

Pression artérielle et glaucome: attention à la pression artérielle nocturne

Dr RÉMY MARTIN-DU PAN^a, PD Dr MENNO PRUIJM^b, Pr MICHEL BURNIER^b et Dr GORDANA SUNARIC-MEGEVAND^c

Rev Med Suisse 2016; 12: 1518-21

Le glaucome est la 2^e cause de cécité dans les pays industrialisés. Un des principaux facteurs de risque du glaucome à angle ouvert, la forme la plus fréquente, est l'augmentation de la pression intraoculaire (PIO). Une baisse excessive de la pression artérielle (PA) pendant la nuit (dipping) favorise des processus ischémiques au niveau du nerf optique, qui jouent un rôle dans la progression du glaucome chez certains patients. En cas d'une progression du glaucome malgré une PIO satisfaisante, la mesure de la PA de 24 h est recommandée pour détecter l'hypotension nocturne. La relation entre la PIO et la pression artérielle systémique reste controversée, et est passée en revue dans cet article, tout comme les recherches ayant observé l'effet des différentes classes d'hypertenseurs sur la PIO.

Arterial hypertension and glaucoma: watch out for nocturnal blood pressure

Glaucoma is the second cause of blindness in industrialized countries. One of the principal risk factors for open angle glaucoma, the most prevalent form of the disease, is an increase in intraocular pressure (IOP). An excessive drop in nocturnal blood pressure (so called dipping) can be harmful by increasing ischemic damage to the optic nerve. In case of progression of glaucoma despite well controlled IOP, 24h BP monitoring is recommended. The relationship between IOP and systemic blood pressure has been the subject of several studies that are reviewed in this article. The influence of antihypertensive drugs on IOP is also discussed.

INTRODUCTION

Après la cataracte, le glaucome est la 2^e cause de cécité dans les pays industrialisés et touche environ 3% de la population. Le glaucome est traditionnellement défini comme une neuropathie optique dégénérative. Bien que le facteur de risque le plus fréquent et le mieux connu soit une augmentation de la pression intraoculaire (PIO), des formes de glaucome à PIO normale existent. Une pression artérielle systémique basse est associée à une augmentation de la prévalence^{1,2} et de l'incidence³ de glaucome à angle ouvert (GCAO), tout comme à une progression plus rapide de cette pathologie.⁴

L'hypertension artérielle (HTA) est l'une des maladies chroniques les plus prévalentes. Elle touche environ 36% de la population suisse dès l'âge de 35 ans.⁵ L'HTA semble corrélée avec la PIO, mais son rôle dans le développement et la progression du glaucome n'a pas été définitivement établi à ce jour.^{4,6}

^a FMH Médecine interne et endocrinologie, cabinet médical, Bd Helvétique 26, 1207 Genève, ^b Service de néphrologie et hypertension, CHUV, 1011 Lausanne, ^c Mémorial de la Fondation de Rothschild, Société Médicale de Beaulieu, Centre Ophtalmologique de Florissant, Avenue Krieg 44Bis, 1211 Genève menno.pruijm@chuv.ch

Dans cet article, nous ferons le point sur les mécanismes liant le glaucome à la pression artérielle systémique. L'influence de différents antihypertenseurs sur le glaucome sera également discutée.

DÉFINITIONS ET CLASSIFICATION

La classification des glaucomes est basée sur les mécanismes anatomiques (glaucome à angle ouvert et fermé) et sur l'étiologie (primaire ou secondaire). La Société européenne de glaucome (EGS) définit le glaucome comme: «Une neuropathie optique chronique progressive qui a, comme particularité commune, des modifications morphologiques de la tête du nerf optique et des fibres nerveuses rétiniennes en l'absence d'autres maladies oculaires ou de pathologies congénitales. Des pertes progressives des cellules ganglionnaires rétiniennes et du champ visuel sont associées à ces modifications.»

Le glaucome est une maladie multifactorielle, dont le facteur de risque le plus fréquent et le mieux connu est l'élévation de la PIO. Nous distinguons les glaucomes chroniques à angle ouvert (GCAO) et ceux à angle fermé (GAF). Les premiers sont provoqués par l'augmentation de la résistance à l'écoulement suite à l'accumulation de matériel dégénératif dans le trabéculum (un tissu de fibres collagènes situé à l'angle irido-cornéen), alors que les deuxièmes sont secondaires à une obstruction de l'angle irido-cornéen par un effet mécanique et positionnel de l'iris. Un rappel anatomique est donné dans la **figure 1**. En pratique, il est d'usage de distinguer les glaucomes primitifs, où aucune cause bien particulière n'est retrouvée, des glaucomes secondaires où un événement (traumatisme, infection) est bien identifié.

Bien que classiquement le glaucome ait été considéré comme une maladie à PIO élevée, il est aujourd'hui reconnu que des neuropathies glaucomeuses peuvent survenir à des PIO dites «normales», situées en-dessous de 21 mmHg.⁷ A ce jour, il est admis que le glaucome à pression normale (GPN) représente une variante du GCAO avec des valeurs de pression plus basses. Bien que, dans ce cas, la PIO joue aussi un rôle important, d'autres facteurs de risque peuvent être prédominants.

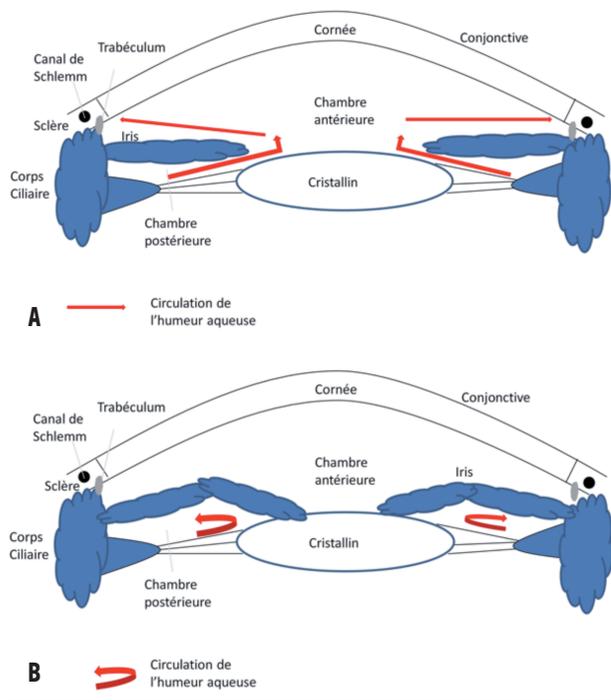
Le GCAO est la forme avec la prévalence la plus élevée chez les Européens et surtout chez les (Afro) Américains. Le GAF est fréquent chez les Asiatiques et les hypermétropes.

MÉCANISMES ET FACTEURS DE RISQUE

Les facteurs de risque pour le glaucome sont l'âge, la race, une anamnèse familiale positive, la présence de pseudo-exfoliation,

FIG 1 Rappel anatomique de l'œil

A. Anatomie normale; B. Glaucome à angle fermé.



une cornée mince et la myopie. Des facteurs vasculaires telle une maladie vasospastique (migraine, Raynaud) semblent avoir une incidence et une prévalence plus élevées dans le GPN.⁸ Ces dysrégulations vasculaires peuvent aggraver les atteintes d'une neuropathie optique glaucomateuse. Les mécanismes impliqués, bien qu'encore controversés dans la littérature, pourraient être liés à une hypoperfusion du nerf optique par la réduction de la pression de perfusion oculaire et/ou une atteinte de l'autorégulation vasculaire.⁸

Comme nous l'avons mentionné dans l'introduction, parmi les facteurs associés au glaucome et sa progression, on relève possiblement l'hypertension artérielle, mais surtout l'hypotension artérielle systémique.

RELATION ENTRE LA PRESSION ARTÉRIELLE ET LE GLAUCOME

Plusieurs études ont décrit un lien entre l'hypotension artérielle et le GPN.^{9,10} L'hypotension artérielle nocturne et/ou une baisse importante de la PA nocturne ont été retenues comme facteur de risque de progression du glaucome.^{11,12} Pechère-Bertschi et coll. ont démontré que les patients avec GPN ont une PA moyenne de 24 h plus basse. De plus, ils présentent plus fréquemment de l'orthostatisme et du dipping nocturne, et réabsorbent moins de sodium au niveau du tube proximal des reins.¹³ Malgré la diminution de la réabsorption tubulaire de sodium, le système rénine-angiotensine des patients avec GPN n'est pas activé, expliquant leur PA basse. D'autres études ont démontré qu'une importante baisse de la PA peut induire une diminution de la pression de perfusion du nerf optique.^{4,14}

À notre connaissance, aucune étude n'a évalué l'effet d'un supplément journalier de sel sur la progression de GPN, et cette pratique n'est donc pour l'instant pas recommandée de façon systématique. Cependant, il faut souligner que la relation entre la pression artérielle systémique et la perfusion de la tête du nerf optique est complexe et dépend de beaucoup d'autres facteurs comme l'autorégulation du flux oculaire.⁴

De nos jours, le rôle de l'hypertension artérielle comme facteur favorisant le glaucome reste très débattu.¹⁵⁻¹⁸ Plusieurs études trouvent une corrélation entre l'HTA et la PIO mais la relation entre l'HTA et le glaucome reste controversée. Une méta-analyse de Zhao et coll. a répertorié une soixantaine d'études de population montrant une relation entre l'HTA et la PIO. Une augmentation de la PA systolique moyenne de 10 mmHg s'accompagnait d'une élévation moyenne de la PIO de 0,2 mmHg, et de 0,17 mmHg pour une élévation de la diastolique de 5 mmHg.¹⁹ Dans un collectif de 4187 habitants de Rotterdam (Pays-Bas), âgés de plus de 55 ans, une élévation de la PIO de 0,23 mmHg a été observée pour une augmentation de 10 mmHg de la pression systolique. Les hypertendus avaient en moyenne une PIO de 0,68 mmHg plus élevée que les normotendus.¹⁷ À l'inverse, une baisse de plus de 10 mmHg de la systolique ou de la diastolique était associée à une diminution significative de la PIO. Dans une autre étude, la PIO augmentait de façon linéaire avec la PA: elle était 3,6 mmHg plus haute chez les participants avec une PA supérieure à 200 mmHg par rapport à ceux ayant une PA inférieure à 110 mmHg.²⁰ Bien que ces études parlent en faveur d'une relation entre la pression artérielle systémique et la PIO, ceci ne veut pas dire que l'HTA augmente le risque de glaucome. De nouveau, il faut bien distinguer glaucome de PIO. On ne peut pas conclure de ces études que l'HTA augmente le risque de glaucome, ou sa progression, et plus d'études prospectives sont nécessaires dans ce domaine.

EFFETS DES ANTIHYPERTENSEURS SUR LA PIO

Les effets secondaires cardiovasculaires des médicaments topiques oculaires, utilisés dans le traitement du glaucome, sont bien connus. L'effet hypotenseur systémique des bêta-bloquants topiques rend leur usage contre-indiqué chez les insuffisants cardiaques et les patients bradycardes. Par ailleurs, on connaît l'effet de l'inhibiteur de l'anhydrase carbonique acétazolamide (systémique ou topique) à la fois sur la PA par son léger effet diurétique et sur la PIO, par inhibition de la sécrétion de l'humeur aqueuse.²¹ L'acétazolamide inhibe la transformation du CO₂ et de l'eau en bicarbonate, et induit une acidose et une hypokaliémie systémique.

Les données concernant l'effet des différentes classes d'anti-hypertenseurs systémiques sur la PIO et la prévalence de glaucome et/ou son traitement sont controversées, et limitées par le manque d'études randomisées. Dans une étude rétrospective incluant 8548 patients avec un GCAO, l'association d'anti-hypertenseurs systémiques au traitement topique du glaucome a permis une diminution significative du traitement topique (essentiellement des prostaglandines). Cet effet était observé pour les anticalciques et les inhibiteurs du système rénine-angiotensine (IEC), mais pas pour d'autres classes de médicaments systémiques tels les antidiabétiques ou les hypolipémiants.²² Dans l'étude de population EPIC-Norfolk

incluant 7093 participants *sans* glaucome, la PIO était plus basse chez ceux qui prenaient des bêtabloquants ou des dérivés nitrés. Aucun effet sur la PIO n'était observé pour les IEC, les sartans ou les diurétiques.²³

Dans des études interventionnelles (n = 6-10 participants), une diminution de la PIO a été mesurée après l'administration orale de bêtabloquants comme le propranolol (40 mg), l'aténolol (50 mg) ou encore le carvedilol, en prise aiguë ou après une semaine de traitement.^{24,25} Chez dix patients présentant un glaucome traité par du timolol (Timoptic) depuis deux mois, l'adjonction de propranolol 2 x 40 mg/j a permis un effet additionnel sur la baisse de la PIO de $3,6 \pm 0,72$ mmHg par rapport au placebo.²⁶

Chez des sujets non glaucomateux, l'adjonction d'un traitement oral d'anticalcique tel que la nicardipine (40 mg) ou le diltiazem (60 mg) à un traitement local de timolol 0,5% n'a pas réduit davantage la PIO.²⁷

Dans une étude randomisée incluant 33 patients avec un GPN qui a comparé l'effet de nilvadipine au placebo sur le déclin du champ visuel, un effet bénéfique a été identifié dans le groupe nilvadipine.²⁸ Quelques études,^{29,30} mais pas toutes,³¹ ont montré un effet bénéfique de la nifédipine 20 à 30 mg/j pendant six mois sur le champ visuel dans des cas de glaucome à basse pression, en particulier dans les formes vasospastiques. Chez 56 patients présentant un GCAO, traités par des anticalciques et suivis pendant 3-4 ans en moyenne, la progression des atteintes du champ visuel était de 11% chez ceux prenant l'anticalcique et 56% chez ceux sans traitement.³²

Toutefois, dans l'étude épidémiologique de Rotterdam, le risque de GCAO était augmenté de 1,8 fois chez les sujets prenant des anticalciques et était diminué de façon non significative sous bêtabloquants.³³

Dans l'humeur aqueuse se trouvent les principales composantes du système rénine-angiotensine (angiotensine et enzyme de conversion de l'angiotensine). Leurs taux sont plus élevés chez les glaucomateux³⁴ et lors de traitements diurétiques, mais très bas sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).³⁵ Après l'administration orale de 25 mg de captopril, on note une baisse de la PIO et de la PA. La baisse de la PA n'a cependant été observée que chez les patients hypertendus.³⁶

Un effet aigu comparable a été obtenu avec le losartan (50 mg).³⁷ A notre connaissance, il n'y a pas d'étude prolongée avec les IEC ou les sartans.

En résumé, les études citées ci-dessus suggèrent que les bêtabloquants cardio-sélectifs pris oralement (aténolol, métoprolol) et les inhibiteurs du système rénine-angiotensine baissent légèrement la PIO, ce qui pourrait être bénéfique chez les patients avec un GCAO.

Toutefois, ces travaux ne semblent pas donner une réponse claire quant à un effet protecteur de l'incidence ou de la progression de la neuropathie glaucomateuse, qu'elle soit secondaire à une haute PIO ou plutôt de type GPN. Les études interventionnelles randomisées sont nécessaires pour clarifier ce sujet.

Sur la base des connaissances actuelles, nous proposons une surveillance de la pression artérielle, surtout nocturne, chez les patients qui présentent une progression du glaucome malgré une PIO bien contrôlé, surtout s'il s'agit d'un GPN.

CONCLUSION

La relation entre la pression artérielle et le glaucome est complexe. La progression du glaucome peut être aggravée par l'hypotension artérielle. Celle-ci est capable d'induire une ischémie au niveau du nerf optique, notamment lors de la baisse de la PA survenant la nuit. D'autre part, les études épidémiologiques suggèrent une relation entre l'hypertension artérielle et l'élévation de la PIO, un des facteurs de risque pour le glaucome, mais la relation entre l'HTA et le glaucome reste controversée.

Certains antihypertenseurs administrés par voie orale baissent la PIO, mais leur rôle dans la prévention et/ou la progression des glaucomes a été peu étudié, et aucun antihypertenseur n'a un effet protecteur clairement démontré pour les patients glaucomateux. Il est primordial de ne pas confondre l'effet des antihypertenseurs sur la PIO avec leur effet sur le risque du glaucome. Bien qu'une baisse de la PIO puisse diminuer le risque de glaucome, la baisse de la PA systémique pourrait diminuer la perfusion du nerf optique, ce qui augmenterait en revanche le risque de glaucome. Dans la pratique, les patients souffrant de glaucome sont à surveiller en cas d'introduction ou de changement de dose d'un antihypertenseur. Il faut également éviter des traitements antihypertenseurs trop agressifs et, en cas d'un glaucome qui progresse malgré une PIO basse, procéder à des mesures de la PA sur 24 h.

Des études interventionnelles tenant compte de ces différents facteurs seraient les bienvenues afin de déterminer le choix optimal d'un antihypertenseur chez des patients souffrant de glaucome.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le glaucome touche 3% de la population et il constitue après la cataracte la 2^e cause de cécité. Il est dû à un phénomène neurovasculaire entraînant une ischémie du nerf optique, avec comme conséquence des modifications du champ visuel pouvant conduire à la cécité. Il est en général favorisé par une pression intraoculaire élevée (PIO) mais peut aussi survenir en présence d'une PIO normale
- Une baisse nocturne exagérée de la PA, ainsi que l'hypotension orthostatique, peuvent favoriser les processus ischémiques du nerf optique
- L'hypertension artérielle est possiblement un facteur de risque pour le glaucome, mais ce sujet reste débattu
- Certains antihypertenseurs agissent sur la pression oculaire. Toutefois, très peu d'études l'ont étudié, et l'utilité d'un hypotenseur spécifique chez les glaucomateux reste à démontrer, indépendamment d'une PIO normale ou élevée

- 1 Zheng Y, Wong TY, Mitchell P, et al. Distribution of ocular perfusion pressure and its relationship with open-angle glaucoma: The Singapore Malay eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:3399-404.
- 2 Memarzadeh F, Ying-Lai M, Chung J, et al. Blood pressure, perfusion pressure, and open-angle glaucoma: The Los Angeles Latino Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:2872-7.
- 3 Leske MC, Wu SY, Hennis A, et al. Risk factors for incident open-angle glaucoma: The Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2008;115:85-93.
- 4 * Caprioli J, Coleman AL. Blood Flow in Glaucoma D: Blood pressure, perfusion pressure, and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2010;149:704-12.
- 5 Danon-Hersch N, Marques-Vidal P, Bovet P, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of high blood pressure in a Swiss city general population: The CoLaus study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:66-72.
- 6 Czudowska MA, Ramdas WD, Wolfs RC, et al. Incidence of glaucomatous visual field loss: A ten-year follow-up from the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 2010;117:1705-12.
- 7 Leydhecker W, Akiyama K, Neumann HG. Intraocular pressure in normal human eyes. *Klin Monbl Augenheilkd Augenarztl Fortbild* 1958;133:662-70.
- 8 Pache M, Flammer J. A sick eye in a sick body? Systemic findings in patients with primary open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2006;51:179-212.
- 9 Drance S, Anderson DR, Schulzer M, et al. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2001;131:699-708.
- 10 Kaiser HJ, Flammer J, Graf T, et al. Systemic blood pressure in glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993;231:677-80.
- 11 Graham SL, Drance SM. Nocturnal hypotension: Role in glaucoma progression. *Surv Ophthalmol* 1999;43 (Suppl. 1): S10-6.
- 12 Graham SL, Drance SM, Wijsman K, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in glaucoma. The nocturnal dip. *Ophthalmology* 1995;102:61-9.
- 13 * Pechere-Bertschi A, Sunaric-Megevand G, Haefliger I, et al. Renal sodium handling in patients with normal pressure glaucoma. *Clin Sci (Lond)* 2007;112:337-44.
- 14 Emre M, Orgul S, Gugleta K, et al. Ocular blood flow alteration in glaucoma is related to systemic vascular dysregulation. *Br J Ophthalmol* 2004;88:662-6.
- 15 Klein BE, Klein R, Knudtson MD. Intraocular pressure and systemic blood pressure: Longitudinal perspective: the Beaver Dam Eye Study. *Br J Ophthalmol* 2005;89:284-7.
- 16 Wu SY, Leske MC. Associations with intraocular pressure in the Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1572-6.
- 17 Dielemans I, Vingerling JR, Algra D, et al. Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure, and systemic blood pressure in the general elderly population. The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995;102:54-60.
- 18 Tielsch JM, Katz J, Sommer A, et al. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Arch Ophthalmol* 1995;113:216-21.
- 19 Zhao D, Cho J, Kim MH, et al. The association of blood pressure and primary open-angle glaucoma: A meta-analysis. *Am J Ophthalmol* 2014;158:615-27 e619.
- 20 Mitchell P, Lee AJ, Wang JJ, et al. Intraocular pressure over the clinical range of blood pressure: Blue mountains eye study findings. *Am J Ophthalmol* 2005;140:131-2.
- 21 Masini E, Carta F, Scozzafava A, et al. Antiglaucoma carbonic anhydrase inhibitors: A patent review. *Expert Opin Ther Pat* 2013;23:705-16.
- 22 Iskedjian M, Covert DW, Walker JH. Persistence with prostaglandin agonist use with and without adjunctive therapy for glaucoma patients: A Canadian population-based analysis. *Patient* 2011;4:133-41.
- 23 * Khawaja AP, Chan MP, Broadway DC, et al. Systemic medication and intraocular pressure in a British population: The EPIC-Norfolk Eye Study. *Ophthalmology* 2014;121:1501-7.
- 24 Stenkula E, Wettrell K. A dose-response study of oral atenolol administered once daily in patients with raised intra-ocular pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1982;218:96-8.
- 25 Wettrell K, Pandolfi M. Early dose response analysis of ocular hypotensive effects of propranolol in patients with ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 1976;60:680-3.
- 26 Ohrstrom A, Kattstrom O. A combination of oral and topical beta-blockers with additive effects on intraocular pressure. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1983;61:1021-8.
- 27 Yatsuka YI, Tsutsumi K, Kotegawa T, et al. Interaction between timolol eyedrops and oral nifedipine or oral diltiazem in healthy Japanese subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:149-54.
- 28 Koseki N, Araie M, Tomidokoro A, et al. A placebo-controlled 3-year study of a calcium blocker on visual field and ocular circulation in glaucoma with low-normal pressure. *Ophthalmology* 2008;115:2049-57.
- 29 Kitazawa Y, Shirai H, Go FJ. The effect of Ca²⁺(+) -antagonist on visual field in low-tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989;27:408-12.
- 30 Gasser P, Flammer J. Influence of vasospasm on visual function. *Doc Ophthalmol* 1987;66:3-18.
- 31 Harris A, Jonescu-Cuyppers CP. The impact of glaucoma medication on parameters of ocular perfusion. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12:131-7.
- 32 Netland PA, Chaturvedi N, Dreyer EB. Calcium channel blockers in the management of low-tension and open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1993;115:608-13.
- 33 Muskens RP, de Voogd S, Wolfs RC, et al. Systemic antihypertensive medication and incident open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2007;114:2221-6.
- 34 Holappa M, Valjakka J, Vaajanen A. Angiotensin(1-7) and ACE2, «The Hot Spots» of Renin-Angiotensin System, Detected in the Human Aqueous Humor. *Open Ophthalmol J* 2015;9:28-32.
- 35 Osusky R, Nussberger J, Amstutz C, et al. Individual measurements of angiotensin II concentrations in aqueous humor of the eye. *Eur J Ophthalmol* 1994;4:228-33.
- 36 Costagliola C, Di Benedetto R, De Caprio L, et al. Effect of oral captopril (SQ 14225) on intraocular pressure in man. *Eur J Ophthalmol* 1995;5:19-25.
- 37 Costagliola C, Verolino M, De Rosa ML, et al. Effect of oral losartan potassium administration on intraocular pressure in normotensive and glaucomatous human subjects. *Exp Eye Res* 2000;71:167-71.

* à lire

** à lire absolument