



Prise en charge d'une hypertonie oculaire et d'un glaucome primitif à angle ouvert

Florent Aptel

Les grandes études cliniques et les guides thérapeutiques des sociétés savantes peuvent nous aider pour la décision de traiter et le choix du traitement le cas échéant. La prise en charge d'une hypertonie et d'un glaucome sont 2 situations complètement différentes. Une hypertonie oculaire (HTO) n'est pas une pathologie, mais une situation qui augmente le risque de développer un glaucome. De ce fait, une hypertonie n'est pas systématiquement traitée. Le risque de développer un glaucome doit être évalué au cas par cas, et la décision de traiter ou non est prise en fonction. A contrario, un glaucome, même débutant, sera systématiquement traité. La baisse pressionnelle souhaitée doit être estimée, et le traitement choisi en fonction.

Hypertonie oculaire

Estimer le risque de conversion d'une HTO en glaucome : Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS)

Le but de cette étude contrôlée et randomisée était d'évaluer le risque de conversion d'une HTO en glaucome, défini par l'existence d'anomalies reproductibles du champ visuel et de la papille optique [1,2]. Les 1 636 patients hypertones étaient pendant une première période d'environ 7,5 ans simplement surveillés ou soumis à un traitement médical destiné à abaisser la pression intraoculaire (PIO) en dessous de 24 mmHg, puis tous traités et surveillés avec une durée totale de suivi d'environ 13 ans. Les résultats initiaux montraient que 90% des patients non traités ne développaient pas de glaucome au bout de 5 ans, et que le traitement (réduction de 20% de la PIO initiale) permettait de diminuer le risque d'environ 50% (risque de 4,4% dans le groupe traité et de 9,5% dans le groupe témoin). Après une durée de suivi de 13 ans, la proportion de patients ayant développé un glaucome était de 22% dans le groupe initialement non traité, et de 16% dans celui initialement traité ($p = 0,009$) [2].

Identifier les patients qui doivent être traités

Plusieurs facteurs de risque de conversion ont été mis en évidence dans différentes études cliniques, dont les suivants dans l'OHTS : âge élevé, rapport *cup/disc* horizontal

et vertical élevé, déviation localisée en périmétrie (PSD), cornée fine et niveau pressionnel élevé. Une étude européenne similaire (European Glaucoma Prevention Study) a également mis en évidence les mêmes facteurs de risque que l'OHTS, avec en plus l'asymétrie du rapport *cup/disc*.

Les résultats de l'OHTS ont servi à développer un outil d'évaluation, le *Scoring Tool for Assessing Risk* (STAR). Ce calculateur de risque incorpore les différents facteurs de risque de conversion et estime la probabilité de progresser vers le glaucome à 5 ans. Il peut donc aider à identifier les patients pouvant bénéficier d'un traitement précoce. Il faut néanmoins noter que cette étude a été réalisée à partir d'une population bien définie et géographiquement localisée, et que ses résultats ne sont donc pas forcément directement extrapolables à tout patient. Il est généralement estimé qu'en dessous d'un risque de 6% à 5 ans, un simple suivi est suffisant, qu'entre 6 et 13% le traitement est discuté au cas par cas, et qu'au-delà de 13% à 5 ans, un traitement est systématique (*figure 1*).

Discuter un traitement

S'il existe un consensus pour traiter dès qu'il existe des lésions débutantes du champ visuel ou des signes papillaires évocateurs d'un glaucome, la décision thérapeutique devant une HTO isolée est plus discutée. Dans cette situation, l'ensemble des facteurs de risque connus de conversion doivent être recherchés, et la décision de mettre en place une thérapeutique ou de réaliser une simple surveillance doit être prise au vu de ces éléments. Il faut rappeler qu'il n'existe à ce jour pas d'algorithmes

Service d'ophtalmologie, CHU de Grenoble et université Grenoble-Alpes

Clinique

clairement établis et validés permettant de sélectionner les patients hypertones nécessitant un traitement. Le choix d'instaurer ou non un traitement reste donc un choix personnel et réalisé au cas par cas en fonction des données de l'examen. Il est tout à fait licite de ne pas traiter une hypertension intraoculaire isolée avec peu ou pas de facteurs de risque de conversion en glaucome. Un traitement systématique exposerait des sujets à faibles risques aux effets secondaires potentiels des traitements et entraînerait un surcoût inutile pour la collectivité.

Lorsque la décision de traiter est prise, le choix thérapeutique initial se porte généralement vers les collyres antiglaucmateux. Le recours aux trabéculoplasties laser est possible mais la chirurgie filtrante n'est qu'exceptionnellement indiquée en première intention. Les analogues des prostaglandines et les bêtabloquants sont les collyres les plus prescrits en première intention, mais les autres classes thérapeutiques peuvent également être employées.

Information et suivi du patient

Dans tous les cas, il est nécessaire d'expliquer au patient l'impossibilité de prévoir avec exactitude le risque de conversion en glaucome et la nécessité d'une surveillance régulière et à vie, même si celle-ci peut sans doute être moins fréquente que dans le cas d'un glaucome avéré, par exemple à un rythme annuel. Une mesure de la PIO, un examen clinique de la papille optique et un examen du champ visuel devront alors être systématiquement réalisés. L'examen du champ visuel pourra être effectué en périmétrie standard achromatique, éventuellement remplacé ou complété par un examen plus spécifique des voies ganglionnaires précocement atteintes (périmétrie bleu-jaune ou par doublage de fréquence). Une imagerie de la tête du nerf optique, de la couche des fibres optiques ou du complexe ganglionnaire maculaire peut également être réalisée, même si sa supériorité par rapport à l'examen clinique pour détecter une atteinte débutante n'est pas formellement démontrée. Lorsqu'un traitement médical est instauré, les effets indésirables

du médicament doivent être expliqués au patient, car ils représenteraient pour lui la seule traduction de sa maladie et pourraient limiter l'observance thérapeutique.

Glaucome primitif à angle ouvert

Traitement médical

Le glaucome est une neuropathie optique progressive liée à plusieurs facteurs de risque identifiés, mais dont le seul accessible à une intervention thérapeutique est l'élévation de la PIO. Le traitement du glaucome, quels que soient sa forme et son stade, consiste donc à abaisser de façon durable la PIO. Dans la grande majorité des cas de glaucomes, le traitement médical sous la forme de collyres instillés quotidiennement est le traitement de première intention, et très souvent il suffit à contrôler l'évolution du glaucome. Il est ainsi estimé que 80 à 90% des cas de glaucomes en Occident seront pris en charge à vie par un seul traitement médical, sans à avoir recours à des traitements physiques ou chirurgicaux.

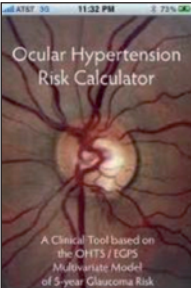
Que disent les grandes études ?

Les grandes études de cohorte de ces 20 dernières années ont indiscutablement montré que l'initiation d'un traitement diminuant la PIO permettait de réduire le risque et la vitesse d'aggravation d'un glaucome chez un sujet glaucomeux. Ces résultats ont été retrouvés quels que soient la modalité thérapeutique, le type et le stade de glaucome, le niveau de PIO avant le traitement et l'origine ethnique des patients glaucomeux.

Au stade de glaucome débutant et nouvellement diagnostiqué, l'étude Early Manifest Glaucoma Trial a montré que lors de l'initiation d'un traitement hypotonisant, chaque réduction de 1 mmHg de la PIO à partir de la PIO de départ (20,6 mmHg) réduisait – en analyse multivariée prenant en compte les autres facteurs de risque de progression – de 11% le risque d'évolution d'un glaucome sur une période de 6 ans [3]. De façon similaire, la Canadian Glaucoma Study a montré – lors de la mise en route d'un traitement ayant pour objectif de réduire d'environ 30% la PIO – une

réduction de 19% du risque d'évolution d'un glaucome pour chaque mm de Hg de réduction de la PIO [4].

Enfin, au stade de glaucome déjà traité mais néanmoins évolutif, cette même étude a montré qu'un renforcement de traitement permettant une réduction pressionnelle additionnelle de 20% de la PIO engendrait une réduction significative de la vitesse de progression des déficits périmétriques (taux de progression



FACTORS	RIGHT EYE MEASUREMENTS			LEFT EYE MEASUREMENTS		
	1 st	2 nd	3 rd	1 st	2 nd	3 rd
? Age <input type="text" value="42"/>						
? Untreated Intraocular Pressure (mm Hg)	28	28	28	25	25	25
? Central Corneal Thickness (microns)	490			490		
? Vertical Cup to Disc Ratio by Contour	0.40			0.40		
? Pattern Standard Deviation Humphrey Octopus loss variance (dB)	1.7			1.2		

Figure 1. Exemple de calcul du risque de développer un glaucome à 5 ans avec le calculateur (ici 23,1% dans au moins 1 des 2 yeux).

de -0,36 dB/an avant vs -0,11 dB/an après) [4]. Une deuxième étude réalisée en France a montré chez 139 sujets glaucomeux sous traitement médical et ayant bénéficié d'une majoration de traitement qu'une baisse additionnelle de 11,1% de la PIO réduisait la vitesse d'évolution de -0,57 dB/an à -0,29 dB/an, avec une relation quasiment linéaire entre la baisse pressionnelle induite par le changement de traitement et le ralentissement de la vitesse d'évolution (figure 2) [5].

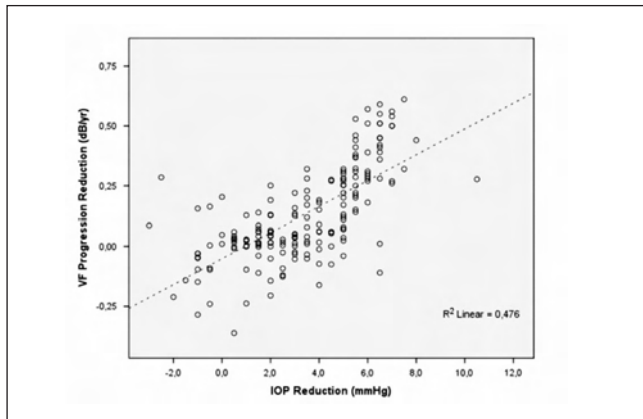


Figure 2. Lien positif entre baisse pressionnelle additionnelle et ralentissement du rythme de dégradation [5].

Choix du traitement de première intention

Le traitement de première intention du glaucome est très souvent un traitement médical par collyres [6]. On débute dans la grande majorité des cas par une monothérapie. Lorsque la monothérapie de première intention n'est pas efficace (pas de baisse de PIO, sujet non répondeur) ou mal tolérée, une autre classe thérapeutique doit être envisagée, en monothérapie également. Lorsque la monothérapie de première intention est efficace (réduction pressionnelle effective), mais que la PIO cible n'est pas atteinte (c'est-à-dire que la neuropathie glaucomeuse évolue toujours trop rapidement à la vue de l'espérance de vie du patient), une bithérapie doit être envisagée.

Le choix d'une classe thérapeutique de première intention dépend de différents facteurs :

- la réduction pressionnelle attendue avec cette classe thérapeutique ;
- le schéma thérapeutique (nombre d'instillations nécessaires et horaires d'instillations) ;
- les effets secondaires connus de cette classe thérapeutique ;
- les contre-indications ;
- Le coût du traitement.

Comme il a été discuté ci-dessus, il existe une relation très étroite entre l'efficacité d'un traitement à réduire la PIO et son aptitude à ralentir ou à stopper l'évolution d'un glaucome. De ce fait, l'efficacité d'une classe thérapeutique est souvent un élément prépondérant dans le choix. De très nombreuses études ont comparé l'efficacité des 4 principales classes thérapeutiques actuellement disponibles pour réduire la PIO (analogues de prostaglandines, bêtabloquants, alpha-agonistes et inhibiteurs de l'anhydrase carbonique). Ces travaux ont été résumés par des méta-analyses qui ont montré que la classe thérapeutique la plus efficace était celle des analogues de prostaglandines (réduction de 31 à 33% de la PIO), suivie par celle des bêtabloquants (réduction de 23 à 27%). Les alpha-agonistes et les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique sont moins efficaces, avec une baisse de la PIO de 17 à 25% (figure 3) [7].

Group	Generic Product	Absolute change (mmHg)		Relative Change (%)		No. of Studies
		Mean Difference from Baseline	95% Confidence Limits	Mean Difference from Baseline	95% Confidence Limits	
Placebo	Trough	-1.3	-2.4 to -0.3	-5	-9 to -1	3
	Peak	-1.6	-2.7 to -0.5	-5	-10 to 0	3
	Betaxolol, trough	-5.2	-6.3 to -4.1	-20	-23 to -17	4
β-blockers	Betaxolol, peak	-6.0	-6.6 to -5.3	-23	-25 to -22	5
	Timolol, trough	-6.9	-7.4 to -6.5	-26	-28 to -25	15
	Timolol, peak	-6.9	-7.5 to -6.3	-27	-29 to -25	15
	Bimatoprost, trough	-6.5	-6.8 to -6.1	-28	-29 to -27	6
	Bimatoprost, peak	-8.4	-9.0 to -7.8	-33	-35 to -31	6
Prostaglandin analogs or prostamide	Latanoprost, trough	-6.8	-7.6 to -6.1	-28	-30 to -26	11
	Latanoprost, peak	-7.9	-8.3 to -7.4	-31	-33 to -29	12
	Travoprost, trough	-7.0	-8.2 to -5.7	-29	-32 to -25	4
	Travoprost, peak	-8.2	-8.7 to -7.7	-31	-32 to -29	5
	Brimonidine, peak	-4.5	-5.2 to -3.8	-18	-21 to -14	3
α ₂ -adrenergic agent	Brimonidine, trough	-6.1	-6.7 to -5.4	-25	-28 to -22	4
	Brimonidine, peak	-4.5	-5.1 to -3.9	-17	-19 to -15	1
	Brinzolamide, peak	-4.4	-5.0 to -3.8	-17	-19 to -15	1
	Brinzolamide, trough	-4.4	-5.0 to -3.8	-17	-19 to -15	1
Carbonic anhydrase inhibitors	Dorzolamide, dal	-4.5	-5.0 to -4.0	-17	-19 to -15	6
	Dorzolamide, peak	-5.9	-6.5 to -5.2	-22	-24 to -20	6
	Dorzolamide, peak	-5.9	-6.5 to -5.2	-22	-24 to -20	6

Figure 3. Efficacité des classes thérapeutiques [7].

Dans certaines situations, il est maintenant admis qu'une bithérapie peut être prescrite d'emblée comme traitement de première intention :

- PIO très élevée (par exemple supérieure à 35 mmHg) ;
- glaucome très évolué au moment du diagnostic ;
- facteurs de risque de progression (cornée très fine, myopie forte, syndrome pseudo-exfoliatif) ;
- autres situations pouvant faire préférer une bithérapie d'emblée : sujet jeune, œil unique.

Dans ce cas, il est recommandé de privilégier une combinaison fixe, de façon à simplifier l'observance thérapeutique et à favoriser une bonne observance, et à réduire le risque d'effets secondaires et la potentielle toxicité pour la surface oculaire.

Traitement médical ou trabéculoplastie laser ?

La trabéculoplastie laser constitue une alternative au traitement médical de première intention, notamment chez des sujets présentant des contre-indications ou des

Clinique

effets secondaires aux traitements par collyres, chez les sujets non observants, et également chez les femmes enceintes ou qui allaitent. Il est estimé qu'une trabéculoplastie laser de première intention peut permettre une baisse pressionnelle comparable ou légèrement inférieure à celle apportée par une monothérapie par analogue de prostaglandine ou par bêtabloquant (*tableau*). Il faut néanmoins rappeler que l'efficacité du laser diminue progressivement avec le temps, avec un échappement thérapeutique fréquent après 5 à 10 ans de traitement, alors que les traitements médicaux ont généralement une action pérenne dans le temps.

Que faire en cas d'évolution sous monothérapie ?

Lorsqu'un deuxième traitement est nécessaire, l'utilisation d'une association fixe – formulation associant plusieurs principes actifs dans un même flacon – est très souvent privilégiée et recommandée par la Société européenne du glaucome. Les avantages des associations fixes par rapport à la prescription séparée des principes actifs qui les composent sont en effet nombreux : simplification du schéma thérapeutique et amélioration de l'observance des patients au traitement prescrit, absence

de risque de *wash-out* du premier collyre par un deuxième instillé juste après, et enfin diminution de la quantité de conservateur administrée et donc de la toxicité potentielle pour la surface oculaire. Cette situation n'est pas rare. De nombreuses études ont ainsi montré qu'une proportion significative des patients ne demeurerait pas contrôlée après quelques années d'évolution par un seul traitement.

Les essais cliniques ou les méta-analyses de ces essais montrent que les associations fixes sont plus efficaces que les monothérapies qui les composent, quels que soient les principes actifs combinés. Nous avons ainsi réalisé une méta-analyse par réseau, regroupant 20 études et plus de 4 000 patients, pour comparer les 3 associations fixes prostaglandines-bêtabloquants entre elles, et évaluer leur additivité par rapport à leurs constituants [12]. Les résultats indiquent que les combinaisons sont toutes 3 plus efficaces que les prostaglandines dont elles sont issues, que la combinaison bimatoprost/timolol est statistiquement plus efficace que les 2 autres. D'autre part, l'incidence de l'hyperhémie conjonctivale est systématiquement inférieure avec une combinaison fixe qu'avec la prostaglandine correspondante.

Tableau. Comparaison du traitement médical et de la trabéculoplastie sélective.

Étude	Méthodologie	Population	Suivi	Paramètre étudié	Résultats
Lai <i>et al.</i> 2004 [8]	Randomisée SLT vs traitement médical (bêtabloquant, pilocarpine, dorzolamide ou latanoprost en monothérapie ou combinaison)	58 GPAO/HTO	5 ans	Réduction pressionnelle moyenne Taux d'échecs (PIO > 21 mmHg)	-8,6 ± 6,7 mmHg (32,1%) SLT et -8,7 ± 6,6 mmHg (33,2%) traitement médical 17,2% SLT et 27,6% traitement médical
Nagar <i>et al.</i> 2005 [9]	Randomisée SLT 90°, 180° ou 360° vs latanoprost	167 GPAO/HTO	12 mois	Réduction pressionnelle moyenne Pourcentage d'yeux avec une réduction de PIO > 20%	Latanoprost -12 mmHg ; SLT 90° -8 mmHg ; SLT 180° -10 mmHg ; SLT 360° -12 mmHg Latanoprost 90% ; SLT 90° 34% ; SLT 180° 65% ; SLT 360° 82%
McIlraith <i>et al.</i> 2006 [10]	Non-randomisée SLT vs latanoprost	74 GPAO/HTO	12 mois	Réduction pressionnelle moyenne Pourcentage d'yeux avec une réduction de PIO > 20%	-8,3 mmHg ou 31,0% SLT vs -7,7 mmHg ou 30,6% latanoprost 83% SLT vs 84% latanoprost
Nagar <i>et al.</i> 2009 [11]	Randomisée SLT vs latanoprost	40 GPAO/HTO	6 mois	Réduction pressionnelle moyenne Pourcentage d'yeux avec une réduction de PIO > 20%	-6,2 ± 0,8 mmHg groupe SLT vs -7,8 ± 0,8 mmHg groupe latanoprost 75% groupe SLT vs 73% groupe latanoprost

Références bibliographiques

- [1] 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(6):701-13.
- [2] Kass MA, Gordon MO, Gao F *et al.* Delaying treatment of ocular hypertension: the ocular hypertension treatment study. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(3):276-87.
- [3] Heijl A, Leske MC, Bengtsson B *et al.* Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(10):1268-79.
- [4] Chauhan BC, Mikelberg FS, Balaszi AG *et al.* Canadian Glaucoma Study: 2. risk factors for the progression of open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2008;126(8):1030-6.
- [5] Aptel F, Bron AM, Lachkar Y, Schweitzer C. Change in visual field progression following treatment escalation in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 2017;26(10):875-80.
- [6] Terminology and Guidelines for Glaucoma (European Guidelines), 4th edn. Savona: DOGMA, 2014 http://www.eugs.org/eng/EGS_guidelines.asp.
- [7] 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.
- [8] Lai JS, Chua JK, Tham CC, Lam DS. Five-year follow up of selective laser trabeculoplasty in Chinese eyes. *Clin Exp Ophthalmol.* 2004;32(4):368-72.
- [9] Nagar M, Ogunyomade A, O'Brart DP *et al.* A randomised, prospective study comparing selective laser trabeculoplasty with latanoprost for the control of intraocular pressure in ocular hypertension and open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(11):1413-7.
- [10] McIlraith I, Strasfeld M, Colev G, Hutnik CM. Selective laser trabeculoplasty as initial and adjunctive treatment for open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 2006;15(2):124-30.
- [11] Nagar M, Luhishi E, Shah N. Intraocular pressure control and fluctuation: the effect of treatment with selective laser trabeculoplasty. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(4):497-501.
- [12] 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.