est directement liée à l'observation par Armaly et Becker de ce qu'une proportion de la population présente une sensibilité innée aux glucocorticoïdes qui se manifeste par une hypertonie oculaire d'intensité variable.

Le premier gène qui a été découvert comme étant lié à une forme clinique de glaucome à angle ouvert est le GLC1A dont de nombreuses mutations différentes actuellement identifiées sont en relation avec l'apparition d'un glaucome juvénile ou de l'adulte jeune à transmission héréditaire dominante.

A la même époque, une protéine appelée MYOC (pour myociline) et/ou TIGR (pour Trabecular meshwork Inducible Glucocorticoid Response protein) fut isolée de la rétine humaine normale et de cultures de cellules trabéculaires humaines qui avaient été traitées pendant longtemps à la dexaméthasone. La myociline est sécrétée dans le milieu extracellulaire et présente des liaisons à haute affinité avec les cellules trabéculaires. Elle s'associe aussi avec de multiples composants intracellulaires tels que les mitochondries et les filaments cytoplasmiques (10,21).

Il est apparu ultérieurement que le gène GLC1A et le gène codant pour la protéine MYOC / TIGR n'étaient en fait qu'un seul et même gène (4,10,23).

Ce gène est normalement exprimé dans de nombreux tissus, oculaires et non oculaires et, étonnamment, malgré cette expression presque ubiquitaire, sa mutation ne semble associée qu'à un seul type de maladie, localisée au niveau du trabéculum.

La mutation génétique la plus fréquemment rencontrée entraîne l'accumulation de la myociline dans les cellules trabéculaires mais il est encore actuellement impossible de comprendre pourquoi et comment cette accumulation aboutit au tableau clinique du glaucome.

Une stimulation de l'expression du gène GLC1A/MYOC/TIGR peut être induite dans des cellules en culture par différents mécanismes : facteurs de croissance, étirement mécanique et glucocorticoïdes. Encore une fois et sans que l'on comprenne l'origine de cette spécificité, les glucocorticoïdes ne produiront cet effet stimulateur que sur des cellules trabéculaires et pas sur d'autres types cellulaires (4,10,14,20).

Les glucocorticoïdes exercent plusieurs types de modifications biochimiques au niveau des cellules trabéculaires via un mécanisme d'action dépendant d'un récepteur cellulaire et de la formation de complexes migrant jusqu'au noyau où seront déclenchées des modifications de la transcription de l'ADN.

Il se pourrait que les gènes dont l'expression est la plus modifiée soient des gènes qui participent en même temps à la régulation de l'écoulement de l'humeur aqueuse et à l'effet anti-inflammatoire et certains auteurs se demandent s'il n'y aurait pas de ce fait automatiquement une relation entre l'importance de l'effet anti-inflammatoire et de l'effet hypertenseur des glucocorticoïdes (13).

Cliniquement, d'autres facteurs, probablement liés eux aussi à la nature et au déroulement du programme génétique de chaque individu, augmentent le risque de corticosensibilité : la myopie, le diabète et le jeune âge (12,16,18).

Près de 100% des enfants de moins de 10 ans soumis à l'instillation de betaméthasone 0,1% pendant 6 semaines présentent une augmentation de tension d'au moins 5 mmHg. Parmi eux, 32% auront une augmentation supérieure ou égale à 20 mmHg.

LE TYPE DE CORTICOÏDE

La tendance à présenter une hypertension oculaire liée aux glucocorticoïdes dépend du type de corticoïde utilisé et de sa concentration (16,17).

L'effet hypertonisant d'un composé est corrélé à la facilité d'accès du glucocorticoïde au trabéculum et à la puissance anti-inflammatoire du composé. On peut donc retenir, même si la règle n'est pas toujours tout à fait respectée que, pour deux molécules différentes, celle dont la pénétration intra-oculaire est la plus grande et/ou l'effet anti-inflammatoire est le plus puissant sera la plus dangereuse d'un point de vue hypertonie oculaire (cf. Tableau 1).

L'effet hypertonisant d'une même molécule sera diminué si sa concentration est moindre.

Tableau 1 : *Estimation de l'effet hypertenseur potentiel d'un corticoïde en administration topique selon le type de molécule*

Activité anti-inflammatoire (comparé à hydrocortisone)	*Pénétration intra-oculaire*	*Composant*	*Spécialité*	*Effet hypertonisant*
Puissante *25-30*	*Moyenne*	*Dexaméthasone 1mg/l*	*Maxitrol* *Neodexon* *Tobradex* *Frakidex* *Decadron* *Maxidex*	*Important*
		Phosphate de Dexaméthasone 1mg/ml *Métasulfate de dexaméthasone 0.5mg/ml* *Betaméthasone 1mg/ml*	*Deicol* *Deicin* *Garasone*	
Plus faible *4*	*Forte*	*Acétate de prednisolone 10mg/ml* *5mg/ml* *2.5mg/ml*	*Predforte* *Predmycin-P* *Ultracortenol* *Isopto-cetapred*	*Moins important*
13-20	*Faible*	*Fluorométholone 1.1mg/ml* *1mg/ml*	*FML* *Flucon* *Infectoflam*	*Faible*
		Medrysone *Rimexolone 10mg/ml*	*Medrysone* *Vexolon*	

Tableau 2: Risque d'hypertension oculaire selon la voie d'aministration du glucocorticoïde

Risque d'hypertension		
Le plus important	*Administration locale* *- Topique + injections:*	*- sous-conjonctivale* *- péribulbaire* *- intra-oculaire*
	- Cutanée:	*- paupières* *- nez* *- visage*
Moins important	*Administration voie générale:*	*- Per os* *- Intraveineuse*
	Spray intrabronchique	

LA VOIE D'ADMINISTRATION (TABLEAU 2)

La voie d'administration du médicament est aussi un facteur influençant le risque d'induction d'un glaucome cortisonique. Toutes les voies d'administration des corticoïdes se sont révélées être dangereuses mais certaines le sont nettement moins que d'autres.

Les voies d'administrations locales sont plus à risques que les voies d'administration générale. L'instillation topique d'un collyre à base de glucocorticoïde et les voies d'injection sous-conjonctivale, péribulbaire et intravitréenne sont les voies d'administration les plus hypertonisantes (17,22).

L'application d'onguents sur la peau n'est pas sans danger et il existe un risque décroissant d'hypertension oculaire selon le lieu d'application de l'onguent : paupières > nez > visage> autre localisation corporelle.

Le traitement glucocorticoïde par voie orale ou intraveineuse est moins fortement stimulateur d'une hypertension oculaire mais on estime que 10% des adultes et 32% des enfants traités par fortes doses présenteront une hypertension intra-oculaire. Le risque de l'administration par sprays intrabronchiques n'est pas nul mais discuté (2,3,8,11).

LA DURÉE D'ADMINISTRATION DU TRAITEMENT

Le dernier facteur qui influence le risque du glaucome cortisonique est la durée d'administration du traitement. L'hypertension oculaire peut apparaître après quelques jours de traitement seulement mais en général, ne sera déclenchée qu'après une prise de deux à trois semaines de médicament. Plus le traitement glucocorticoïde sera de courte durée moins il présentera de risque de déclencher un glaucome et moins le glaucome aura de risque d'être irréversible.

MESURES DE PRÉCAUTION DÉCOULANT DE L'ORIGINE DU GLAUCOME CORTISONIQUE

Examiner régulièrement tout patient prenant un traitement glucocorticoïde, attendre le cas échéant plusieurs semaines voire un mois ou deux avant de conclure à l'absence de corticosensibilité.
Toujours s'informer des antécédents généraux personnels et familiaux du patient et être d'autant plus prudent dans la surveillance tensionnelle qu'il y a une notion de glaucome, de diabète, de myopie ou qu'il s'agit d'un enfant.
Autant que possible éviter l'administration de corticoïdes notamment topiques, périoculaires ou en onguents à proximité des yeux si ce composant pharmacologique n'est pas absolument indispensable.
Se méfier particulièrement des formes de corticoïdes dépôts à longue durée d'action en injection péri- ou intra-oculaires vu la longueur du délai nécessaire et la relative difficulté à diagnostiquer la corticosensibilité ; certains glaucomes iatrogènes ont été tellement graves qu'ils ont nécessité le retrait chirurgical ultérieur du médicament.
Si une hypertension apparaît : essayer si possible de passer à un corticoïde moins puissant, ayant une moins bonne pénétration intra-oculaire, ou diminuer la concentration du composé utilisé, ou passer à une voie d'administration générale plutôt que locale.
Si un glaucome cortisonique est déclenché, le traiter comme un GPAO.
Dans tous les cas, écourter autant que possible le traitement glucocorticoïde.

RÉFÉRENCES

(1) ARMALY M.F. – Inheritance of dexamethasone hypertension and glaucoma. Arch Ophthalmol 1967 ; 77 : 747-751.
(2) BECKER B., HAHN K.A. – Topical corticosteroids and heredity in POAG. Am J Ophthalmol 1964 ; 57 : 543.
(3) BEHBEHANI A., OWAYED A., HIJAZI Z., ESLAH E., AL-JAZZAF A. – Cataract and ocular hypertension in children on inhaled corticosteroid therapy. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2005 ; 42 : 23-27.
(4) BROOK B.P., RICHARDS J., LICHTER P.R. – Heredity and glaucoma. Duane's clinical ophthalmology. Tasman W, Jaeger E (eds). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, New York, Baltimore 2003 ; Vol 3, Chap 50.
(5) CLARK A.F., BROTCHIE D., READ A.T., HELLBERG P., ENGLISH-WTIGHT S., PANG I.H;, ETHIER C.R., GRIERSON I. – Dexamethasone alters F-actin architecture and promotes cross-linked actin network formation in human trabecular meshwork tissue. Cell Motil Cytoskeleton 2005 ; 2 : 83-95.
(6) ENGELBRECHT-SCHNÜR S., SIEGNER A., PREHM P., LÜTJEN-DECROLL E. – Dexamethasone treatment decreases hyaluronan-formation by primate trabecular meshwork cells in vitro. Exp Eye Res 1997 ; 64 : 539-543.
(7) FRANÇOIS J. – Cortisone et tension oculaire. Ann Ocul 1954 ; 187 : 805-816.
(8) GARBE E., LE LORIER J., BOIVIN J.F., SUISSA S. – Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. JAMA 1997 ; 277 : 722-727.
(9) JOHNSON D., GOTTANKA J., FLÜGEL C., HOFFMANN F., FUTA R., LÜTJEN-DECROLL E. – Ultrastructural changes in the trabecular meshwork of human eyes treated with corticosteroids. Arch Ophthalmol 1997 ; 115 : 375-383.

(10) KARALI A., RUSSELL P., STEFANI F.H., TAMM R. – Localization of myocilin/trabecular meshwork-inducible glucocorticoid response protein in the human eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000; 41: 729-740.
(11) KNEPPER P.A., GOOSSENS W., HVIZD M., PALMBERG P. – Glycosaminoglycans of the human trabecular meshwork in primary open-angle glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 1996; 7: 1360-1367.
(12) LAM D., FAN D., NG J., YU C., WONG C., CHEUNG A. – Ocular hypertensive and anti-inflammatory response to different dosages of topical dexamethasone in children: a randomized trial. Clin Exp Ophthalmol 2005; 33: 252-258.
(13) LEUNG Y.F., TAM P.O., LEE W.S., LAM D.S., YAM H.F., FAN B.J., THAM C.C., CHUA J.K., PANG C.P. – The dual role of dexamethasone on anti-inflammation and outflow resistance demonstrated in cultured human trabecular meshwork cells. Mol Vis 2003; 9: 425-439.
(14) LO W.R., ROWLETTE L.L., CAVALLERO M., YANG P., HERNANDEZ M.R., BORRAS T. – Tissue differential microarray analysis of dexamethasone induction reveals potential mechanisms of steroid glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 44: 473-485.
(15) MCLEAN J.M. – Discussion of a paper by Woods AC: Use of ACTH and cortisone. Trans Am Ophthalmol Soc 1950; 48: 259.
(16) MOORTHY R., MERMOUD A., BAERVELDT G., MINCKLER D., LEE P, RAO N. – Glaucoma associated with uveitis. Surv Ophthalmol 1997; 41: 361-394.
(17) NUSSENBLATT R., WHITCUP S. – Uveitis, fundamental and clinical practice. Mosby Ed. Philadelphia, Pennsylvania 2004; Chap 7: 98-99.
(18) PARK H., YI K., KIM H. – Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. Korean J Ophthalmol 2005; 19: 122-127.
(19) SASSANI J.W. – Glaucoma. Duane's Foundations of clinical ophthalmology. Tasman W, Jaeger E (eds). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, New York, Baltimore Ed 2004; Vol 3, Chap 19.
(20) TAMM E.R. – Myocilin and glaucoma: facts and ideas. Prog Retin Eye Res 2002; 21: 395-428.
(21) UEDA J., WENTZ-HUNTER K.K., LILLIAN CHENG E., FUKUCHI T., ABE H., YUE B. – Ultrastructural localization of myocilin in human trabecular meshwork cells and tissues. J Histochem and Cytochem 2000; 48: 1321-1330.
(22) VAN BOXTEL L., HARDUS P., AL HASSAN W., VAN VOORST VADER P., JANSONIUM N. – Corticosteroids and the risk of glaucoma. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2005; 149: 2485-2489.
(23) WORDINGER R.J., CLARK A.F. Effects of glucocorticoids on the tabecular meshwork: towards a better understanding of glaucoma. Prog Retin Eye Res 1999; 18: 629-667.

.....

Correspondance et tirés à part:

Dr F. BREMER
Service d'Ophtalmologie
Hôpital Erasme
Route de Lennik, 808
B- 1070 Bruxelles
Téléphone: 02/555.45.14
Fax: 02/555.67.37
E-mail: francoise.bremer@coditel.net