

L'efficacité : une priorité absolue pour vos patients glaucomateux

Ce symposium organisé par Allergan et présidé par le Pr J.-P. Renard et le Dr E. Sellem a permis de faire le point sur le choix des traitements, tous s'accordant sur l'importance d'abaisser la pression oculaire le plus précocement et le plus efficacement possible, en tenant compte de la balance tolérance/efficacité. Monothérapie en première intention ou bithérapie ? Les tenants de ces deux approches ont alimenté la controverse.

Choix du traitement : que nous disent les dernières recommandations de l'European Glaucoma Society ?

D'après la communication du Pr Philippe Denis

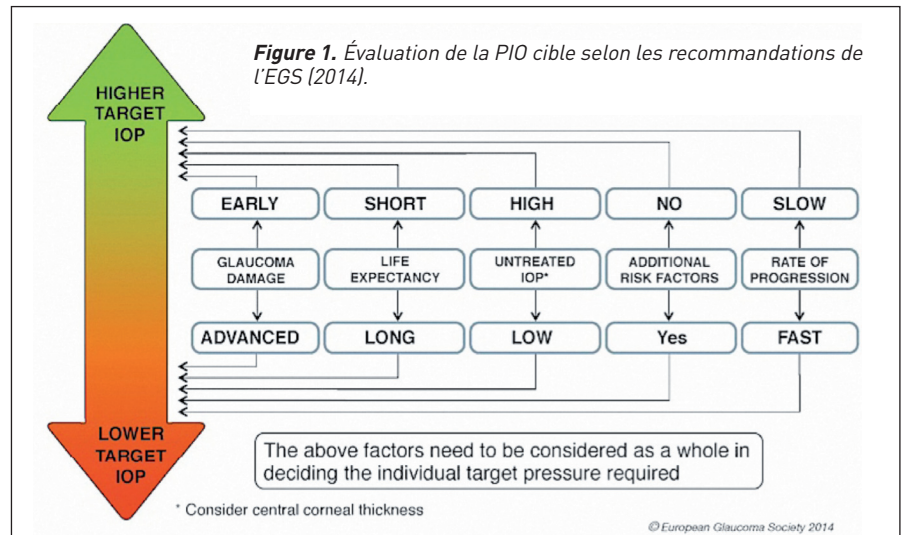
Il y a encore 20 ans, le traitement du glaucome était empirique. Les travaux de groupes d'experts ont permis d'établir des recommandations qui guident nos algorithmes diagnostiques et thérapeutiques. La quatrième et dernière version des recommandations de l'European Glaucoma Society (EGS) établie l'an passé délivre un plan détaillé de la terminologie, des examens et des principes thérapeutiques adaptés au diagnostic et à la prise en charge du glaucome.

Le principal facteur de risque de survenue et de progression du glaucome est l'hypertonie intraoculaire (HTIO), et il est essentiel de déterminer très tôt la valeur de la pression intraoculaire (PIO) cible qui sera individualisée à chaque situation clinique (figure 1).

La prise en charge sera la plus agressive pour les patients les plus jeunes, ceux dont l'atteinte est la plus avancée et a fortiori lorsqu'il existe une menace du point de fixation lorsque le rythme de progression de la maladie est rapide et chez les patients monophthalmes.

Les grandes études ont clairement établi, quel que soit le degré de sévérité de la maladie, seul l'abaissement pressionnel permet de réduire significativement le risque de progression des déficits (figure 2). Ainsi :

- pour des glaucomes débutants (Early Manifest Glaucoma Trial, EMGT), 55% des patients étaient stabilisés par un abaissement pressionnel de 25% ;



- dans une population de glaucomes à pression normale (Collaborative Normal Tension Glaucoma Study, CNTGS), 80% l'étaient avec un abaissement pressionnel de 30% ;

- pour la Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS) qui a inclut des glaucomes nouvellement diagnostiqués de tous stades, 99% des patients étaient stabilisés par une baisse pressionnelle de 35 à 48% obtenue médicalement ou chirurgicalement ;

- enfin, dans une population de glaucomes avancés (Advanced Glaucoma Intervention Study, AGIS), 99% des patients étaient stables lorsque la PIO était inférieure à 18 mmHg à 100% des visites.

La prise en compte de la qualité de la surface oculaire est essentielle. Elle inclut un test à la fluorescéine, une mesure du BUT, un examen des marges palpébrales et de la conjonctive.

Les génériques ont changé la donne économique, mais il n'existe pas de

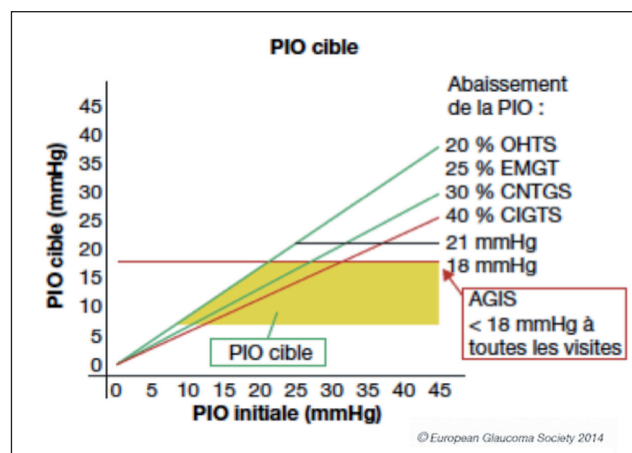


Figure 2. Évaluation graphique de la baisse pressionnelle souhaitée dans les grandes études prospectives : seule la réduction de la pression intraoculaire (PIO) permet de réduire le risque de progression des déficits ; cette réduction pressionnelle doit être d'autant plus grande que le risque est important.



preuve de bioéquivalence au collyre dont ils dérivent, et l'expérience suggère qu'ils ne peuvent être considérés comme strictement équivalents aux molécules principes en matière de tolérance et peut-être d'efficacité.

Le choix du traitement doit tenir compte de la balance tolérance/efficacité. L'EGS préconise l'utilisation d'une monothérapie en première intention. Si elle est inefficace ou mal tolérée, elle sera changée pour une autre classe thérapeutique (switch). Si elle est insuffisante, il conviendra de passer à une bithérapie et préférer alors les associations fixes qui ont un effet globalement similaire tout en améliorant l'observance du traitement.

Les combinaisons fixes ne sont pas des médicaments de première ligne, mais seront envisagées d'emblée en cas de forte PIO de départ, de glaucome avancé, de rythme de progression élevé ou lorsque la réduction de PIO désirée dépasse les capacités de la monothérapie. Si elles sont prescrites sans que cela soit nécessaire, les combinaisons fixes exposent alors au risque de traiter en excès la PIO cible au prix d'effets secondaires néfastes additionnels.

Il n'est pas recommandé d'associer deux combinaisons fixes, mais lorsque la bithérapie est insuffisante, il faudra alors recourir à une trithérapie, au laser, voire à une solution chirurgicale (figure 3).

Le rythme du suivi, semestriel ou annuel, voire parfois même au delà, sera adapté au stade et à la vitesse de progression de la maladie.

Qu'est-ce qu'un traitement du glaucome efficace ?

D'après la communication du Pr Alain Bron

Le but du traitement antiglaucomeux est de préserver la fonction visuelle tout en limitant les effets indésirables secondaires, en préservant la qualité de vie, et cela à un coût acceptable.

Le traitement efficace est celui qui stabilise la structure (photos, OCT, GDX, HRT), la fonction (champ visuel, ERG, PEV), qui évite la cécité et abaisse suffisamment la PIO. Préserver la fonction visuelle peut s'avérer difficile car de nombreux facteurs de risque déterminants de la maladie ne sont pas modifiables (âge, ethnie, antécédents familiaux, myopie). Le seul facteur de risque modifiable est donc la PIO, dont il convient de déterminer le

niveau cible selon les critères guidés par l'EGS (figure 1). Son évaluation doit s'aider en outre des modules d'analyse de progression (TCA, GPA) qui surpassent la valeur isolée de la PIO ou celle de l'analyse d'événement, et de la congruence structure/fonction. La définition d'une valeur de PIO cible permet alors de quantifier l'efficacité du traitement entrepris.

En conclusion, quelle que soit sa valeur de départ, l'abaissement de la PIO reste la cible de notre traitement, mais cet objectif doit être atteint sans affecter de trop la qualité de vie des patients, car le meilleur des traitements est inefficace s'il n'est pas pris.

Données cliniques récentes : quels enseignements ?

D'après la communication du Pr Florent Aptel

Plusieurs grandes études relatives récentes confirment que l'abaissement de la PIO retarde ou prévient la conversion d'une HTIO en glaucome primitif à angle ouvert (GPAO) et retarde la progression des déficits chez les patients atteints de GPAO avéré.

- L'étude *Ocular Hypertension Study* (OHTS) a prouvé qu'après cinq ans de suivi un abaissement pressionnel de 22% réduisait de moitié le risque de conversion d'une HTIO en GPAO (9,5% contre 4,4% respectivement dans les groupes sans et avec traitement). Le bénéfice était d'autant plus important que les sujets présentaient un niveau de risque élevé et/ou étaient traités précocement (Kass MA et al., Arch Ophthalmol. 2002 et 2010).

- La *Canadian Glaucoma Study* (Chauhan BC et al., Arch Ophthalmol. 2010) a démontré qu'un abaissement pressionnel strict (réduction de 30% de la PIO) permettait de réduire significativement le risque de progression de la maladie et qu'en cas de progression, une réduction pressionnelle supplémentaire de 20% permettait de réduire significativement la vitesse de progression : plus la PIO était basse, moins le risque de progression de la maladie était élevé, et chaque mmHg

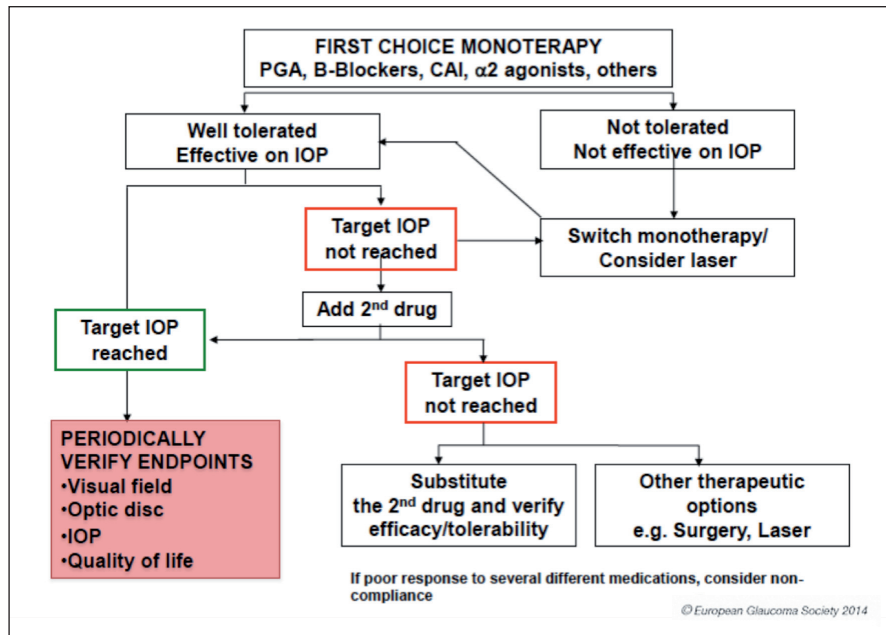


Figure 3. Algorithme thérapeutique du traitement antiglaucomeux (EGS, 2014).

comptait dans la prévention du risque de progression.

Le choix du traitement

Une méta-analyse ayant comparé entre elles les molécules hypotonisantes (Van der Valk R *et al.*, Ophthalmology. 2005) a rapporté que les prostaglandines représentaient la classe pharmacologique la plus efficace, avec une baisse pressionnelle moyenne de 31 à 33%, suivies des bêtabloquants (-27% pour le timolol), des alpha-2 agonistes (-25% pour la brimonidine) et enfin des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC) (-17 à 22%).

Au sein des différentes prostaglandines, plusieurs méta-analyses récentes ont démontré une supériorité du bimatoprost en termes d'efficacité pressionnelle, suivi du travoprost, du latanoprost et du tafluprost (Aptel F *et al.*, J Glaucoma. 2008). Pour cette classe pharmacologique, une étude a conclu que l'association bimatoprost-timolol était la plus efficace, suivie de l'association travoprost-timolol puis latanoprost-timolol (Aptel F *et al.*, Eur J Ophth 2012).

En résumé

De grandes études ont objectivé une relation étroite entre contrôle pressionnel et réduction du risque de progression du glaucome. Quel que soit le type de glaucome, son stade, le niveau initial de la PIO ou la baisse pressionnelle déjà obtenue, chaque réduction de 1 mmHg permet de réduire de 10 à 19% le risque de progression de la maladie. Les analogues des prostaglandines constituent la classe thérapeutique la plus efficace avant les collyres bêta-bloquants, les alpha-2 agonistes puis les IAC.

Quand l'efficacité maximale est-elle une priorité absolue pour nos patients ?

D'après la communication du Pr Jean-François Rouland

Pour le GPAO, les recommandations de l'EGS indiquent que l'introduction d'un traitement médical n'est pas une urgence absolue. Il doit être envisagé après l'ob-

tention d'un diagnostic de certitude, en dehors des cas de forte HTIO ou de lésions déjà sévères qui imposent un traitement urgent.

Les paramètres clés à prendre en compte sont : les antécédents familiaux de GPAO fortement évolutif, les facteurs de risque de progression associés tels que définis par l'EMGT (âge avancé, stade avancé, PIO élevée, hémorragie prépapillaire), la monophthalmie et enfin la présence de déficits paracentraux.

Après le début du traitement, l'analyse de tendance et d'événement permettent de savoir si la PIO cible est atteinte ou pas, avec le problème de délai que ces examens sous-tendent.

La priorité absolue doit être donnée à l'efficacité du traitement quand les déficits deviennent ou menacent de devenir symptomatiques (en binoculaire, VFI (indice de fonction) < 50% ou MD < 15dB, déficits proches du point de fixation), en cas d'hémorragie prépapillaire qui signe une progression de la maladie, et lorsque les taux de progression sont en faveur d'une évolution rapide de la maladie.

Pourquoi une monothérapie de première intention ?

D'après la communication du Pr Jean-Philippe Nordmann

Plusieurs arguments forts sont en faveur d'une monothérapie en première intention :

1. parce que la réglementation actuelle recommande l'utilisation d'un collyre bêtabloquant ou analogue de prostaglandine en première intention, associé ou remplacé en deuxième intention par un IAC, un alpha-2 agoniste ou toute association fixe,
2. parce qu'il s'agit d'une recommandation de l'EGS (*figure 3*),
3. parce que c'est l'espoir d'un traitement simple et suffisant dont l'efficacité dure dans le temps, ce qui est le cas des analogues des prostaglandines qui autorisent un abaissement pressionnel de 30% chez deux tiers des patients traités et stables dans le temps,
4. parce qu'il s'agit de la meilleure façon

d'évaluer l'efficacité et la tolérance de chaque principe actif,

5. parce que cette stratégie permet d'espérer une meilleure observance.

De plus, elle permet d'éviter les inconvénients majeurs des combinaisons fixes qui sont :

1. la présence systématique de conservateurs,
2. l'utilisation systématique du traitement le plus efficace sans qu'un tel abaissement pressionnel ne soit forcément requis,
3. les effets indésirables potentiels d'un collyre bêtabloquant,
4. la possibilité de ne pas déceler l'inefficacité d'un des principes actifs associés.

En conclusion, le choix d'une monothérapie d'emblée est préférable s'il n'existe pas d'urgence à un abaissement pressionnel fort, c'est-à-dire dans les cas où la pression oculaire n'est pas fortement élevée et où il n'existe pas de menace à court terme du point de fixation.

Controverse : pourquoi une bithérapie plus tôt ?

D'après la communication du Dr Yves Lachkar

Le Dr Yves Lachkar a défendu le choix d'une bithérapie d'emblée en s'appuyant sur des arguments forts :

1. la loi recommande d'utiliser ce qu'il y a de mieux pour nos patients. Pour des patients jeunes, pour des PIO élevées, pour un déficit profond ou menaçant le point de fixation, un abaissement maximal d'emblée de la PIO peut être souhaitable ;
2. il est prouvé que chaque mmHg compte afin de réduire le risque de progression de la maladie ;
3. les nouvelles recommandations européennes et internationales sont en faveur d'une réduction de l'intervalle de temps conduisant à l'introduction d'une bithérapie (EGS 2014) ;
4. quelle que soit la combinaison fixe, l'ad-

jonction de timolol réduit les effets indésirables de la monothérapie (moins d'allergie, de prurit, de photophobie, de sensation de corps étranger, d'hyperhémie conjonctivale, de modifications pigmentaires, d'allongement des cils, etc.).

La quatrième version des recommandations de l'EGS fait tomber le dogme de la monothérapie en première intention en proposant de raccourcir le temps de passage à une bithérapie, voire d'indiquer cette dernière en première intention lorsque les conditions le requièrent, prenant en compte la globalité de la situation clinique (forte PIO, menace du point de fixation, espérance de vie longue et rapidité de progression menaçant de handicap fonctionnel).

En pratique

D'après la communication du Pr Jean-Paul Renard

Le Pr Jean-Paul Renard a proposé une synthèse pratique de cette controverse autour du choix d'une bithérapie. Il a rappelé que l'objectif du traitement hypotonisant optimal est de préserver la fonction visuelle avec la meilleure qualité de vie possible et libre de toute charge inutile, et que le choix du traitement doit être un compromis entre législation et convictions personnelles.

Le choix d'une bithérapie permet d'atteindre une PIO optimale, c'est-à-dire une PIO réduite de 20 à 30% par rapport à la PIO initiale, réévaluée à tout moment afin d'être adaptée à la maladie, au patient, à sa qualité de vie, et cela à un coût acceptable.

Le choix du traitement doit répondre à l'évaluation :

- de la PIO maximale sans traitement,
- de la profondeur des déficits et notamment de l'identification d'un déficit para-central menaçant,
- de la vitesse de progression des déficits (recherche d'une hémorragie prépapillaire, analyse de tendance),
- de l'espérance de vie du malade,

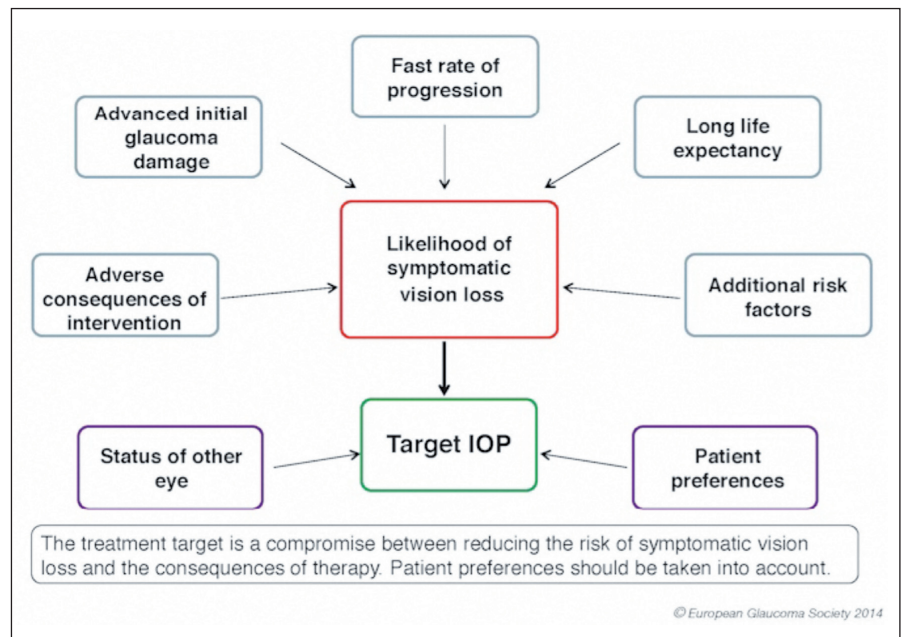


Figure 4. Évaluation de la cible thérapeutique (EGS 2014).

- du statut de l'autre œil (monophtalmie),
- du patient (contre-indications générales, surface oculaire) (figure 4).

Les moyens d'investigation modernes permettent de diagnostiquer des stades plus précoces de la maladie (glaucomes préperimétriques) et ont sans doute modifié en cela notre prise en charge thérapeutique vers des cibles pressionnelles en moyenne plus basses.

La consultation virtuelle : un nouvel outil de formation interactive

D'après la communication du Pr Antoine Labbé

La simulation en santé est un objectif d'actualité qui répond à une politique nationale de valorisation. La Haute Autorité de santé (HAS) «entend promouvoir le développement de la simulation et permettre sa structuration» (Recommandations de bonne pratique et plateformes mutualisées, communiqué de la HAS du 10 janvier 2012).

Ce nouvel outil de formation tend à être intégré dans tous les programmes d'enseignement des professionnels de santé, à toutes les étapes de leur cursus

(formation initiale et DPC), grâce à une coopération entre les universités et les structures de soins publiques comme privées.

eyeproggress

Le virtuel au service de la connaissance

Le Pr Antoine Labbé a présenté la consultation virtuelle Eyeproggress® développée par les laboratoires Allergan. Cette réalité virtuelle reproduit des situations cliniques multiples afin de prévenir les risques liés aux soins. Elle fera l'objet de formations interactives organisées autour d'un expert et basées sur la prise en charge globale des pathologies oculaires (diagnostic, prise en charge médicale et chirurgicale, suivi). Cet outil novateur, ludique et interactif permettra une immersion totale pour une optimisation pédagogique maximale autour de la thématique du glaucome.

Muriel Poli
CHU de Lyon