

Prendre en charge le Glaucome : au delà de la Pression intra-oculaire...

S. Hammoud et Y. Lachkar - Hôpital Saint Joseph- Paris

La pression intra-oculaire (PIO) est l'unique facteur de risque modifiable pour le glaucome. Cependant, dans notre pratique quotidienne, nous sommes confrontés à des patients qui montrent des signes de progression malgré des valeurs normales et optimisées de la PIO. Ces mêmes patients font de mauvais candidat à la chirurgie du fait d'une difficulté à garantir un abaissement supplémentaire de la PIO, ou d'un risque de perte du point de fixation chez des patients en glaucome sévère.

Des mécanismes au-delà de la PIO sont impliqués dans la pathogenèse du glaucome et nous semblons tous en être conscients. Dans une grande enquête épidémiologique observationnelle réalisée par le laboratoire Densmore auprès de 500 ophtalmologistes en 2015, 90 % déclaraient rechercher des facteurs de risques vasculaires chez les patients en GPAO. Notre connaissance et notre action sur ces derniers sont imparfaites. Il convient de se doter d'outils plus efficaces pour prévenir et minimiser l'atteinte. Nous développerons ici les éléments devant susciter notre vigilance.

La perfusion oculaire

Selon la théorie mécanique, l'augmentation de la PIO provoque l'étirement et l'écrasement des fibres nerveuses. La théorie vasculaire considère le glau-

come comme une conséquence de l'apport sanguin insuffisant en raison de la PIO élevée ou d'autres facteurs réduisant la perfusion sanguine oculaire⁽¹⁾. Dans les 2 cas, l'interruption du flux des facteurs neurotrophiques entraîne l'apoptose des cellules ganglionnaires par blocage du transport axonal rétrograde.

Théoriquement, il existe trois causes potentielles à la réduction de la perfusion oculaire: Une résistance accrue à l'écoulement sanguin, une réduction de la pression de perfusion oculaire, et une augmentation de la viscosité sanguine⁽¹⁾. Néanmoins, peu de supports dans la littérature sont présents pour supposer des changements dans la viscosité sanguine. Davantage d'études seraient nécessaires pour clarifier ces interactions éventuelles.

Des résistances vasculaires accrues

Elles seraient due à de l'artériosclérose, à un vasospasme, à une vascularite, ou à une dérégulation fonctionnelle du diamètre vasculaire.

> **Athérosclérose** : Quantité d'études avec des effectifs importants ont essayé de préciser les facteurs de risques vasculaires. L'hypertension artérielle (HTA) est admise comme associée positivement au glaucome (2, 3). Les études ne permettent pas d'en déduire de même pour les autres facteurs cardiovasculaires, même si ces derniers

(dyslipidémie, diabète..) sont statistiquement plus fréquents dans les études épidémiologiques chez les patients glaucomateux.

> **Dérégulation vasculaire** : Un nombre croissant de preuves suggère que la réduction du débit sanguin oculaire serait davantage liée à une dérégulation vasculaire plutôt qu'à une athérosclérose⁽⁴⁾. Pour illustrer cela : tandis que les hommes ont plus précocement des plaques d'athérosclérose et un risque cardiovasculaire plus important, ce sont les femmes qui sont exposées à un risque plus élevé de développer un GPN⁽⁵⁾.

> **Vasospasme** : Il s'agit d'une vasoconstriction périphérique réversible inappropriée. Les syndromes vasospastiques comprennent la maladie de Raynaud, l'acrocyanose et le livedo reticularis. Les patients migraineux sont plus fréquemment vasospastiques⁽⁶⁾. Weinstein est le premier à montrer une corrélation entre le syndrome de Raynaud et le glaucome⁽⁷⁾. La Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study a défini la migraine comme un facteur de risque indépendant d'aggravation dans le GPN. (Drance et al, Am J Ophthalmol 2001). Drance puis Flammer décriront le glaucome vasospastique (8, 9). Le syndrome vasospastique oculaire est associé à la neuropathie optique glaucomateuse et à la NOIAA. Ce syndrome peut être considéré comme un facteur de risque indépendamment de la PIO, mais agissant de concert avec celle-ci.

■ Une réduction de la pression de perfusion

Elle pourrait être due à une PIO augmentée ou une pression artérielle (PA) diminuée. La pression de perfusion oculaire doit demeurer au-dessus d'un niveau minimum, car une pression réduite induit un mécanisme d'ischémie-reperfusion générant des radicaux libres et la cascade apoptotique des cellules ganglionnaires rétiniennes.

> **Hypotension artérielle nocturne :** Les études la retrouvent, essentiellement avec une composante diastolique basse, comme étant un facteur de risque significatif de glaucome à pression élevée et surtout à pression normale. Il est ainsi estimé qu'une pression de perfusion diastolique inférieure à 30mmHg augmentait le risque de glaucome d'un facteur 6⁽¹⁰⁾. Une hypotension artérielle nocturne est marquée par un risque de progression accrue de la maladie glaucomateuse⁽¹¹⁾. Le rôle de l'hypotension orthostatique dans la pathogenèse du GPN est également démontré⁽¹²⁾.

> **Fluctuation PA :** De même que des fluctuations de la PIO sont plus fortement corrélées à la progression des atteintes du champ visuel⁽¹³⁾, des fluctuations de la PA seraient plus dommageables qu'une diminution régulière de celle-ci⁽¹⁴⁾.

> **Le syndrome d'apnée du sommeil (SAS) :** Le taux de saturation en oxygène du sang diminue, perturbant la perfusion du NO.⁽¹⁵⁾ L'association GPAO et SAS a été décrite dès 1982 par Walsh et Montplaisir, et reprise entre autre secondairement par Mojón et al^(16,17). Une méta-analyse récente retrouvait un Risque relatif de 1,41 d'avoir un SAS chez les patients glaucomateux⁽¹⁸⁾.

En pratique :

- > Le seul traitement ayant un effet prouvé reste, à ce jour, l'abaissement de la PIO, qui parmi ces divers mécanismes d'action, augmente la pression de perfusion oculaire.
- > Une réduction des risques vasculaires, tel que la perte de poids, l'arrêt du tabac et le sport contribueraient à diminuer les fluctuations du flux sanguin oculaire^(19,22).
- > Rechercher soigneusement et corriger les hypotensions artérielles, nocturnes ou orthostatiques souvent liées à un traitement anti-hypertenseur mal adapté.
- > Rechercher la prise de traitements vasoconstricteurs - type vasoconstricteurs nasaux- qui réduisent le flux sanguin oculaire.
- > Les inhibiteurs calciques, puissants vasodilatateurs, peuvent avoir des indications :
 - Cas de patients ayant une HTA avec GPAO à PIO normale ou élevée ou associé à une composante vasospastique importante.
 - Intérêt propre en absence d'HTA chez les patients vasospastiques ou migraineux^(20,21).

La pression translaminaire

Alors que nous mettons l'accent sur le contrôle de la pression à l'avant de l'œil, les dégâts se passent en arrière de celui-ci. Les Tonomètres actuels mesurent la PIO Transcornéenne. Il semblerait que ce ne soit pas cette dernière qui importe, mais la différence de pression au travers de la lame criblée.

La lame criblée constitue la partie postérieure de l'excavation optique et la partie interne de la tête du NO. Elle forme une frontière avec l'espace rétrobulbaire. Il existe un gradient de pression au travers de la lame criblée, dit translaminaire,

qui est égal à la PIO moins la pression dans le LCR dans l'espace rétrobulbaire. Dans le GPAO, un déplacement postérieur de la lame criblée est observé générant une exposition plus importante de la surface de cette dernière à la pie mère et au LCR.. Un pincement des fibres nerveuses suivant la lame criblée est ainsi observé causant leur raréfaction secondaire avec observation d'une majoration de l'excavation physiologique. De récentes données ont trouvé un lien entre la pression intra-crânienne (PIC), la PIO et le glaucome, montrant qu'il existait un abaissement de la PIC avec une augmentation du gradient translaminaire chez des sujets présentant un GPN et un GPAO^(23,24). Ces résultats optent pour un mécanisme barotraumatique dans les cas de GPN.

Une hypotension artérielle est un des facteurs associés au glaucome avec une réduction de la pression de perfusion oculaire. Une autre conséquence serait une diminution de la pression du LCR, corrélée à la PA, augmentant ainsi le gradient de pression translaminaire et le traumatisme du NO.

Le gradient translaminaire est inversement lié à l'épaisseur de la lame criblée. Ce fut un des éléments pour expliquer la sensibilité accrue du NO chez les patients myopes forts⁽²⁵⁾.

Le surpoids est un facteur de risque d'élévation de la PIC et d'HTIC idiopathique. Inversement Asrani a récemment démontré qu'un faible IMC met les patients à risque de GPN⁽²⁶⁾.

Un des traitements non médicamenteux de l'HTIC bénigne consiste à surélever la tête pour faire baisser la pression veineuse intracrânienne, et ainsi majorer le drainage du LCR. Dans l'étude de Lazzaro et al⁽²⁷⁾, les auteurs concluaient que dormir avec la tête surélevée de 20 degrés réduisait de façon semblable les mesures de la PIO nocturne chez les patients glaucomateux et sains.

Dans le cadre d'une aggravation malgré une PIO bien contrôlée, les mesures pratiques pourraient ainsi détecter au mieux une hypotension orthostatique, de prendre des mesures diététiques en cas d'IMC trop bas et de dormir la tête surélevée ou non à plat.

Ainsi la relation entre la PIC et la PIO serait d'une importance notable pour la structure et la fonction de la tête du NO. Mesurer seulement la pression Transcornéenne serait insuffisante pour expliquer les dommages glaucomateux, en particulier dans le GPN. Le développement des techniques non invasives d'évaluation de la PIC permettront de mieux explorer cette voie et d'en déduire des mesures pratiques dans le glaucome.

Neuroprotection et neurorégénération

Le terme neuroprotection est très souvent utilisé pour décrire la préservation relative de la structure et de la fonction des cellules ganglionnaires rétiniennes. L'idée d'utiliser un traitement neuroprotecteur pour la gestion du glaucome découlait des résultats positifs de l'emploi de médicaments neuroprotecteurs pour le traitement de certaines maladies neurodégénératives du système nerveux central, tels que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson.

Tous les médicaments pour le glaucome actuellement approuvés sont dirigés pour abaisser la pression intra-oculaire. La Neuroprotection offre un potentiel comme thérapie complémentaire.

Plus de 500 agents neuroprotecteurs ont été étudiés pour le traitement des maladies neurodégénératives, et la Food and Drug Association (FDA) a approuvé le riluzole et la mémantine respectivement dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique et la maladie d'Alzheimer.

Les études expérimentales sur la mémantine menées dans le glaucome étaient

encourageantes. Néanmoins, deux essais contrôlés randomisés chez des patients atteints de glaucome chronique, menés par Allergan, n'ont pas permis de mettre en évidence une efficacité clinique⁽²⁸⁾. Même si plusieurs médicaments ont déjà démontré *in vitro* des propriétés neuroprotectrices, aucun d'entre eux n'a encore montré un effet clinique neuroprotecteur dans des études contrôlées randomisées à grande échelle.

Par définition, un effet neuroprotecteur doit être considéré comme indépendant de la diminution de la PIO, confrontant les études à des difficultés méthodologiques. Pareillement, les études utilisant la périmétrie automatisée sont facilement confondues par des biais incluant la régression statistique vers la moyenne et l'effet d'apprentissage, rendant l'interprétation indépendamment de la PIO difficile.

Ces échecs et ces difficultés ont contribué à décourager l'industrie pharmaceutique dans la recherche sur la neuroprotection.

A ce jour, cet objectif n'est pas atteint en clinique même si des molécules ont un potentiel actif :

> Brimonidine (Alphagan) est le seul agent efficace, prouvé par des études contrôlées randomisées. Son mode d'action à ce niveau reste inconnu⁽²⁹⁾.

> Nicox développe un traitement combiné le latanoprost-bunod - analogue de prostaglandine associé à un donneur de monoxyde d'azote fractionnée. Les donneurs d'oxyde nitrique permettraient une distension trabéculaire et augmenteraient le flux l'humeur aqueuse par action sur le cytosquelette d'actine myosine.

> L'extrait de Ginkgo Biloba exercerait un effet protecteur contre le métabolisme oxydatif et améliorerait le flux de perfusion oculaire par un effet fluidifiant sanguin. Le traitement à long terme avec de l'extrait de Ginkgo biloba pendant 4 ans chez les sujets atteints de GPN ralen-

tissait de façon significative la progression des anomalies du champ visuel sans affecter la PIO (30,31). Le stress oxydatif est en cause dans la cascade apoptotique conduisant à la mort des cellules ganglionnaires rétiniennes. L'intérêt d'un complément en antioxydant réside dans ce mécanisme pathogénique.

> La citicoline, un intermédiaire dans la biosynthèse de la membrane lipidique, est prescrit dans les accidents vasculaires cérébraux et la maladie d'Alzheimer. Bien que son mécanisme d'action reste incertain, une série d'essais cliniques, y compris un essai contrôlé randomisé ont démontré une amélioration sur le champ visuel, les PEV et ERG des patients atteints de glaucome^(32,33,34).

> Un implant de délivrance intra-vitréen prolongé de ciliary nerve growth factor (CNTF) est en attente de phase 2 dans le glaucome et en cours de phase 2 dans la DMLA atrophique. Des modèles animaux de dégénérescence rétinienne suggèrent que le CNTF a un effet neuroprotecteur sur les photorécepteurs⁽³⁵⁻⁴⁰⁾. Les premières conclusions de la phase 1 rassurent sur son innocuité chez l'Homme. En 18 mois de suivi, la PIO a été bien contrôlée dans les yeux traités et non traités. Alors que le visual field index (VFI) de l'œil non traité se détériorait au cours des 18 mois, le VFI de l'œil implanté se majorait de 10 points. En outre, la sensibilité au contraste semblerait plus stable sur l'œil implanté.

En pratique :

- Intérêt d'un complément en traitement antioxydant, et d'avoir une alimentation riche en fruits à propriétés antioxydantes⁽⁴¹⁾.
- Intérêt d'un traitement par mémoptoc (Densmore) qui combine entre autre citicoline et ginkgo biloba.
- Éviter les neurotoxiques tel que l'alcool à haute dose.
- Traiter une carence en Vitamine B12 et B6.

Conclusion

La prise en charge du glaucome chronique a pour objectif la protection des cellules ganglionnaires rétiniennes et de leurs axones. Cela passe essentiellement par l'abaissement de la PIO jusqu'à ce qu'elle n'exerce plus en théorie d'effets délétères sur le nerf optique.

Mais lorsque le glaucome progresse malgré un traitement pressonnier bien conduit, il faut se tourner naturellement vers une prise en charge complémentaire : Veiller ainsi à une vasculoprotection et traiter l'environnement vasculaire du patient en collaboration avec son médecin traitant et renforcer la protection du nerf optique avec une neuroprotection directe.

Dans l'attente de médications plus performantes et à la lumière des connaissances actuelles, il convient d'essayer de gérer au mieux et à très long terme la vision des patients. ■

Liens d'intérêts :

YL est consultant pour Allergan, Alcon et Théa

RÉFÉRENCES

- Flammer J, Haefliger IO, Orgül S, Resink T. Vascular dysregulation: a principal risk factor for glaucomatous damage? *Journal of Glaucoma*. 1999;8(3):212-219.
- Dielemans I, Vidgerling JR, Algara D, Hofman A, Grobbee DE, Jong PT (1995) Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure and systemic blood pressure in the general elderly population. The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 102:54-60
- Drance SM, Schulzer M, Thomas B, Douglas GR (1981) Multivariate analysis in glaucoma. Use of discriminant analysis in predicting glaucomatous visual field damage. *Arch Ophthalmol* 99:1019-1022
- Griesshaber MC, Flammer J. Blood flow in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2005;16:79-83.
- E. Stensland-Bugge, K.H. Bona, O. Joakimsen. Age and sex differences in the relationship between inherited and lifestyle risk factors and subclinical carotid atherosclerosis: the tromso study. *Atherosclerosis*, 154 (2001), pp. 437-448
- Gasser P, Melenberg O., 1991. Finger microcirculation in classical migraine. A video-microscopic study of nailfold capillaries. *Eur. Neurol.* 31, 168-171.
- Weinstein P. Data concerning the pseudoglaucoma. *Acta Ophthalmol* 1963; 41:275-8
- Broadway D.C., Drance S.M. Glaucoma and vasospasme *Br J Ophthalmol* 1998 ; 82 : 855-856
- Flammer J., Mozaffarieh M. Autoregulation, a balancing act between supply and demand *Can J Ophthalmol* 2008 ; 43 : 317-32
- Tielsch J.M., Katz J., Sommer A., Quigley H.A., Javitt J.C. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment *Arch Ophthalmol* 1995 ; 113 : 216-221 [cross-ref]
- Bonomi L. Prevalence of glaucoma and intraocular pressure distribution in a defined population. The Egna-Neumarkt Study *Ophthalmology* 1998 ; 105 : 209-215
- Demailly P, Cambien F, Plouin PF, et al. Do patients with low tension glaucoma have particular cardiovascular characteristics ? *Ophthalmologica* 1984 ; 188 :65-75
- S. Asrani, R. Zeimer, J. Wilensky, D. Gleser, S. Vitale, K. Lindenmuth. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J. Glaucoma*, 9 (2000), pp. 134-142
- K. Kashiwagi, O. Hosaka, F. Kashiwagi, K. Taguchi, J. Mochizuki, H. Ishii, H. Ijiri, K. Tamura, S. Tsukahara. Systemic circulatory parameters: comparison between patients with normal tension glaucoma and normal subjects using ambulatory monitoring. *Jpn. J. Ophthalmol.*, 45 (2001), pp. 388-396
- Lin PW, Friedman M, Lin HC, Chang HW, Wilson M, Lin MC. Normal tension glaucoma in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *J Glaucoma*. 2010 Sep 16 [doi: 10.1097/JG.0b013e3181f3eb81].
- Walsh, J.T., Montplaisir, J., 1982. Familial glaucoma with sleep apnoea: A new syndrome? *Thorax* 37, 845-849.
- Mojon, D.S., Hess, C.W., Goldblum, D., Fleischhauer, J., Koerner, F., Bassetti, C., Mathis, J., 1999b. High prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome. *Ophthalmology* 106, 1009-1012.
- Shi Y, Liu P, Guan J, Lu Y, Su K. Association between glaucoma and obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis and systematic review. *PLoS One*. 2015 Feb 23;10(2):e0115625. doi: 10.1371/journal.pone.0115625. eCollection 2015.
- Lee AJ, Rohtchina E, Wang JJ, Healey PR, Mitchell P. Does smoking affect intraocular pressure? Findings from the Blue Mountains Eye Study. *J Glaucoma* 2003;12:209-12.
- Geyer O, Neudorfer M, Kessler A, et al. Effect of oral nifedipine on ocular blood flow in patients with low tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1996; 80:1060-62
- Gayer AZ, Gasser P, Flammer J. The influence of magnesium on visual field and peripheral vasospasm in glaucoma. *Ophthalmologica* 1995; 209:11-3
- Tsai JC. Influencing ocular blood flow in glaucoma patients: the cardiovascular system and healthy lifestyle choices. *Can J Ophthalmol*. 2008 Jun;43(3):347-50. doi: 10.3129/i08-035.
- Marek B, et al. Cerebrospinal fluid pressure and glaucoma: regulation of trans-lamina cribrosa pressure. *Br J Ophthalmol* 2013;0:1-5. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-303884
- Berdahl, JP et al. 2008. Cerebrospinal fluid pressure is decreased in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*, 115(5), 763-768.
- Jonas JB, Berenshtein E, Holbach L. Lamina cribrosa thickness and spatial relationships between intraocular space and cerebrospinal fluid space in highly myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Aug;45(8):2660-5.
- Asrani S, Samuels B, Thakur M, Santiago C, Kuchibhatla M. Clinical profiles of primary open angle glaucoma versus normal tension glaucoma patients: a pilot study. *Curr Eye Res*. 2011 May;36(5):429-35. doi: 10.3109/02713683.
- Lazzaro EC, Mallick A, Singh M, Reich I, Elmans S, Stefanov DG, Lazzaro DR. The effect of positional changes on intraocular pressure during sleep in patients with and without glaucoma. *J Glaucoma*. 2014 Jun-Jul;23(5):282-7. doi: 10.1097/OJ.0000435848.90957.fe.
- Sena DF, Lindsley K. Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD006539.
- Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, Ritch R, Gardiner S; Low Pressure Glaucoma Study Group. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low Pressure Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(4): 671-681.
- Lee J, Sohn SW, Kee C. Effect of Ginkgo biloba extract on visual field progression in normal tension glaucoma. *J Glaucoma*. 2013;22(9):780-784
- Quaranta L, Bettelli S, Uva MG, Semeraro F, Turano R, Gandolfo E. Effect of Ginkgo biloba extract on preexisting visual field damage in normal tension glaucoma. *Ophthalmology*. 2003;110(2):359-362; discussion. 362-354.
- L. Ottobelli, L. Rossetti et al. Oral Solution in Glaucoma: Is There a Role in Slowing Disease Progression? *Ophthalmologica* 2013;229:219-226.
- Parisi V, Manni G, Colacino G, Buccini MG. Cytidine-5'-diphosphocholine (citicoline) improves retinal and cortical responses in patients with glaucoma. *Ophthalmology*. 1999; 106:1126-1134.
- Rejdak R, Toczolowski J, Kurkowski J, et al. Oral citicoline treatment improves visual pathway function in glaucoma. *Med Sci Monit*. 2003; 9:PI24-PI28.
- LaVail MM, Yasumura D, Matthes MT, et al. Protection of mouse photoreceptors by survival factors in retinal degenerations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39(3):592-602.
- Cayouette M, Gravel C. Adenovirus-mediated gene transfer of ciliary neurotrophic factor can prevent photoreceptor degeneration in the retinal degeneration (rd) mouse. *Hum Gene Ther*. 1997;8(4):423-430.
- Cayouette M, Behn D, Sendtner M, et al. Intraocular gene transfer of ciliary neurotrophic factor prevents death and increases responsiveness of rod photoreceptors in the retinal degeneration slow mouse. *J Neurosci*. 1998;18(22):9282-9293.
- Leaver SG, Cui Q, Plant GW, et al. AAV-mediated expression of CNTF promotes long-term survival and regeneration of adult rat retinal ganglion cells. *Gene Ther*. 2006;13(18):1328-1341.
- MacLaren RE, Buch PK, Smith AJ, et al. CNTF gene transfer protects ganglion cells in rat retinae undergoing focal injury and branch vessel occlusion. *Exp Eye Res*. 2006;83(5):1118-1127.
- Kauper K, McGovern C, Sherman S, et al. Two-year intraocular delivery of ciliary neurotrophic factor by encapsulated cell technology implants in patients with chronic retinal degenerative diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(12):7484-7491.
- Joann A. Giaconi, et al, The Association of Consumption of Fruits/Vegetables with Decreased Risk of Glaucoma among Older African American Women in the Study of Osteoporotic Fracture. *Am J Ophthalmol*. 2012 Oct; 154(4): 635-644.