

Prise en charge du glaucome : ne soyez pas toujours conservateurs !

Au cours de ce symposium organisé par le laboratoire Allergan sous la présidence du Pr Christophe Baudouin, le Pr Jean-Paul Renard, le Dr Yves Lachkar et le Dr Florent Aptel sont intervenus pour rappeler les données récentes concernant la prise en charge diagnostique et thérapeutique du glaucome chronique à angle ouvert, avec un point particulier sur le rôle des traitements sans conservateurs.

Ce que nous ont appris les grandes études cliniques

Le glaucome chronique à angle ouvert (GCAO) est une neuropathie optique progressive avec de nombreux facteurs de risque dont les plus certains sont la pression intraoculaire élevée, l'âge, les antécédents familiaux de glaucome, l'origine ethnique (africaine, afro-américaine ou caraïbe) et la myopie. Cependant, parmi ces nombreux facteurs, la seule cible thérapeutique est l'abaissement de la pression intraoculaire (PIO).

Le Dr Florent Aptel a en effet rappelé que plusieurs grandes études cliniques ont démontré que la réduction de la PIO retardait ou prévenait la conversion d'une hypertension intraoculaire (HTIO) en GCAO, et retardait la progression des déficits chez les patients atteints d'un GCAO avéré. On peut rappeler les conclusions de deux d'entre elles :

- pour l'*Ocular Hypertension Treatment Study* (OHTS) [1], une réduction de la PIO de 22,5 % permet une diminution de 50 % du risque de conversion d'une HTIO en GCAO ;
- pour le *Early Manifest Glaucoma Trial* (EMGT) [2] une réduction de 25 % de la PIO réduit de 17 % le risque de progression et ce risque diminue de 10 % pour une réduction de la PIO de 1 mmHg par rapport à la pression de départ (20,6 mmHg).

Ces études ont permis également de proposer d'autres facteurs de risques : une cornée fine, l'aggravation du champ visuel, le rapport C/D horizontal ou vertical, une atteinte bilatérale. D'autres ont mis en évidence certains facteurs de risque retrouvés à l'examen initial associés à une progression du glaucome : le diabète, l'hypertension artérielle, le sexe masculin, le syndrome d'apnée du sommeil, les migraines, les vasospasmes périphériques, le tabac et les pathologies thyroïdiennes ou, pour la *Canadian Glaucoma Study* (CGS) [3], la présence d'anticorps anticardiolipine ou le sexe féminin.

Il faut donc retenir de ces grandes études la relation étroite entre le contrôle pressionnel et la réduction du risque de progression du glaucome :

- quel que soit le type de glaucome,
- quelle que soit la modalité thérapeutique,
- à tous les stades de la maladie,
- quel que soit le niveau pressionnel de départ,
- quels que soient le traitement déjà entrepris et la baisse pressionnelle déjà obtenue.

Chaque réduction de 1 mmHg diminue de 10 à 19 % le risque de progression du glaucome.

Prise en charge diagnostique et éléments du suivi

La réduction de la PIO permet le ralentissement de la progression du glaucome. Mais quels sont les moyens disponibles complétant la mesure de la PIO pour surveiller l'évolution du glaucome ? Ainsi, l'analyse de la fonction et de la structure du nerf optique est-elle essentielle pour une prise en charge optimisée du patient.

Analyse de la progression fonctionnelle

Le Dr Yves Lachkar a insisté sur le fait que l'objectif principal de la prise en charge du glaucome consiste à préserver la qualité de vie et de vue des patients. En effet, cette affection a une incidence sur leur qualité de vie et ils évoquent les difficultés rencontrées dans la vie quotidienne, notamment en cas de glaucome bilatéral. Des activités comme la lecture, la marche ou la conduite (*figure 1*) sont pour eux une source de préoccupation.

Il va falloir détecter l'évolution de la perte de la vision au niveau du champ visuel, c'est-à-dire la pente de cette progression, et agir sur la vitesse de progression des lésions du champ visuel ; plus l'intervention est précoce, plus son incidence est forte.



Figure 1. Le retentissement du glaucome sur la fonction visuelle évolue avec la progression de la maladie. 1. Vision normale. 2. Contrairement à ce qui est habituellement rapporté, le patient ne voit pas une « tache noire » mais ne voit tout simplement pas les enfants. 3. Le trottoir de gauche a également disparu.

L'atteinte fonctionnelle peut être subjectivement évaluée par la recherche d'altérations du champ visuel (la variation de la sensibilité aux contrastes, la réduction de l'acuité visuelle ou une variation de la vision des couleurs ne sont plus considérées comme pertinentes pour analyser la fonction visuelle). Cette analyse est indispensable à tous les stades de la maladie.

Son rythme dépend du degré d'atteinte : annuel en cas d'hypertonie sans glaucome, tous les 6 mois en cas de glaucome modéré et tous les 3 à 4 mois en cas de dégradation ou de menace du champ visuel central. Cette analyse doit être intégrée avec celles des facteurs de risque. L'atteinte fonctionnelle peut être objectivée par la réalisation d'examen électrophysiologiques.

Analyse de la progression structurale

L'analyse de la structure doit être réalisée à tous les stades du glaucome et des moyens de plus en plus importants et sophistiqués sont à notre disposition.

Les *rétinophotographies* constituent un élément rapide de suivi de la structure du nerf optique. Cependant, leur analyse nécessite souvent un suivi sur plusieurs années, sauf s'il existe une hémorragie qui signe une aggravation et qui peut être retrouvée à chaque étape du glaucome.

Les photographies de fibres sont donc très utiles pour détecter des pertes en fibres rétinienne mais il est difficile de quantifier l'évolution avec le temps. C'est la raison pour laquelle l'analyse automatisée a vu un essor important. Très brièvement, on peut citer :

- le HRT qui permet d'analyser la tête du nerf optique et déterminer l'aggravation avec le temps de l'anneau neurorétinien ;
- le GDx qui voit son utilisation diminuer, mais il reste encore plus de 200 appareils utilisés

en France et il est important de savoir en interpréter les résultats. Il évalue la couche des fibres nerveuses et permet d'en évaluer la progression. Il dispose d'un programme d'analyse de la progression similaire à celui de l'OCT ;

- l'OCT (de nouvelle génération) qui a aujourd'hui pour avantage une acquisition qui est volumétrique dans un secteur donné contrairement à l'acquisition linéaire dans un secteur très localisé. Pour l'analyse de la progression, les différents appareils disposent de logiciels avec une analyse de base qui va retenir les deux relevés initiaux auxquels pourront être comparés les relevés ultérieurs (figure 2).

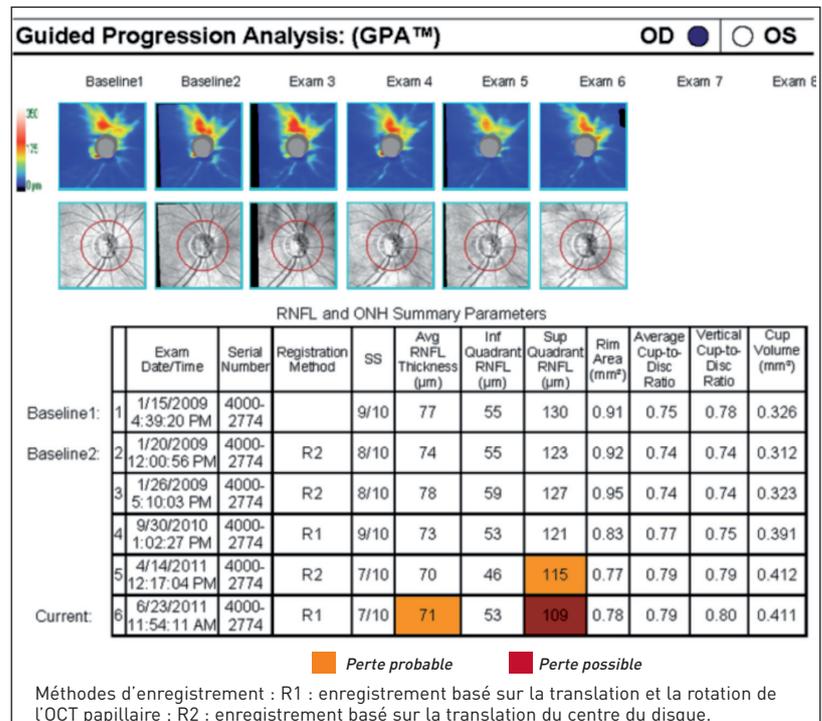


Figure 2. Exemple d'analyse GPA.

Cependant, il est fondamental de ne pas se focaliser uniquement sur le cercle de mesure péripapillaire (3,6 mm de diamètre) mais de prendre en compte le cube papillaire entier au-delà du cercle péripapillaire, ce qui permettra de trouver les déficits précoces qui s'y localisent. Il sera également important d'analyser toutes les cartes disponibles : épaisseur, écarts par rapport aux sujets normaux et progression dans le temps. Ces éléments permettent de mieux définir la perte au niveau de la couche des fibres nerveuses et d'estimer si son évolution future est possible ou probable. Des développements récents permettent d'apprécier la perte liée au glaucome comparativement à la perte physiologique liée à l'âge, ou à l'épaisseur initiale de la couche des fibres nerveuses.

Au cours de sa présentation sur l'analyse de la structure, le Pr Renard a présenté les nouvelles techniques, en cours d'évaluation, d'analyse de la tête du nerf optique, basées sur l'ouverture de l'extrémité de la membrane de Bruch, laquelle détermine les limites exactes du nerf optique : elle devrait permettre une acquisition plus précise.

Enfin, l'OCT *spectral domain* permet d'analyser la région maculaire (couche des cellules ganglionnaires), dans les formes évoluées où l'analyse des fibres péripapillaires se heurte à l'effet plancher.

L'analyse de la progression de la structure est indissociable de la progression de la fonction. De plus en plus, des études sont réalisées afin d'estimer la progression de la fonction visuelle en estimant l'analyse de régression bayésienne (en intégrant la structure, les antécédents, la gonioscopie, etc. à l'analyse de fonction).

Prise en charge thérapeutique

Après avoir évalué la valeur de la PIO, de l'atteinte fonctionnelle et structurale du nerf optique, il faut traiter le patient afin de limiter l'évolution de sa pathologie. Il s'agit certes d'une prise en charge multifactorielle, prenant en considération les facteurs de risques et d'autres éléments personnels comme le profil psychologique du patient, mais l'impératif est de réduire la PIO et la vitesse de progression de l'atteinte glaucomeuse.

La *Canadian Glaucoma Study* [4] a ainsi montré que la réduction d'au moins 30 % de la PIO permettait de réduire la vitesse de perte du déficit visuel à 0,36 dB/an. En cas de progression, un traitement supplémentaire pour réduire la PIO de 20 % permettait de ralentir la vitesse de progression à 0,11 dB/an. L'enseignement qu'il faut en retirer est qu'une progression chez un patient traité ne signifie pas que le traitement est inefficace mais qu'il est insuffisant.

Le choix d'un traitement médical est dicté par l'efficacité sur la PIO

On peut retirer deux conclusions des grandes études concernant l'efficacité des antiglaucomateux :

1. En monothérapie (tableau I), les analogues de la prostaglandine sont les plus efficaces pour réduire la PIO, suivis des bêtabloquants, des alphastimulants puis des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC). Dans les prostaglandines, le bimatoprost semble plus efficace sur l'abaissement pressionnel que le latanoprost et le travoprost. Une autre étude a retrouvé cette efficacité à toutes les heures de la journée [5].

Tableau I. Efficacité des différentes classes thérapeutiques (au pic d'effet) [d'après 6].

Classe thérapeutique	DCI	Efficacité absolue (mmHg)	Efficacité relative
Analogues des prostaglandines	Bimatoprost	-8,4	-35 %
	Latanoprost	-7,9	-31 %
	Travoprost	-8,7	-31 %
Bêtabloquants	Timolol	-6,9	-27 %
	Betaxol	-6,0	-23 %
Alphastimulants	Brimonidine	-6,1	-25 %
IAC	Dorzolamide	-5,9	-22 %
	Brinzolamide	-4,4	-17 %

2. Dans les associations fixes, si on associe le timolol aux trois analogues des prostaglandines, on constate la même hiérarchie, avec une plus grande efficacité de l'association bimatoprost-timolol [7].

Mais la tolérance au traitement est également un point important

Le Pr Christophe Baudouin a rappelé qu'un faisceau d'études observationnelles convergeait vers la même conclusion : même si la moitié des patients traités tolère bien ses gouttes, environ 30 % d'entre eux connaissent des atteintes légères et 21 % des atteintes modérées à sévères de leur surface oculaire selon des critères liés aux symptômes et aux signes cliniques (KPS, BUT, blépharite...) [8], cette proportion croissant en fonction du nombre de collyres instillés (*figure 3*). Il est à noter que ces atteintes peuvent survenir des mois, voire des années, après le démarrage d'un traitement bien toléré au départ.

Ces problèmes d'intolérance sont responsables de modifications thérapeutiques non négligeables. En effet, 40 % des patients ont dû subir un changement thérapeutique à cause d'un problème de surface oculaire : switch, addition de larmes artificielles, laser et/ou chirurgie.

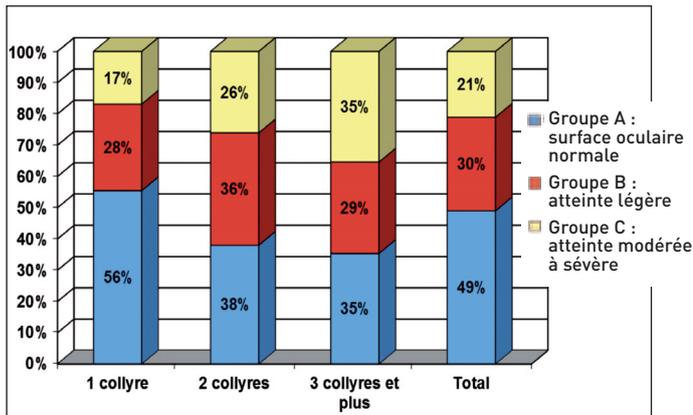


Figure 3. Répartition de la sévérité de l'atteinte de la surface oculaire en fonction du nombre de collyres instillés [8].

La tolérance n'est donc pas accessoire dans la prise en charge du glaucome et doit donc être prise en compte au même titre que les autres aspects du traitement car elle impacte la qualité de vie du patient et influe sur son observance.

Le conservateur joue un rôle important

Le principe actif, le conservateur, une interaction entre les deux ou avec des maladies de la surface oculaire peuvent être impliqués dans l'intolérance aux collyres hypotonisants. Cependant, des études épidémiologiques ont pu établir que le conservateur joue un rôle important et les signes cliniques de souffrance de la surface oculaire sont significativement plus importants chez les patients ayant des traitements contenant des conservateurs [9].

Parmi les conservateurs, le chlorure de benzalkonium (BAK) est réputé peu allergisant. Cependant, les études *in vivo* et *in vitro* ont montré son effet détergent, perturbant le film lacrymal et détruisant les mucocytes. Il est cytotoxique, pro-inflammatoire, retarde la cicatrisation

cornéenne et réduit sa sensibilité. De plus, ses effets sont majorés par l'existence préalable de pathologies de la surface oculaire, comme la sécheresse oculaire (présente dans 15 à 20 % de la population générale), et il induit lui-même une sécheresse oculaire, créant ainsi les conditions d'aggravation de sa propre toxicité.

Les traitements sans conservateurs sont donc à privilégier en cas de maladie de la surface oculaire (allergie, œil sec, rosacée...), de traitements multiples, en préparation d'une éventuelle chirurgie et pour tous les patients symptomatiques car l'inflammation torpide est déjà présente.

Il est souvent plus bénéfique d'arrêter ou de réduire les collyres conservés chez un patient qui présente une surface oculaire irritée plutôt que de rajouter un traitement par larmes artificielles qui ne compensera jamais efficacement les effets délétères du conservateur tant que celui-ci sera administré (figure 4).

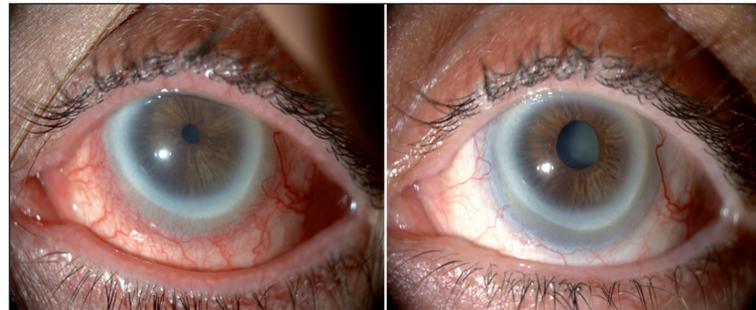


Figure 4. État de la surface oculaire avant et après soustraction d'un collyre conservé.

M. El Hamdaoui

Service du Professeur Baudouin
CHNO des XV-XX, Paris

Bibliographie

- Gordon MO, Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study: design and baseline description of the participants. Arch Ophthalmol. 1999;117(5):573-83.
- Leske MC, Heijl A, Hussein M *et al.*; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. Arch Ophthalmol. 2003;121(1):48-56.
- Chauhan BC, Mikelberg FS, Balaszi AG *et al.*; Canadian Glaucoma Study Group. Canadian Glaucoma Study: 2. risk factors for the progression of open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol. 2008;126(8):1030-6.
- Chauhan BC, Mikelberg FS, Artes PH *et al.*; Canadian Glaucoma Study Group. Canadian Glaucoma Study: 3. Impact of risk factors and intraocular pressure reduction on the rates of visual field change. Arch Ophthalmol. 2010;128(10):1249-55.
- Aptel F, Cucherat M, Denis Ph. Efficacy and tolerability of prostaglandin analogs: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. J Glaucoma. 2008;17(8):667-73.
- Van der Valk R, Webers CA, Schouten JS *et al.* Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. Ophthalmology. 2005;112(7):1177-85.
- Aptel F, Cucherat M, Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: a meta-analysis of randomized clinical trials. Eur J Ophthalmol. 2012 ;22(1):5-18.
- Baudouin C, Renard JP, Nordmann JP. Prevalence and risk factors for ocular surface disease among patients treated over the long term for glaucoma or ocular hypertension. Eur J Ophthalmol. 2012 Jun. [Epub ahead of print]
- Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P *et al.* Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. Eur J Ophthalmol. 2007;17(3):341-9.