

## Revue générale

# Glaucome : les facteurs non pressionnels

**RÉSUMÉ :** Le glaucome primitif à angle ouvert est une pathologie multifactorielle, dont l'hypertonie oculaire est le principal facteur de risque. Cependant, les glaucomes à pression normale et les glaucomes évolutifs, malgré une pression intraoculaire normalisée, sont la preuve de l'existence de facteurs non pressionnels, voire d'un processus apoptotique des cellules ganglionnaires rétinienne évoluant pour son propre compte.



**C. CHAMARD**  
Service Ophtalmologie, CHU MONTPELLIER.

Le glaucome est une neuropathie optique chronique progressive liée à la perte des cellules ganglionnaires rétinienne, se manifestant par des anomalies de la papille optique et des altérations subséquentes du champ visuel.

### Les facteurs de risque de glaucome

La pression intraoculaire est le principal facteur de risque modifiable à l'heure actuelle. Selon des études longitudinales, le risque de développer un GPAO augmente de 10 à 12 % pour chaque mmHg supplémentaire [1-3]. L'étude pivotale randomisée OHTS (*Ocular Hypertension Treatment Study*) montrait une diminution du taux de conversion des hypertensions intraoculaires isolées en glaucome à cinq ans, avec un taux passant de 9,5 % à 4,4 % sous l'effet d'un traitement par collyres hypotonisants [4].

L'EMGT Study s'intéressait aux GPAO débutants naïfs de tout traitement et montrait qu'une réduction de 25 % de la PIO initiale réduisait de 50 % le risque de progression vers un GCAO.

Cependant les déficits glaucomateux sont évolutifs chez quasiment 50 % des patients, malgré une réduction de la PIO [5].

Ces données sont la preuve que la PIO n'est pas le seul facteur de risque de glaucome.

Les autres facteurs de risque décrits dans la littérature sont : la myopie forte (HR = 2,3), les antécédents familiaux de glaucome au premier degré (HR = 3-9), l'âge et la pression de perfusion oculaire.

La pression de perfusion oculaire est la différence entre la pression artérielle et la pression intraoculaire. L'analyse longitudinale réalisée dans la *Rotterdam Eye Study* sur dix ans de suivi a confirmé que la baisse de la pression de perfusion oculaire était un facteur de risque de glaucome [6]. L'hypotension artérielle, notamment nocturne (chez les patients traités pour hypertension artérielle), le terrain vasospastique (syndrome de Raynaud, migraines) et le syndrome d'apnées du sommeil sont des maladies pourvoyeuses d'hypoperfusion oculaire et sont donc des facteurs de risque de glaucome [7].

Une récente étude de 2024 a évalué la prévalence des GPN chez des patients avec hyperaldostéronisme primaire. Parmi les 212 patients inclus avec hyperaldostéronisme, la prévalence du GPN était de 11,8 %, significativement plus que dans le groupe sans hyperaldostéronisme (5,2 % ; *odds ratio* = 4,019, *P* = .022) [8].

## Revue générale

### POINTS FORTS

- Bilan minimal d'un GPN : holter tensionnel des 24 h, polysomnographie.
- La baisse de la PIO est efficace pour ralentir la progression des GPN.
- Le nicotinamide (vitamine B3) est une molécule d'intérêt en neuroprotection :
  - son taux plasmatique et intrarétinien est plus faible chez les patients glaucomateux ;
  - une supplémentation orale en nicotinamide (aussi appelé niacinamide) améliore le profil mitochondrial des CGR et protège les CGR de l'apoptose, avec un effet-dose.

#### Quand s'intéresser aux facteurs non pressionnels ?

Le diagnostic de glaucome à pression normale est un diagnostic d'élimination, retenu après exclusion d'un glaucome à pression élevée méconnu ou d'une neuropathie optique non glaucomateuse, une atteinte rétinienne, voire une atteinte neurologique centrale.

Les glaucomes à pression élevée avec une PIO apparaissant normale à la consultation peuvent être :

- un artefact de mesure de la PIO : pachymétrie fine, postchirurgie réfractive, hystérèse cornéenne basse ;
- un glaucome éteint : cortisonique, uvéitique, pigmentaire ;
- un glaucome à pics hypertensifs : fermeture de l'angle, pseudo-exfoliation capsulaire, pigmentaire.

Une fois ces diagnostics différentiels éliminés par un interrogatoire précis et un examen ophtalmologique complet comprenant notamment une gonioscopie, le diagnostic de glaucome à pression normale est évoqué.

Sont alors recherchés les facteurs d'hypoperfusion oculaire :

- une hypotension artérielle par un holter TA des 24 h ;

– un syndrome d'apnée obstructif du sommeil (SAOS) par une polysomnographie ;

– une imagerie carotidienne ne sera pas réalisée systématiquement et sera réservée aux cas d'ischémie oculaire.

#### Quelle prise en charge des facteurs non pressionnels ?

La baisse de la PIO s'est révélée efficace pour ralentir la progression des GPN dans la *Collaborative Normal Tension Glaucoma Study* [9].

*A contrario*, aucune étude n'a prouvé le bénéfice de la correction d'une hypotension artérielle nocturne sur la progression du GPN. Il est alors difficile de modifier un traitement hypotenseur au risque de faire remonter la tension artérielle diurne et faire courir au patient un plus grand risque cardio-vasculaire.

La découverte d'un SAOS sévère mérite un appareillage. Si le bénéfice du traitement du SAOS sur l'évolution du GPN reste encore débattu, le risque cardio-vasculaire du patient ainsi que sa qualité de vie se verront améliorés [10].

Enfin, les traitements neuroprotecteurs ont une place particulièrement inté-

ressante dans ce type de glaucome et la recherche a prouvé leur intérêt ces dernières années.

#### Focus sur le nicotinamide (aussi appelé niacinamide) et la protection des mitochondries

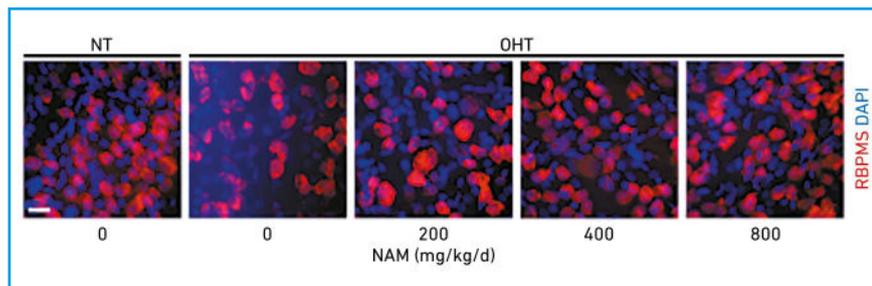
Sous l'effet des différents facteurs suscités, les cellules ganglionnaires rétiniennes (CGR) du patient glaucomateux entament un processus de dégénérescence axonale.

Les CGR sont particulièrement vulnérables aux déficits en mitochondries, comme en témoignent les neuropathies optiques mitochondriales héréditaires (la neuropathie optique héréditaire de Leber et l'atrophie optique autosomique dominante). Il apparaît aujourd'hui que de telles anomalies mitochondriales existent également dans le glaucome.

**>>> Les CGR sont particulièrement vulnérables aux déficits en mitochondries. De telles anomalies mitochondriales existent également dans le glaucome.**

Des anomalies mitochondriales ont été rapportées dans des modèles murins de glaucome, notamment chez les souris DBA/2J où le séquençage de l'ARN a identifié un dysfonctionnement mitochondrial, confirmé par une réduction du volume des crêtes mitochondriales par microscopie électronique, survenant avant toute dégénérescence des CGR. On observe également, avec l'âge, un déclin des niveaux de NAD (nicotinamide adénine dinucléotide) rétinien, coenzyme clé du métabolisme, rendant les CGR sensibles au stress lié à l'hypertonie oculaire [11].

**Les niveaux de NAD peuvent être augmentés par une supplémentation orale en nicotinamide (vitamine B3), un précurseur du NAD, ou par une thérapie génique (NMNAT1, une enzyme terminale pour la biosynthèse du NAD), apportant une protection de mitochon-**



**Fig.1:** Le nicotinamide (aussi appelé niacinamide) est neuroprotecteur dans un modèle de rats hypertones [12]. Les RBPMS (RNA-binding protéines spécifiques des CGR) montrent un effet neuroprotecteur et dose-dépendant du nicotinamide (NAM) contre la perte en CGR et le rétrécissement nucléaire à J14. NT = normal tension; OHT = ocular hypertension (effectifs; n = 10 NT, 10 OHT, 9 OHT-NAM (200 mg/kg/d), 12 OHT-NAM (400 mg/kg/d), and 12 OHT-NAM (800 mg/kg/d).

**dries et une neuroprotection des CGR** dans ce modèle [11]; résultats répétés dans d'autres modèles de glaucome, montrant également un effet dose du nicotinamide (**fig.1**) [12].

### >>> Les patients atteints de GPAO ont des niveaux plus faibles de nicotinamide plasmatique.

Il a été démontré que les patients atteints de GPAO ont également des niveaux plus faibles de nicotinamide plasmatique, ce qui suggère une susceptibilité métabolique systémique dans le glaucome [13].

Ces résultats, à l'échelle animale et humaine, parviennent à démontrer l'intérêt du nicotinamide dans la neuroprotection appliquée au glaucome. Cette stratégie ne vient pas se substituer à la prise en charge de la pression intraoculaire, mais vient compléter la prise en charge globale des patients glaucomeux (GPN ou glaucome à pression élevée), pour limiter le processus apoptotique des CGR enclenché par les différents facteurs de risque de glaucome (hypertonie, hypoperfusion oculaire...) et exacerbé par les anomalies mitochondriales présentes chez ces patients.

## ■ Conclusion

Devant un glaucome à pression normale ou un glaucome restant évolutif malgré une normalisation de la PIO, il

est nécessaire de rechercher les facteurs non pressionnels associés au glaucome. Cependant, la prise en charge de ces facteurs (notamment l'appareillage des SAOS) n'a pas prouvé son bénéfice sur l'évolution du glaucome. La neuroprotection gagne en intérêt ces dernières années, avec la découverte du rôle des mitochondries dans la physiopathologie du glaucome et de molécules neuroprotectrices au niveau de preuves grandissant comme le nicotinamide. Ces molécules peuvent se montrer intéressantes dès les stades précoces de la pathologie glaucomeuse et s'appliqueront certainement à d'autres pathologies neurodégénératives.

## BIBLIOGRAPHIE

1. LE A, MUKESH BN, McCARTY CA *et al.* Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003;44:3783-3789.
2. CZUDOWSKA MA, RAMDAS WD, WOLFS RCW *et al.* Incidence of glaucomatous visual field loss: a ten-year follow-up from the Rotterdam Study. *Ophthalmology*, 2010;117:1705-1712.
3. NEMESURE B, HONKANEN R, HENNIS A *et al.* Barbados Eye Studies Group. Incident open-angle glaucoma and intraocular pressure. *Ophthalmology*, 2007;114:1810-1815.
4. KASS MA, HEUER DK, HIGGINBOTHAM EJ *et al.* The ocular hypertension treatment study: A randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma.

*Arch Ophthalmol*, 2002;120:701-713; discussion 829-830.

5. LESKE MC, HEIJL A, HUSSEIN M *et al.* Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*, 2003;121:48-56.
6. DIELEMANS I, VINGERLING JR, WOLFS RC *et al.* The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-based study in The Netherlands. The Rotterdam Study. *Ophthalmology*, 1994;101:1851-1855.
7. LEGGIEWIE B, GOVERIS H, BAHR K. A Narrative review of the association between obstructive sleep apnea and glaucoma in adults. *Int J Mol Sci*, 2022;23:10080.
8. HIROOKA K, HIGASHIDE T, SAKAGUCHI K *et al.* Prevalence of normal-tension glaucoma in patients with primary aldosteronism. *Am J Ophthalmol*, 2024;269:339-345.
9. ANDERSON DR. Normal Tension Glaucoma Study. Collaborative normal tension glaucoma study. *Curr Opin Ophthalmol*, 2003;14:86-90.
10. SYMES RJ, MIKELBERG FS. Normal tension glaucoma management: a survey of contemporary practice. *Can J Ophthalmol*, 2017;52:361-355.
11. WILLIAMS PA, HARDER JM, FOXWORTH NE *et al.* Vitamin B3 modulates mitochondrial vulnerability and prevents glaucoma in aged mice. *Science*, 2017; 355:756-760.
12. TRIBBLE JR, OTMANI A, SUN S *et al.* Nicotinamide provides neuroprotection in glaucoma by protecting against mitochondrial and metabolic dysfunction. *Redox Biol*, 2021;43:101988.
13. KOUASSI NZOUGHET J, CHAO DE LA BARCA JM, GUEHLOUZ K *et al.* Nicotinamide deficiency in primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019;60:2509-2514.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.