

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2004



SCD UNIV.LIMOGES



D 035 135530 7

THESE N° 307/11

LE GLAUCOME

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE
ET CONSEIL OFFICINAL

THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 5 Avril 2004

par

Olivier DELROUS

né le 1^{er} Mars 1979 à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur J. BUXERAUD
Monsieur le Professeur J.P. ADENIS
Madame C. FAGNERE, Maître de Conférences
Madame V. RATSIMBAZAFY, Praticien Hospitalier
Monsieur Olivier DARON, Docteur en Pharmacie

PRESIDENT
JUGE
JUGE
JUGE
JUGE

UNIVERSITE DE LIMOGES**FACULTE DE PHARMACIE**

DOYEN DE LA FACULTEMonsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard**ASSESEURS**Madame le Professeur **CHULIA** DominiqueMonsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences**PROFESSEURS****BENEYTOUT** Jean-Louis

BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE

BOSGIREAUD Claudine

BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE - PARASITOLOGIE

BOTINEAU Michel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE

BROSSARD Claude

PHARMACIE GALENIQUE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert

PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique

PHARMACIE GALENIQUE

DELAGE Christiane

CHIMIE GENERALE - CHIMIE MINERALE

DREYFUSS Gilles

PARASITOLOGIE

DUROUX Jean-Luc

PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE

GHESTEM Axel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE

HABRIOUX Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIENE - HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT

LOUDART Nicole

PHARMACODYNAMIE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE – CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFSMadame **ROCHE** Doriane

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|---------------------------------|------------------------------------|
| ALLAIS Daovy | PHARMACOGNOSIE |
| BASLY Jean-Philippe | CHIMIE ANALYTIQUE |
| BATTU Serge | CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE |
| CALLISTE Claude | BIOPHYSIQUE |
| CARDI Patrice | PHYSIOLOGIE |
| CLEDAT Dominique | CHIMIE ANALYTIQUE |
| COMBY Francis | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| DELEBASSEE Sylvie | BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE |
| DREYFUSS Marie-Françoise | CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE |
| EA KIM Leng (CLM) | PHARMACODYNAMIE |
| FAGNERE Catherine | CHIMIE ORGANIQUE |
| FROISSARD Didier | BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE |
| FOURNIER Françoise | BIOCHIMIE |
| JAMBUT Anne Catherine | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| LAGORCE Jean-François | CHIMIE ORGANIQUE |
| LARTIGUE Martine | PHARMACODYNAMIE |
| LIAGRE Bertrand | SCIENCES BIOLOGIQUES |
| LOTFI Hayat | TOXICOLOGIE |
| MARION-THORE Sandrine | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| MOREAU Jeanne | IMMUNOLOGIE |
| PARTOUCHE Christian | PHYSIOLOGIE |
| ROUSSEAU Annick | BIOMATHEMATIQUES |
| SIMON Alain | CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE |
| TROUILLAS Patrick | BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE |
| VIANA Marylène | PHARMACIE GALENIQUE |
| VIGNOLES Philippe | INFORMATIQUE |

***A Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD,
Professeur de Chimie Thérapeutique
à la Faculté de Pharmacie de Limoges.***

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence du jury de notre thèse.

Votre disponibilité et vos conseils précieux nous ont beaucoup aidés dans la réalisation de ce travail.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre profonde gratitude.

***A Monsieur le Professeur Jean-Paul ADENIS,
Chef de service d'Ophtalmologie
Au CHRU de Limoges.***

Pour nous avoir laissé grandes ouvertes les portes de votre riche bibliothèque,

Pour nous faire l'honneur de juger ce travail,

Veillez trouver ici l'expression de notre vive reconnaissance.

***A Madame Catherine FAGNERE,
Maître de Conférences au Laboratoire de Chimie Organique
De la Faculté de Pharmacie de Limoges.***

*Vous avez bien voulu prendre sur votre temps pour examiner nos travaux et
siéger au jury de notre thèse.*

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude.

**A Madame Voahirana RATSIMBAZAFY,
Praticien Hospitalier au service de Pharmacie Hospitalière
Du CHRU de Limoges.**

Vous avez accepté de faire partie du jury de notre thèse.

*Qu'il nous soit permis de vous remercier pour la gentillesse et la disponibilité
que vous avez toujours manifestées à notre égard.*

**A Monsieur Olivier DARON,
Docteur en Pharmacie.**

Vous avez bien voulu prendre sur votre temps pour examiner nos travaux et siéger au jury de notre thèse.

Qu'il nous soit permis à cette occasion de vous remercier, vous et votre épouse, pour votre gentillesse à notre égard et pour l'enthousiasme avec lequel vous nous avez fait découvrir les multiples facettes de la profession de pharmacien officinal.

A mon père,
*pour tout ce qu'il a fait pour moi,
particulièrement ces dernières années...*

A ma mère

A mon frère et ma sœur

A Julie

A toute ma famille

A tous mes amis

PLAN

INTRODUCTION

1 - ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE

1.1 - Rappel anatomique

1.1.1 - Les tuniques

1.1.1.1 - La tunique de protection : la sclère ou sclérotique

1.1.1.2 - La tunique nutritive : l'uvée

1.1.1.3 - La tunique neurosensorielle : la rétine

1.1.2 - Les milieux transparents

1.1.2.1 - Le vitré ou corps vitré

1.1.2.2 - Le cristallin

1.1.2.3 - L'humeur aqueuse

1.1.3 - L'angle irido-cornéen

1.1.3.1 - La paroi antéro-externe

1.1.3.2 - La paroi postéro-interne (irido-ciliaire)

1.1.3.3 - Le sommet de l'angle

1.1.3.4 - Le trabeculum

1.1.3.5 - Le canal de Schlemm

1.2 - Physiologie de l'humeur aqueuse

1.2.1 - Composition chimique

1.2.2 - Production

1.2.2.1 - Diffusion simple

1.2.2.2 - Diffusion facilitée

1.2.2.3 - Ultrafiltration

1.2.2.4 - Sécrétion active

1.2.2.5 - Place de l'adénylate cyclase

1.2.3 - Circulation

1.2.4 - Excrétion de l'humeur aqueuse

1.2.4.1 - La voie trabéculocanaliculaire

1.2.4.2 - La voie uvéosclérale

1.2.5 - Rôles de l'humeur aqueuse

1.2.5.1 - Rôle nutritionnel

1.2.5.2 - Rôle tensionnel

1.3 - Système neurovégétatif de l'œil

1.3.1 - Système nerveux parasympathique

1.3.2 - Système nerveux sympathique

2 - LES GLAUCOMES

2.1 – Généralités

2.2 - Les glaucomes primitifs

2.2.1 - Le glaucome par fermeture de l'angle

2.2.1.1 – Epidémiologie

2.2.1.2 – Physiopathologie

2.2.1.3 - Les formes cliniques

2.2.1.4 - Traitement du glaucome par fermeture de l'angle

2.2.2 - Le glaucome chronique à angle ouvert

2.2.2.1 – Définition

2.2.2.2 – Epidémiologie

2.2.2.3 – Physiopathologie

2.2.2.4 - Diagnostic et surveillance clinique

2.2.2.5 - Autres formes cliniques de GCAO

2.2.3 - Le glaucome congénital

2.3 - Les glaucomes secondaires

2.3.1 - Le glaucome traumatique

2.3.2 - Le glaucome secondaire à une pathologie

2.3.2.1 - Le glaucome post-uvéite

2.3.2.2 - Le glaucome post-cataracte

2.3.2.3 - Glaucome et processus tumoral

2.3.2.4 - Le glaucome néovasculaire

2.3.3 - Le glaucome cortisonique

2.3.3.1 - Mécanisme d'action

2.3.3.2 – Etiologie

2.3.3.3 - Description de l'hypertonie cortisonique

3 - THERAPEUTIQUE DU GCAO

3.1 - Traitement médical

3.1.1 – Médicaments diminuant la production d'humeur aqueuse

3.1.1.1 – Les bêtabloquants

3.1.1.2 – Les agonistes α_2 -adrénergiques

3.1.1.3 – Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC)

3.1.2 – Médicaments facilitant l'évacuation d'humeur aqueuse

3.1.2.1 – Médicaments sympathomimétiques (mydriatiques)

3.1.2.2 – Les myotiques parasymphomimétiques

3.1.2.3 – Les prostaglandines

3.1.3 – Les associations

3.1.3.1 – Association d'un bêtabloquant et de pilocarpine

3.1.3.2 – Association d'un bêtabloquant et d'un IAC

3.1.3.3 – Association d'un bêtabloquant et d'une prostaglandine

3.1.4 – Collyres antiglaucomateux et tolérance oculaire

3.1.4.1 – Tolérance oculaire des collyres

3.1.4.2 – L'heure des collyres sans conservateur

3.2 – Traitement au laser

3.2.1 – Les trabéculoplasties au laser

3.2.1.1 – Mécanisme d'action

3.2.1.2 – Indications

3.2.1.3 – Techniques

3.2.1.4 – Complications

3.2.2 – Les cyclophotocoagulations au laser

3.2.2.1 – Mécanisme d'action

3.2.2.2 – Indications

3.2.2.3 – Techniques

3.2.2.4 – Complications

3.3 – Traitement chirurgical

3.3.1 – La trabéculéctomie

3.3.2 – La sclérectomie profonde non perforante

3.3.2.1 – Définition

3.3.2.2 – Technique

3.3.2.3 – Complications

3.3.2.4 – Intérêts des adjuvants opératoires

3.3.3 – Cas des glaucomes réfractaires

3.4 – Perspectives thérapeutiques

3.4.1 – Neuroprotection

3.4.1.1 – Les anticalciques

3.4.1.2 – Les antagonistes des récepteurs au NMDA

3.4.1.3 – Les antioxydants

3.4.1.4 – Les inhibiteurs de la NO-Synthase

3.4.1.5 – Les neurotrophines

3.4.1.6 – Une neuroprotection par vaccination ?

3.4.2 – Thérapie génique

4 - STRATEGIE THERAPEUTIQUE

4.1 - Notion de pression cible

4.2 - Qui traiter ?

4.3 - Stratégie thérapeutique

4.3.1 - Schéma thérapeutique global

4.3.2 - Hiérarchisation du traitement médical

4.4 - Approche économique

5 - LA PLACE DU PHARMACIEN FACE AU GLAUCOME

5.1 - Rôle du pharmacien dans la prévention de la maladie

5.1.1 - Prévention de la maladie dans la population générale

5.1.1.1 - Inciter au dépistage systématique

5.1.1.2 - Attitude à l'officine devant un œil rouge

5.1.2 - Prévention de « l'accident » chez des sujets glaucomateux

5.1.2.1 - Rappel des différences fondamentales entre le GCAO et le GAFA

5.1.2.2 - Détection des contre-indications médicamenteuses

5.2 - Rôle du pharmacien dans l'initiation et le suivi du traitement

5.2.1 - Conseils pratiques d'utilisation des collyres

5.2.1.1 - Comment instiller le collyre ?

5.2.1.2 - Changement de traitement

5.2.2 - Insister sur l'observance du traitement

5.2.2.1 - Facteurs influençant l'observance du traitement

5.2.2.2 - Inciter à l'observance

5.2.3 - Questions courantes à l'officine

5.2.3.1 - Sur la maladie et la conduite à tenir

5.2.3.2 - Sur le traitement

CONCLUSION

INTRODUCTION

Du grec « glaukos », littéralement « couleur de mer », le mot glaucome désignait pour les oculistes grecs et romains toutes les affections de l'œil avec une pupille glauque, de couleur verdâtre. Ce n'est qu'au XIX^{ème} siècle que l'on associera glaucome et hypertension oculaire.

Le glaucome est aujourd'hui un terme générique qui désigne l'ensemble des affections oculaires au cours desquelles un excès de pression intra-oculaire (le plus souvent supérieur à 21 mm Hg) provoque des dégâts au niveau des fibres optiques rétiniennes préjudiciables à la fonction visuelle et définitifs lorsqu'ils surviennent, l'évolution ultime pouvant être la cécité totale.

On distingue schématiquement 2 grands types de glaucome :

- les glaucomes aigus par fermeture de l'angle irido-cornéen ;
- les glaucomes chroniques, les plus nombreux, dont la majorité sont des glaucomes primitifs à angle ouvert. Mais, il existe aussi d'autres glaucomes chroniques : congénitaux, iatrogènes (dus aux corticoïdes), secondaires à une autre pathologie (diabète, cataracte...).

« Œil », « pression intra-oculaire », « champ visuel », « glaucome » étant indissociables, nous consacrerons notre première partie à des notions fondamentales d'anatomie-physiologie nécessaires à la bonne compréhension de ce que sont les glaucomes dont nous évoquerons ensuite la diversité et les particularités. L'étude de leurs traitements fera l'objet d'une importante troisième partie, précédant la description de la stratégie thérapeutique dans la lutte contre le glaucome chronique à angle ouvert. Enfin, qui dit malade et médicaments dit pharmacien, dont nous ne pourrons passer sous silence le rôle essentiel.

I

ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE

1 - ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE

1.1 - Rappel anatomique

L'œil est l'organe de la vision. Il a la forme d'une sphère de 2,5 cm de diamètre environ dont les 5/6^{èmes} sont enfouis dans l'orbite (fosse osseuse). Schématiquement, l'œil est constitué de 3 enveloppes et d'un contenu :

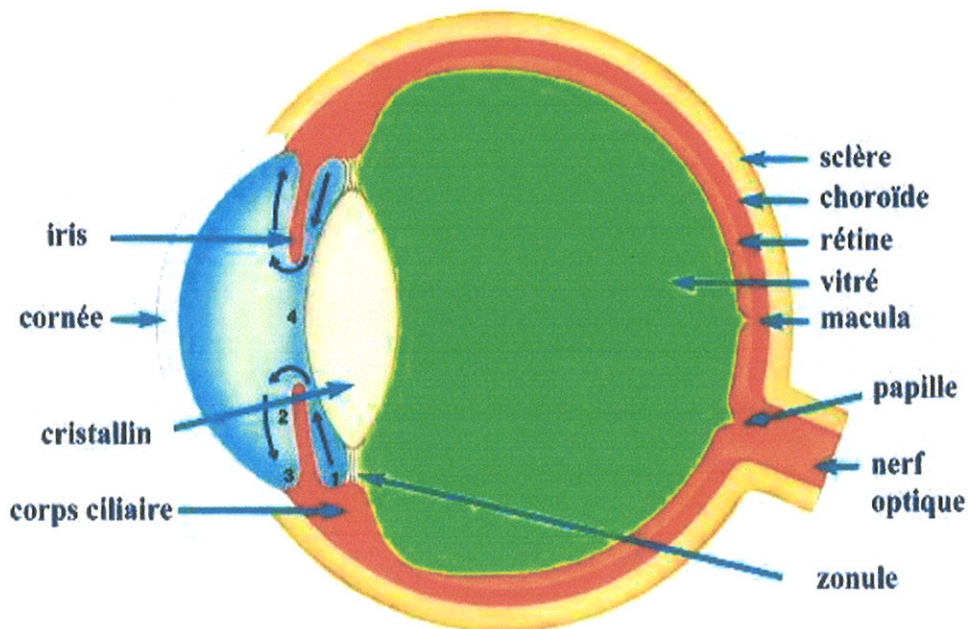
- les enveloppes sont concentriques et formées de dehors en dedans par la **sclère**, l'**uvée** et la **rétine** ;

- le contenu est formé des 3 milieux transparents : l'**humeur aqueuse** derrière la cornée, le **cristallin** derrière l'iris et en arrière le **corps vitré**.

L'œil est divisé en 2 parties par une ligne virtuelle passant en arrière du cristallin : le segment antérieur constitué de la cornée, l'iris, l'angle iridocornéen, le corps ciliaire, le cristallin et le segment postérieur constitué de la sclère, la choroïde, la rétine et le corps vitré.

Dans le segment antérieur, on considère également une subdivision avec l'iris en point central :

- en arrière de l'iris et en avant du cristallin : la **chambre postérieure**,
- en avant de l'iris et en arrière de la cornée : la **chambre antérieure**.



1. chambre postérieure. 2. chambre antérieure. 3. angle Irido-Cornéen.
4. orifice pupillaire ➔ circulation de l'humeur aqueuse.

Figure 1 : Coupe longitudinale de l'œil.

1.1.1 - Les tuniques (1, 2, 3)

1.1.1.1 - La tunique de protection : la sclère ou sclérotique

La **sclère** est une tunique résistante, blanchâtre et inextensible constituant l'enveloppe externe du globe oculaire. Elle est formée d'un tissu conjonctif peu innervé et peu vascularisé sur lequel s'insèrent les 6 muscles oculomoteurs.

La sclère se prolonge en avant par un tissu transparent : la cornée, membrane avasculaire, richement innervée, dont la courbure est supérieure à celle de la sclère et qui constitue le premier dioptré du système optique. La zone de jonction entre la cornée et la sclère s'appelle le limbe. En arrière, la sclère est perforée d'un orifice : la papille par où sortent les fibres optiques du nerf optique, la veine centrale de la rétine et par où entre l'artère centrale de la rétine.

Le rôle de la sclérotique est de maintenir le volume, les formes et le tonus du globe et de supporter la traction des muscles oculomoteurs.

1.1.1.2 - La tunique nutritive : l'uvée

Formée d'arrière en avant par la **choroïde**, le **corps ciliaire** et l'**iris**, c'est la tunique vasculaire de l'œil.

1.1.1.2.1 - La choroïde

Lame de tissu conjonctif et vasculaire sous la sclère, elle correspond à l'uvée postérieure. Elle est pigmentée (rôle d'écran à la lumière) et très richement vascularisée et innervée d'où son rôle nourricier pour une partie de la rétine. Elle se prolonge en avant par le corps ciliaire au niveau d'une région de transition : l'*ora serrata*. Elle se termine en arrière de l'œil autour de la papille.

De la superficie vers la profondeur, on distingue 3 couches :

- la couche des vaisseaux qui contient de très nombreuses artères et veines tributaires du système des vaisseaux ciliaires ;

- la couche choriocapillaire caractérisée par la présence d'un important réseau capillaire dépendant des vaisseaux de la couche précédente ;

- la membrane de Bruch qui correspond à la mince couche de microfibrilles collagènes et élastiques interposée entre la membrane basale des capillaires de la couche choriocapillaire et la membrane basale de l'épithélium pigmentaire de la rétine.

1.1.1.2.2 - Le corps ciliaire (4)

Le **corps ciliaire** est le segment intermédiaire de l'uvée entre choroïde en arrière et iris en avant. Il a 6 à 7 mm de large et apparaît triangulaire à la coupe. Il est constitué de 2 parties : la zone antérieure ridée ou pars plicata et la zone postérieure à surface lisse ou pars plana. La pars plicata est constituée d'environ 70 plis radiaires ou procès ciliaires, petites pyramides porteuses d'un axe capillaire riche (6 cm² de surface d'échange), au sein d'une trame conjonctive recouverte d'un épithélium bicouche. Cet épithélium ciliaire sépare le stroma des procès, de la chambre postérieure de l'œil : là se situe la voie de passage hémato-aqueuse.

Le corps ciliaire a 2 fonctions principales : la formation de l'humeur aqueuse par les procès ciliaires et l'accommodation par le muscle ciliaire. Il joue en outre un rôle dans l'écoulement uvéoscléral de l'humeur aqueuse et probablement sécrète une partie des mucopolysaccharides du vitré.

Le muscle ciliaire est un anneau de muscle lisse, triangulaire en coupe transversale. Le muscle contient 3 couches distinctes :

- dans la couche la plus externe, les fibres sont longitudinales et s'insèrent dans l'éperon scléral ;

- les fibres de la couche médiane ont une orientation radiale ;

- les fibres de la couche la plus interne ont une orientation circonférentielle.

La contraction des fibres longitudinales externes transmet la tension indirectement au réseau trabéculaire par l'éperon scléral, ouvrant ainsi les espaces trabéculaires et élargissant la lumière du canal de Schlemm. La contraction des fibres médianes élargit les espaces trabéculaires de l'uvée, tandis que la contraction des fibres circulaires est exclusivement destinée à la relaxation des fibres zonulaires du cristallin permettant à celui-ci de modifier sa courbure (accommodation).

1.1.1.2.3 - L'iris (5)

C'est le segment le plus antérieur de l'uvée. Disque perforé en son centre d'un orifice circulaire de diamètre variable, la **pupille**, il se comporte comme un diaphragme contrôlant la quantité de lumière pénétrant dans l'œil. L'iris est constitué de **2 couches** : le **stroma antérieur** et l'**épithélium pigmenté postérieur**. Il repose pour sa plus grande partie à la surface antérieure du cristallin.

La collerette de l'iris divise le stroma en une portion pupillaire contenant le muscle sphinctérien (innervation parasymphatique) et une portion ciliaire avec la racine de l'iris et le muscle dilatateur (innervation sympathique).

La coloration de l'iris est conditionnée par la quantité de pigments dans les cellules du stroma : plus il est riche en pigments, plus l'iris sera foncé.

Le corps ciliaire et l'iris constituent l'uvée antérieure.

1.1.1.3 - La tunique neurosensorielle : la rétine

Tunique la plus interne de l'œil, elle est destinée à recevoir les impressions lumineuses et à les transmettre au cerveau par le nerf optique. Elle est constituée de 2 couches embryologiquement distinctes : l'**épithélium pigmentaire** et la **rétine neurosensorielle**.

L'épithélium pigmentaire est continu de la papille jusqu'à la pupille. Il joue un rôle important dans l'absorption des rayons UV (mélanine) et le métabolisme des photorécepteurs (phagocytose, régénération des pigments, transport des métabolites).

La rétine neurosensorielle est composée par l'articulation de 3 cellules. Les cellules visuelles se divisent entre :

- les **cônes**, essentiellement situés dans la macula (pôle postérieur central de la rétine) et la zone périmaculaire et destinés à la vision centrale précise (lecture) et à la vision colorée ;

- les **bâtonnets**, constituants essentiels de la rétine périphérique, destinés à la vision périphérique, la vision des formes et les visions crépusculaire et nocturne.

Les cellules visuelles sont articulées avec un premier neurone : la cellule bipolaire, articulée elle-même avec un second neurone, la cellule ganglionnaire dont le long axone va se diriger vers la papille. La papille est la zone de confluence des fibres visuelles correspondant

à la tête du nerf optique. C'est une zone dépourvue de cellules rétinienne donc une zone de non vision. Elle constitue le point de départ de la voie optique.

La vascularisation de la rétine est assurée par 2 systèmes indépendants :

- le **réseau choroïdien** qui irrigue les 2/3 externes de la rétine sensorielle depuis la couche de photorécepteurs jusqu'à la plexiforme externe (couche des synapses entre les cellules visuelles et les cellules bipolaires) ;

- le **réseau vasculaire rétinien** qui irrigue le tiers interne de la rétine sensorielle depuis la plexiforme externe jusqu'à la couche la plus interne des fibres optiques. L'artère centrale de la rétine est une branche collatérale de l'artère ophtalmique, issue de la carotide interne. Celle-ci se divise ensuite en de multiples branches artérielles jusqu'à la périphérie de la rétine. Le réseau capillaire unit une artériole précapillaire et une veinule post-capillaire. Les veines ont la même distribution que les artères : les branches veineuses se réunissent en un gros tronc qui forme la veine centrale de la rétine au niveau de la papille.

1.1.2 - Les milieux transparents (2,3,4)

L'œil est rempli de 3 milieux transparents avec d'arrière en avant le vitré, le cristallin et l'humeur aqueuse.

1.1.2.1 - Le vitré ou corps vitré

Le **vitré** est une masse visqueuse, gélatineuse, parfaitement transparente, non vascularisée et non innervée qui occupe les 2/3 du volume du globe, en arrière du cristallin. Il est composé à 90 % d'eau et de fibres de collagène. Il se liquéfie avec l'âge à mesure que la trame de collagène s'appauvrit. Il est entouré d'une fine membrane hyaloïde qui présente plusieurs points d'attache à la rétine.

Le vitré contribue au maintien de la forme du globe et par son élasticité, il absorbe les chocs.

1.1.2.2 - Le cristallin

Lentille biconvexe élastique, transparente, placée dans un plan frontal derrière l'iris, il est centré sur la pupille et se situe devant le corps vitré. Il mesure 10 mm de diamètre et 5 mm d'épaisseur. Il est maintenu en place par un ligament circulaire, la zonule de Zinn, constitué de fines fibrilles reliant l'équateur du cristallin au corps ciliaire.

C'est l'élément le plus important de l'appareil dioptrique de l'œil, avec la cornée. Sa propriété principale est de pouvoir modifier son rayon de courbure lors de l'accommodation, permettant ainsi de focaliser la lumière sur la rétine. Ces modifications de courbure se font par tension ou relâchement de la zonule sous l'effet du muscle ciliaire. Sa contraction détend la zonule et la convexité du cristallin augmente, ce qui accroît sa convergence (vision de près).

Il est à noter que le cristallin est **avasculaire**, sa nutrition dépend du milieu ambiant dans lequel il est inséré (humeur aqueuse).

1.1.2.3 - L'humeur aqueuse

C'est un liquide limpide sécrété par les procès ciliaires au niveau de la chambre postérieure. Elle traverse la pupille pour venir remplir la chambre antérieure. **Son élimination se fait au niveau de l'angle irido-cornéen** où elle doit traverser les mailles du trabeculum avant de s'écouler dans le canal de Schlemm.

Elle a un rôle tensionnel et métabolique car elle assure, à elle seule, la nutrition du cristallin et de la cornée.

1.1.3 - L'angle irido-cornéen (6, 7)

L'angle irido-cornéen naît de la jonction cornéo-sclérale en avant et irido-ciliaire en arrière. Cette région a une grande importance par son rôle dans la physiologie et la pathologie de l'excrétion de l'humeur aqueuse.

L'angle est composé de 2 parois et d'un sommet.

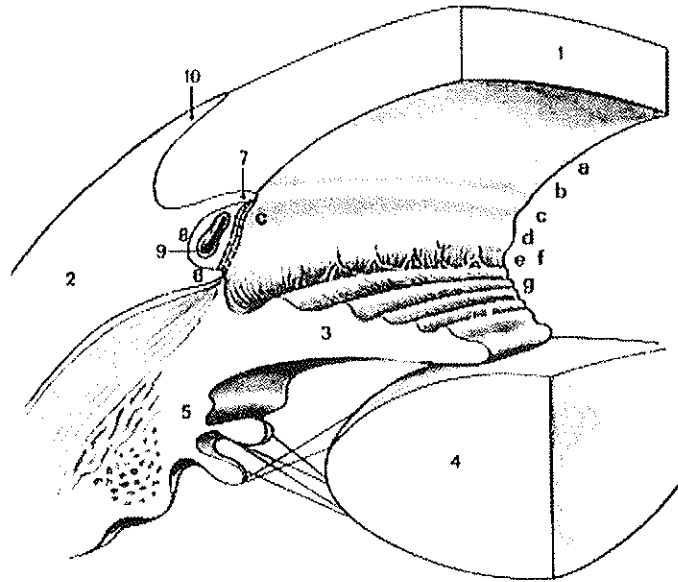


Figure 2 : L'angle irido-cornéen.

- | | |
|--|-------------------------|
| 1 - Cornée | 10 - Biseau scléral |
| 2 - Sclère | a - Endothélium cornéen |
| 3 - Iris | b - Anneau de Schwalbe |
| 4 - Cristallin | c - Trabeculum |
| 5 - Corps ciliaire (muscles et procès) | d - Eperon scléral |
| 6 - Eperon scléral | e - Bande ciliaire |
| 7 - Septum scléral | f - Procès irien |
| 8 - Gouttière sclérale | g - Cryptes |
| 9 - Canal de Schlemm | |

1.1.3.1 - La paroi antéro-externe

Elle correspond à la face interne de la jonction cornéo-sclérale.

Le versant cornéen est représenté essentiellement par l'anneau de Schwalbe, ligne translucide parfois marquée par des dépôts pigmentés. Cet anneau est recouvert de l'endothélium cornéen plus interne qui est en continuité avec celui du trabeculum.

Le versant scléral comporte 2 éléments annulaires en relief, le septum scléral en avant et l'éperon scléral en arrière. Sur ce dernier s'insère la plupart des fibres longitudinales du muscle ciliaire et s'appuie le trabeculum cornéo-scléral.

Ces 2 éléments annulaires sont séparés par la gouttière sclérale, encoche creusée dans la sclère. C'est dans cette gouttière que vient se loger le canal de Schlemm.

1.1.3.2 - La paroi postéro-interne (irido-ciliaire)

C'est l'insertion de la racine de l'iris sur le corps ciliaire. C'est la partie la plus mince, la moins pigmentée et la plus fragile. Cette insertion laisse dégagée une partie du muscle ciliaire : c'est la bande ciliaire bien visible en gonioscopie.

1.1.3.3 - Le sommet de l'angle

L'angle irido-cornéen n'a pas un aspect géométrique. Son sommet est en fait émoussé par la présence du muscle ciliaire, plaqué à la face postérieure de la sclère, en arrière de l'éperon scléral. En avant, le muscle ciliaire reçoit la racine de l'iris et participe à la constitution de la bande ciliaire. En arrière et en dedans, il correspond au stroma et aux procès ciliaires.

1.1.3.4 - Le trabeculum

L'angle irido-cornéen est tapissé dans sa totalité par le trabeculum. Cette formation conjonctive lacunaire présente 3 faces :

- la face antéro-externe comprise entre l'anneau de Schwalbe et l'éperon scléral est accolée au mur interne du canal de Schlemm contenu dans la gouttière sclérale ;
- la face postéro-externe s'étale de l'éperon scléral à la racine de l'iris ;
- la face interne s'étend de l'anneau de Schwalbe à la racine de l'iris et est en contact avec l'humeur aqueuse de la chambre antérieure.

Au microscope électronique à balayage, le trabeculum a un aspect caractéristique de filet pouvant correspondre à un rôle de filtre capable de laisser passer des particules de pigments ou des hématies. C'est un tissu conjonctif lacunaire, composé d'une superposition de lamelles perforées entourées de cellules endothéliales, réalisant une grille pluristratifiée

située en avant du mur interne du canal de Schlemm et formant des espaces intertrabéculaires de plus en plus minces en approchant de la lumière canalaire.

1.1.3.5 - Le canal de Schlemm

Canal annulaire disposé dans la partie postérieure de la gouttière sclérale, il renferme normalement de l'humeur aqueuse parfois du sang.

Il est triangulaire à la coupe, arrondi en arrière, effilé vers l'avant et présente 2 versants :

- le versant externe voit s'implanter les canaux collecteurs efférents ;
- le versant interne ou mur interne est en contact étroit avec le trabeculum.

Les canaux collecteurs du Schlemm sont :

- **soit externes** ; ils naissent de la paroi externe du canal, s'anastomosent en un plexus intrascléral profond ou peuvent gagner directement les veines épisclérales à la surface du globe ;

- **soit internes**, constituant de petits canaux qui quittent le Schlemm à angle droit et semblent n'être que des diverticules borgnes du mur interne dont le rôle dans la circulation de l'humeur aqueuse est discuté.

1.2 - Physiologie de l'humeur aqueuse

L'humeur aqueuse est le liquide qui occupe les chambres postérieure et antérieure de l'œil. Elle a un rôle nutritionnel pour le cristallin, la cornée et le trabeculum et un rôle majeur dans le maintien de la pression intra-oculaire puisqu'elle en est le principal facteur déterminant.

1.2.1 - Composition chimique

L'humeur aqueuse a une composition très différente du sang dont elle provient car elle en est séparée par toute une série de barrages tissulaires et cellulaires, anatomiques et fonctionnels qui portent collectivement le nom de barrière hémato-aqueuse (BHA).

L'eau est le principal constituant de l'humeur aqueuse (99,6 %). Parmi les autres constituants, certains sont à des taux plus faibles que ceux du sang : acides aminés, protéines de structure (albumine, collagène : 100 à 200 fois moins concentrées que dans le sang), enzymes (protéase, anticholinestérase, phosphatase alcaline, anhydrase carbonique...), glucose, urée, acide urique, créatinine, bicarbonates ; d'autres sont en excès par rapport au plasma : sodium, chlorures, acide ascorbique, acide lactique ; d'autres enfin ont des concentrations voisines de celles du sang : potassium, calcium, phosphates.

L'humeur aqueuse de la chambre antérieure est sensiblement différente de celle de la chambre postérieure en raison des échanges avec les tissus qui y baignent : corps ciliaire, iris, cristallin, cornée, constituants de l'angle irido-cornéen.

L'humeur aqueuse est légèrement hypertonique de 3 à 4 mEq par rapport au plasma, ceci étant le fait du sodium et de l'acide ascorbique.

1.2.2 - Production (8)

La formation d'humeur aqueuse a lieu au niveau des **procès ciliaires**. Rappelons que les procès ciliaires sont porteurs d'un axe capillaire riche au sein d'un stroma conjonctif qui sépare les vaisseaux de l'épithélium ciliaire bicouche : 1 couche externe de cellules pigmentées, 1 couche interne de cellules claires non pigmentées. Des jonctions serrées imperméables, les zonulae occludentes, sont présentes entre les cellules non pigmentées : elles constituent un système étanche qui, avec les membranes plasmiques des cellules, empêche la diffusion libre des substances entre stroma ciliaire et chambre postérieure (BHA).

Les capillaires dans le stroma ciliaire sont fenêtrés ce qui permet des échanges rapides des solutés entre le sang et le stroma ciliaire : l'eau et les substances plasmatiques sortent des capillaires ciliaires, envahissent le stroma et peuvent pénétrer dans les espaces intercellulaires, entre les cellules pigmentées, jusqu'aux jonctions serrées des cellules non pigmentées. La filtration dépend des forces s'exerçant de part et d'autre de la paroi capillaire : pressions hydrostatiques du capillaire et du tissu stromal, pressions osmotiques du capillaire et du tissu stromal.

Au niveau de l'épithélium ciliaire, 4 mécanismes vont permettre à ces éléments plasmatiques de traverser les membranes cellulaires franchissant ainsi la BHA pour produire l'humeur aqueuse dans la chambre postérieure.

La diffusion simple, la diffusion facilitée et l'ultrafiltration sont des mécanismes passifs, tendant à équilibrer les concentrations de part et d'autre d'une membrane semi-perméable.

La sécrétion active requiert, elle, une énergie métabolique fournie ici par la pompe $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$.

1.2.2.1 - Diffusion simple

Elle concerne les petites molécules liposolubles, non ou peu ionisées, capables de traverser facilement la partie lipidique de la membrane cellulaire pour se répartir de part et d'autre de cette membrane en fonction du gradient de concentration.

Quelques substances hydrosolubles de faible poids moléculaire traverseraient également la membrane plasmique, sous l'effet du gradient de concentration, au travers de pores situés dans sa partie protéinique.

1.2.2.2 - Diffusion facilitée

Certaines substances comme le glucose, la plupart des acides aminés, l'acide ascorbique pourraient bénéficier de l'existence d'un transporteur membranaire de nature protéinique qui se lie transitoirement à la substance lors de son passage transmembranaire pour la déposer de l'autre côté. Ce mécanisme appelé diffusion facilitée permet une traversée plus rapide de la membrane. La saturation du transporteur explique la limitation de la vitesse de passage de la substance au delà d'un certain seuil de concentration de cette substance.

1.2.2.3 - Ultrafiltration

C'est un procédé passif permettant la séparation de molécules biologiques en fonction de leur taille moléculaire, à travers les pores d'une membrane sélective. La BHA, filtre formé d'une couche cellulaire continue unie par des jonctions serrées et possédant des pores au niveau de la lame basale d'un diamètre de 10 à 20 nm constitue une membrane sélective.

L'ultrafiltration nécessite cependant une force orientant le sens de traversée du filtre. Cette force est fournie par le gradient de pression existant de part et d'autre de la membrane. Elle dépend essentiellement de la pression hydrostatique qui provient des capillaires et qui s'exerce du stroma vers la chambre postérieure diminuée de la pression intra-oculaire et de la pression osmotique engendrée par les substances en solution présentes dans le stroma, qui s'exercent toutes deux en sens inverse. La pression osmotique est due principalement aux protéines (pression oncotique) dont la concentration dans le stroma est élevée compte tenu de leur libre passage à travers les capillaires fenêtrés.

L'ultrafiltration explique la pauvreté de l'humeur aqueuse en protéines de gros poids moléculaire retenues par le filtre dans les conditions normales.

Si l'ultrafiltration a été longtemps considérée comme le principal mécanisme dans la formation de l'humeur aqueuse, on reconnaît actuellement qu'elle intervient pour une part faible chez l'homme, évaluée à 15 % du flux d'humeur aqueuse dans la chambre postérieure.

1.2.2.4 - Sécrétion active

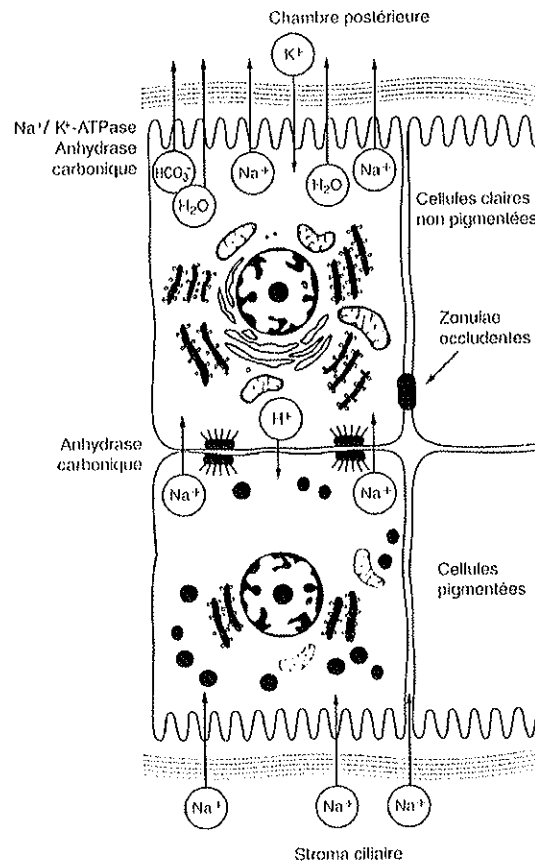
Le mécanisme le plus important dans la formation d'humeur aqueuse est la sécrétion active réalisée par une pompe à sodium, contre le gradient de concentration électrochimique. Cette pompe est localisée dans la paroi des cellules claires de l'épithélium ciliaire considérées comme le site principal de la sécrétion d'humeur aqueuse en raison du plus grand nombre de mitochondries et d'une activité Na^+/K^+ ATPase plus forte dans leur membrane que dans celle des cellules pigmentées.

Les ions Na^+ présents dans les cellules non pigmentées proviennent du stroma ciliaire à partir des capillaires fenêtrés pour atteindre les cellules pigmentées. Là, un phénomène d'échange Na^+/H^+ interviendrait : 1 ion Na^+ pénétrerait dans la cellule non pigmentée en échange d'un ion H^+ . La production d'ions H^+ est catalysée par l'anhydrase carbonique ($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$). Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acétazolamide), qui diminuent la sécrétion d'humeur aqueuse, sont en faveur d'un tel mécanisme.

La deuxième étape consistant au transport actif des ions Na^+ hors des cellules non pigmentées est réalisée grâce à l'énergie fournie par la transformation de l'ATP en ADP catalysée par la Na^+/K^+ ATPase. Cette enzyme pompe 3 ions Na^+ et les rejette hors du pôle basal des cellules non pigmentées vers la chambre postérieure. En même temps, elle mobilise 2 ions K^+ de l'humeur aqueuse et permet leur passage intracellulaire. L'échange n'est donc

pas électriquement neutre. L'effet négatif de l'ouabaïne, puissant inhibiteur de la Na^+/K^+ ATPase, sur la production d'humeur aqueuse rend compte de l'importance de ce système enzymatique. L'administration couplée d'ouabaïne et d'acétazolamide n'a en revanche pas d'effet additif car elles agissent à des niveaux différents, l'anhydrase carbonique au pôle apical des cellules claires, la pompe à sodium à leur pôle basal.

Le transport actif transépithélial du sodium crée un environnement hyperosmotique responsable du flux d'eau vers la chambre postérieure, à l'origine de 85 % de la sécrétion d'humeur aqueuse. En outre, la diffusion d'ions négatifs permet de rétablir l'électroneutralité : bicarbonates et chlorures sont parmi les plus importants diffusant passivement. La production de carbonates dépend de l'anhydrase carbonique présente à la fois dans l'épithélium ciliaire pigmenté et non pigmenté.



Schématisation du transport actif du sodium : pénétration du sodium dans les cellules pigmentées et les espaces intercellulaires par mécanisme passif, passage dans les cellules non pigmentées en échange d'ions H^+ , sécrétion au niveau du pôle basal des cellules non pigmentées puis dans la chambre postérieure grâce à une pompe Na^+/K^+ -ATPase dépendante.

Figure 3 : Le mécanisme de sécrétion active d'humeur aqueuse.

En conclusion, la sécrétion active est à l'origine de la très grande majorité de la production d'humeur aqueuse alors que les diffusions simple et facilitée ainsi que l'ultrafiltration jouent un rôle important au niveau de ses constituants.

1.2.2.5 - Place de l'adénylate cyclase

Les membranes cellulaires de l'épithélium ciliaire non pigmenté contiennent le système adénylcyclase qui intervient dans la formation intracellulaire d'AMPc (acide Adénosine MonoPhosphorique cyclique). Actuellement prévaut la théorie d'une corrélation entre formation d'AMPc et la production d'humeur aqueuse.

Le système adénylcyclase est couplé à différents récepteurs, stimulateurs (β , VIP) et inhibiteurs (α_2 , neuropeptide Y), également intramembranaires, qui agissent sur lui par l'intermédiaire d'une protéine G stimulatrice ou inhibitrice.

Les agonistes β et VIP, qui stimulent la formation d'AMPc, augmentent la production d'humeur aqueuse alors que les agonistes α_2 diminuent la formation des deux substances. L'action de l'AMPc sur la sécrétion d'humeur aqueuse serait liée au fonctionnement des transports actifs des différents ions à travers l'épithélium ciliaire, selon un mécanisme qui reste mal connu.

D'autres systèmes aboutissant à la formation de GMPc (acide Guanosine MonoPhosphorique cyclique) par exemple, pourraient être aussi impliqués dans la sécrétion d'humeur aqueuse. Il a ainsi été montré que le Facteur Natriurétique Atrial (ANF), qui stimule la formation de GMPc dans les procès ciliaires *in vitro*, augmentait le flux d'humeur aqueuse chez le singe *in vivo*.

1.2.3 - Circulation (4, 8)

L'humeur aqueuse est sécrétée par les corps ciliaires dans la chambre postérieure de l'œil à un débit de **2,5 $\mu\text{L}/\text{mn}$** . De là, elle s'écoule par la pupille vers la chambre antérieure grâce à un faible gradient pressionnel (phénomène visible après injection IV de fluorescéine). Un mouvement de convection thermique anime l'humeur aqueuse dans la chambre antérieure du fait de la différence de température entre l'iris bien vascularisé (36°C) et la cornée, enveloppe externe, plus froide (30°C). On observe ainsi un mouvement ascendant de l'humeur aqueuse devant l'iris et un mouvement descendant le long de la face postérieure de la cornée, responsable de l'emplacement des précipités rétrocornéens en cas d'inflammation ou encore des grains de pigment en cas de glaucome pigmentaire.

1.2.4 - Excrétion de l'humeur aqueuse (5, 8, 9)

Dans l'angle irido-cornéen, l'humeur aqueuse peut quitter la chambre antérieure de l'œil par 3 voies. La **voie trabéculocanaliculaire** est la voie directe représentant près de 90 % de la résorption de l'humeur aqueuse. La **voie uvéosclérale**, voie non conventionnelle, est responsable d'environ 10 % du drainage total de l'humeur aqueuse. Enfin, l'humeur aqueuse peut quitter l'œil *via* les vaisseaux iriens et le stroma irien mais de façon très marginale car la pression capillaire irienne est trop élevée.

1.2.4.1 - La voie trabéculocanaliculaire

Le trabeculum représente un filtre constitué de 3 couches superposées que l'humeur aqueuse va traverser à partir de la chambre antérieure :

- le trabeculum uvéal : il est constitué de 2 à 4 couches de piliers de collagène dont l'agencement laisse des espaces et des orifices larges qui n'offrent pas de résistance réelle au passage de l'humeur aqueuse ;
- le trabeculum cornéoscléral : il est formé de lamelles conjonctives superposées et percées d'orifices, tendues en éventail. Les espaces interlamellaires sont suffisamment larges pour ne pas constituer un obstacle à l'écoulement de l'humeur aqueuse ;
- le trabeculum juxtacanaliculaire ou cribriforme : il comprend 2 à 5 couches de cellules endothéliales réparties au sein d'une substance fondamentale : la matrice extracellulaire. Cette matrice est constituée de glycosaminoglycanes liées à des protéines (collagène) pour former des protéoglycanes qui possèdent une structure polyanionique. Les sites anioniques sont très avides d'eau et sont donc à l'origine de l'hydratation de ces macromolécules. Celle-ci est responsable d'une fermeture des espaces intratrabéculaires, ce qui constitue une gêne à l'élimination d'humeur aqueuse et entraîne une hausse de la pression intra-oculaire. Cette hydratation est sous la dépendance d'enzymes lysosomiales intracellulaires qui, par hydrolyse, dépolymérisent les macromolécules, diminuant ainsi le nombre de leurs sites anioniques, leur hydratation et ainsi leur résistance à l'écoulement d'humeur aqueuse. De ce fait, les corticoïdes, empêchant la libération des enzymes lysosomiales, vont avoir un effet hypertonisant oculaire (glaucome iatrogène).

Après son trajet à travers le trabeculum, l'humeur aqueuse gagne le canal de Schlemm, directement en contact avec le trabeculum cribriforme. Ses 2 parois, interne et externe, sont constituées de cellules endothéliales. Les cellules endothéliales de la paroi interne sont reliées par des jonctions étroites mais possèdent, au sein de leur cytoplasme, des vacuoles géantes qui pourraient être à l'origine d'un passage vacuolaire transendothélial de l'humeur aqueuse. La paroi externe du canal de Schlemm donne ensuite naissance à des canaux collecteurs efférents qui soit s'anastomosent en un plexus veineux intra puis épiscléral, soit relie directement le canal aux veines épisclérales, constituant les veines aqueuses. De là, l'humeur aqueuse regagne la circulation générale.

La force prédominante responsable de l'écoulement de l'humeur aqueuse à travers le réseau trabéculocanaliculaire est représentée par la différence de pression hydrostatique entre la chambre antérieure et les veines épisclérales.

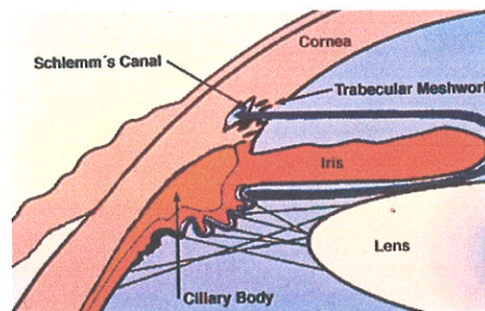


Figure 4 : La voie trabéculocanaliculaire.

1.2.4.2 - La voie uvéosclérale

L'absence de barrière épithéliale entre la chambre antérieure et le corps ciliaire permet à l'humeur aqueuse de pénétrer dans le corps ciliaire à travers la racine de l'iris. L'humeur aqueuse peut passer librement entre les faisceaux musculaires et gagner les espaces supraciliaire et suprachoroïdien. De là, elle peut s'écouler soit à travers la sclère, soit par les canaux émissaires par lesquels les vaisseaux sanguins et les nerfs pénètrent la sclère. Hors de l'œil, l'écoulement uvéoscléral se draine en partie par le système lymphatique.

Le principal facteur déterminant de l'écoulement uvéoscléral est la différence de pression entre la chambre antérieure et l'espace suprachoroïdien.

La voie uvéosclérale est **responsable d'environ 10 % seulement de l'écoulement de l'humeur aqueuse** en situation non pathologique mais elle peut jouer un rôle important lors de l'inflammation oculaire lorsque le réseau trabéculaire peut être obstrué par des débris

inflammatoires et de grosses protéines s'accumulent dans l'uvée. L'écoulement uvéoscléral augmente alors de façon considérable et fonctionne comme une « vanne » pour maintenir la pression intra-oculaire basse. Il peut aussi fonctionner comme un système lymphatique intra-oculaire pour faciliter l'élimination des grosses protéines puisque l'œil n'a pas de lymphatiques.

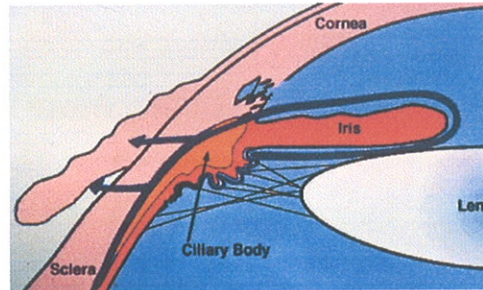


Figure 5 : La voie uvéosclérale.

1.2.5 - Rôles de l'humeur aqueuse

1.2.5.1 - Rôle nutritionnel (5)

L'humeur aqueuse peut être considérée comme un substitut à l'apport sanguin pour le cristallin, la cornée et le réseau trabéculaire avasculaires. Elle contient tous les nutriments essentiels à ces tissus et élimine presque tous leurs produits de dégradation. En outre, elle contient des taux élevés d'acide ascorbique (20 fois plus que dans le plasma) qui, avec l'acide hyaluronique, contribuent à la protection des tissus oculaires contre les radicaux libres.

1.2.5.2 - Rôle tensionnel (8)

1.2.5.2.1 - Résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse

Au niveau de la voie trabéculocanaliculaire, ce sont essentiellement le trabeculum cribiforme, la paroi interne du canal de Schlemm et les vaisseaux efférents qui sont à l'origine de la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse dans les conditions physiologiques normales. La cellule endothéliale est l'élément fondamental de ces 2

premières structures. Elle intervient directement dans l'écoulement de l'humeur aqueuse d'une part grâce à son pouvoir phagocytaire en éliminant les éléments figurés, les débris, les grains de pigments présents dans l'humeur aqueuse pouvant obstruer les orifices trabéculaires et d'autre part, grâce à ses possibilités de transport du liquide par vacuolisation intracellulaire. Indirectement, la cellule endothéliale agit sur l'élimination de l'humeur aqueuse par l'intermédiaire de la substance fondamentale extracellulaire puisqu'elle en assure la synthèse et module son hydratation et ainsi son niveau de résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse. La résistance après le canal de Schlemm est le reflet de la pression régnant dans les veines aqueuses et épisclérales.

Au niveau de la voie uvéosclérale, la résistance à l'élimination de l'humeur aqueuse dépend essentiellement de l'état du muscle ciliaire. Lors de la relaxation du muscle qui élargit les espaces intramusculaires par où diffuse l'humeur aqueuse, l'écoulement est augmenté ; il est diminué lors de la contraction du muscle qui réduit les espaces entre les faisceaux de fibres et donc la facilité d'écoulement.

La résistance aux voies d'écoulement est relativement élevée et crée une pression intra-oculaire élevée comparativement à la pression interstitielle dans les autres tissus. Cette pression maintient le globe oculaire distendu et en évite les déformations au cours des mouvements oculaires. Ainsi, la pression intra-oculaire qui résulte en grande partie de l'équilibre entre sécrétion et élimination de l'humeur aqueuse, est essentielle au maintien de propriétés optiques de l'œil satisfaisantes dans des conditions variées.

1.2.5.2.2 - Définition de la pression intra-oculaire normale

Les valeurs normales de la pression intra-oculaire ont été établies à partir de la distribution des pressions dans la population avec champ visuel normal. Il existe une répartition gaussienne légèrement asymétrique de la pression intra-oculaire avec un excès des pressions au-dessus de la moyenne. La pression intra-oculaire normale a été définie comme la moyenne ± 2 écarts-types soit $15,2 \pm 3,25$ mm de mercure selon le comité de lutte contre le glaucome.

Il existe une variation nycthémérale de la pression oculaire avec un pic pressionnel le matin au réveil et un minimum la nuit. Il existerait une corrélation entre le cycle de la pression intra-oculaire et celui du cortisol avec un décalage de 3 heures.

1.3 - Système neurovégétatif de l'œil (8, 10)

Différentes fonctions oculaires comme le diamètre pupillaire, l'accommodation, la sécrétion et l'écoulement de l'humeur aqueuse sont sous la dépendance du système nerveux végétatif.

1.3.1 - Système nerveux parasympathique

Les **fibres parasympathiques** innervent le sphincter irien et le muscle ciliaire.

Le médiateur physiologique est l'**acétylcholine**, les récepteurs parasympathiques oculaires étant de type muscarinique.

Ces récepteurs muscariniques sont situés :

- au niveau du sphincter irien : leur stimulation par des agonistes muscariniques entraîne une contraction pupillaire ou myosis ;

- au niveau du muscle ciliaire : leur stimulation entraîne une contraction de ce muscle, responsable de l'accommodation. Du fait des rapports intimes entre le trabeculum et l'extrémité antérieure du muscle ciliaire, la contraction de ce muscle entraîne un étirement du trabeculum d'où un élargissement des espaces intratrabéculaires favorisant l'élimination trabéculaire de l'humeur aqueuse. Simultanément, les faisceaux de fibres musculaires s'épaississant, les espaces entre les faisceaux deviennent plus étroits, à l'origine d'une gêne à l'élimination uvéosclérale de l'humeur aqueuse ;

- au niveau de la glande lacrymale : leur stimulation entraîne une sécrétion lacrymale.

Ces récepteurs peuvent être bloqués par les parasympatholytiques : l'atropine ou d'autres mydriatiques.

1.3.2 - Système nerveux sympathique

Les **fibres sympathiques** innervent le muscle dilatateur irien, le muscle ciliaire ainsi que d'autres structures (cornée, vaisseaux).

Les médiateurs physiologiques sont l'**adrénaline** et pour un faible pourcentage, la noradrénaline.

Les 2 types de récepteurs adrénergiques α et β sont présents dans l'œil avec une prédominance des récepteurs α_2 et β_2 .

Les récepteurs α sont localisés :

- au niveau du dilatateur irien : leur stimulation entraîne une dilatation pupillaire ou mydriase (α_1) ;

- au niveau des parois vasculaires : leur stimulation entraîne une vasoconstriction qui se traduit par une diminution de l'apport sanguin au niveau des procès ciliaires, une baisse de la sécrétion et de l'ultrafiltration de l'humeur aqueuse (α_2).

Les récepteurs β sont localisés :

- au niveau des procès ciliaires : leur stimulation entraîne une augmentation de l'activité sécrétoire (augmentation de l'AMPC stimulant le transport ionique) ;

- au niveau du sphincter irien : leur stimulation entraîne une relaxation de ce muscle d'où une mydriase ;

- au niveau des parois vasculaires : leur stimulation entraîne une vasodilatation qui se traduit par une augmentation de l'apport sanguin au niveau des procès ciliaires et une hausse de la sécrétion et de l'ultrafiltration de l'humeur aqueuse ;

- au niveau du trabeculum cornéo-scléral : leur stimulation entraîne une augmentation de la facilité d'écoulement par augmentation de l'AMPC au niveau des cellules trabéculaires.

Notons que l'action α est rapide et fugace. L'action β est plus lente à s'établir et dure longtemps.

| STRUCTURE | RECEPTEUR | ROLE |
|--|---------------------------------|---|
| Muscles intrinsèques | | |
| Dilatateur irien | α_{+++} (β) | Contraction = mydriase |
| Sphincter | β | |
| Dilatateur irien | β | Relaxation |
| Muscles ciliaires | β | |
| Vaisseaux oculaires | | |
| Rétiniens | ? | |
| Ciliaires (uvéaux) | α_1 | Vasoconstriction |
| | α_2 | Régulation présynaptique Action postsynaptique |
| Epithélium des procès ciliaires | | |
| Cellules non pigmentées (+++) | β_2 (α_2) | Stimulation de la sécrétion d'humeur aqueuse |
| Autres structures | | |
| Trabeculum | β | |
| Cornée | β_2 | Transport transépithélial du chlore |
| Cristallin | β_2 | |
| Rétine | α_2 (dopaminergique) | |

Tableau 1 : Cartographie des récepteurs adrénergiques oculaires.

Ainsi, les agonistes et antagonistes sympathiques et parasymphatiques influencent nettement la production et l'élimination de l'humeur aqueuse. C'est pourquoi la connaissance de la réceptologie et des effets du système nerveux autonome sur l'œil s'avère fondamentale pour comprendre le mécanisme d'action de la plupart des classes thérapeutiques d'antiglaucmateux.

II

LES GLAUCOMES

2 - LES GLAUCOMES

2.1 – Généralités (11, 12)

La maladie glaucomateuse est une **neuropathie optique** caractérisée par une excavation papillaire suite à la destruction progressive des fibres nerveuses visuelles associée à une **altération du champ visuel** pouvant aboutir à la **cécité**. L'hypertonie oculaire est le premier facteur de risque de cette détérioration. Néanmoins, l'hypertonie oculaire (pression intra-oculaire > 21 mm de Hg) ne signifie pas obligatoirement glaucome puisque seulement 10 % de celles-ci se transforment en glaucome par décennie. De même, glaucome ne signifie pas automatiquement hypertonie oculaire puisque certains glaucomes chroniques ont une pression oculaire normale.

Classiquement, deux types de glaucomes sont définis :

- les glaucomes primitifs : l'examen de l'angle irido-cornéen à l'aide de la gonioscopie permet de distinguer un glaucome primitif par fermeture de l'angle (l'angle est étroit) d'un glaucome primitif à angle ouvert ;
- les glaucomes secondaires : ils peuvent être la conséquence d'un traumatisme, d'une pathologie oculaire ou d'origine iatrogène (corticostéroïdes).

2.2 - Les glaucomes primitifs

2.2.1 - Le glaucome par fermeture de l'angle

Le glaucome primitif par fermeture de l'angle est une pathologie oculaire essentiellement liée à la biométrie de l'œil, dans laquelle, à partir d'un certain âge et sous l'influence de facteurs déclenchants, se produit une fermeture de l'angle irido-cornéen entraînant une hypertonie oculaire et des conséquences graves pour l'œil et la vision.

2.2.1.1 – Epidémiologie (13, 14)

2.2.1.1.1 – Fréquence

Le glaucome par fermeture de l'angle (GFA) représente **10 à 20 % des glaucomes**. Il se place au second rang par sa fréquence, après le glaucome primitif à angle ouvert.

L'incidence du glaucome par fermeture de l'angle connaît une variabilité selon les races, vraisemblablement pour des raisons biométriques : on estime qu'il survient environ

4000 crises par an en France. Cette incidence est plus forte dans la population esquimaude, en Chine et au Japon alors qu'elle est plus faible chez les noirs.

La fréquence de cette affection varie aussi en fonction du sexe : dans la race blanche, 3 femmes sont atteintes pour 1 homme.

2.2.1.1.2 - Facteurs biométriques

Certaines conditions anatomiques sont nécessaires à la survenue d'un glaucome primitif par fermeture de l'angle.

- L'œil est plus petit, notamment la longueur axiale du globe, le diamètre cornéen, le rayon de courbure antérieur.
- Le cristallin est plus épais et se situe plus en avant, rétrécissant la chambre antérieure.
- La chambre antérieure est peu profonde, résultat des données biométriques cornéennes et cristalliniennes et l'angle irido-cornéen est étroit.

2.2.1.1.3 - Autres facteurs

- L'hérédité : elle est liée à celle des facteurs biométriques responsables de l'étroitesse de la chambre antérieure. La relative rareté des cas familiaux suggère une transmission polygénique.
- L'âge d'apparition : la fréquence du glaucome par fermeture de l'angle augmente avec l'âge (entre 55 et 70 ans) car, aux facteurs héréditaires, s'associent les facteurs acquis comme l'augmentation de l'épaisseur du cristallin. Ces facteurs acquis deviennent prédominants chez le sujet âgé. Parfois, c'est une modification pathologique du volume du cristallin qui est en cause comme par exemple dans certaines cataractes débutantes.
- L'hypermétropie : la biométrie explique la fréquence de l'hypermétropie dans le glaucome par fermeture de l'angle.

2.2.1.1.4 - Facteurs déclenchants

Il est indispensable qu'un facteur déclenchant soit présent pour entraîner un blocage pupillaire et une élévation brutale de la pression intra-oculaire.

Toute **mydriase**, qu'elle soit physiologique ou pharmacologique, est susceptible d'entraîner un glaucome à angle fermé chez un patient prédisposé.

Une émotion, un stress, une douleur intense ou la simple obscurité (cinéma, travail souterrain) peuvent déclencher une mydriase physiologique.

La mydriase est surtout pharmacogène car bon nombre de médicaments ont une activité mydriatique, qu'ils soient présentés sous forme locale ou générale. Citons :

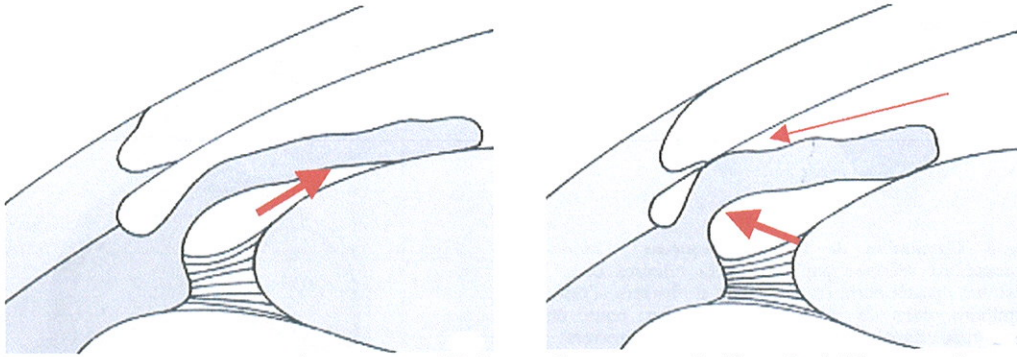
- **les médicaments à effet parasympholytique** : psychotropes (antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques, certaines benzodiazépines), antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques, antidiarrhéiques, anti histaminiques H₁, anticonvulsivants, collyres mydriatiques : atropine, scopolamine ;
- **les médicaments à effet sympathomimétique** : antiparkinsoniens dopaminergiques, inhibiteurs de la mono-amine oxydase, bronchodilatateurs, anorexigènes, collyres mydriatiques : adrénaline.

Toutes ces conditions sont réunies durant une période périopératoire (exemple : femme âgée et stressée car opérée d'une chirurgie digestive et chez qui il est prescrit de l'atropine ou des antispasmodiques).

2.2.1.2 – Physiopathologie (13, 14)

Sur un œil normal, l'iris est en contact avec le cristallin, seulement sur une surface étroite, autour de la bordure pupillaire. Ce contact offre peu de résistance à la poussée de l'humeur aqueuse de la chambre postérieure vers la chambre antérieure. Au contraire, dans les yeux à chambre antérieure étroite, l'iris est en contact avec le cristallin sur une surface beaucoup plus grande, sa convexité montrant bien qu'il épouse la forme du cristallin, ce qui entraîne un blocage pupillaire relatif, plus important en cas de semi-mydriase. La dilatation pupillaire favorise la séquestration de l'humeur aqueuse dans la chambre postérieure de l'œil en arrière de l'iris qu'elle pousse en avant. Alors que son bord pupillaire reste plaqué à la face antérieure du cristallin, la racine de l'iris, plus fine que la partie centrale, est également repoussée en avant. Elle s'accôle à la partie périphérique de la cornée, fermant l'angle irido-cornéen et empêchant donc l'élimination de l'humeur aqueuse. L'hypertonie oculaire qui en résulte est brutale, parfois très importante (40 à 70 mm de Hg, parfois plus).

En pratique, la semi-mydriase est plus dangereuse que la mydriase maximale où le bord pupillaire de l'iris se détache du cristallin, faisant céder le blocage pupillaire.



Figures 6 et 7 : Blocage pupillaire et fermeture de l'angle irido-cornéen.

2.2.1.3 - Les formes cliniques (13, 15)

2.2.1.3.1 - La crise de glaucome aigu

De début brutal, elle est le plus souvent unilatérale mais peut se bilatéraliser. La symptomatologie fonctionnelle peut être spectaculaire et se traduire par :

- une douleur profonde et intense, oculaire et périoculaire, irradiant la face dans le territoire du trijumeau, accompagnée de nausées et vomissements, d'une bradycardie et de sueurs profuses ;
- une chute considérable de l'acuité visuelle, réduite souvent à la simple perception lumineuse.

A l'examen, les paupières sont œdématisées, légèrement rosées ; la conjonctive est rouge avec une injection périkeratique ; l'œil est photophobe, larmoyant et extrêmement dur à la palpation bidigitale : « bille d'ivoire ». Il existe un œdème cornéen et l'accolement racine de l'iris/limbe est visible. La pupille est en semi-mydriase. La gonioscopie confirme la fermeture de l'angle.

2.2.1.3.2 - Le glaucome subaigu

Il est dû à la fermeture intermittente de l'angle et son diagnostic est rétrospectif, posé à l'interrogatoire. Les signes fonctionnels sont :

- des douleurs oculaires et périoculaires, souvent unilatérales et assimilées parfois à des céphalées ;
- un brouillard visuel ;
- la perception de halos colorés autour des lumières.

Ces signes sont améliorés spontanément mais leur répétition et le diagnostic souvent tardif rendent leur pronostic tout aussi grave que la forme aiguë.

2.2.1.3.3 - Le glaucome mixte (11, 14)

Suite à un glaucome par fermeture de l'angle, la succession des crises et l'absence de traitement peuvent conduire à une inflammation au niveau du trabeculum qui va se scléroser et donner un **glaucome chronique par fermeture de l'angle** avec le tableau classique d'un glaucome chronique : hypertonie élevée permanente, excavation papillaire et graves altérations du champ visuel. L'angle est fermé en partie ou en totalité. Ces yeux sont particulièrement fragiles à tout acte chirurgical avec le risque, en post-opératoire, de cataracte et surtout de glaucome malin.

2.2.1.4 - Traitement du glaucome par fermeture de l'angle (13, 15, 16)

2.2.1.4.1 - Traitement de la crise

La crise de glaucome aigu par fermeture de l'angle est une urgence ophtalmologique car elle peut induire une cécité en quelques heures.

Au cabinet médical, c'est immédiatement :

- la prise orale (ou l'injection en cas de forts vomissements) d'acétazolamide : DIAMOX* : 1 à 2 comprimés de 250 mg ou une ampoule de 500 mg IV pour diminuer la sécrétion d'humeur aqueuse ;
- un traitement local associant des myotiques toutes les 30 minutes pour rouvrir l'angle en dégageant la racine irienne de l'angle (acéclidine : GLAUCOSTAT* plutôt que la pilocarpine qui diminue plus la profondeur de la chambre antérieure) et des collyres bêtabloquants , 2 à 3 fois dans la journée.

Ce traitement immédiat n'est qu'un préalable en attente de l'hospitalisation pour :

- une perfusion de mannitol à 20 % destinée à déshydrater le vitré pour faire reculer le cristallin : 1 ou 2 flacons de 250 mL à passer en IV rapide (20 mn) en respectant les contre-indications (insuffisance cardiaque, adénome prostatique).

Le traitement local doit être poursuivi jusqu'à une baisse durable de la pression intra-oculaire : acéclidine toutes les heures et collyres bêtabloquants matin et soir ainsi que l'acétazolamide, à raison d'un demi comprimé 2 à 3 fois par jour.

Cette séquence thérapeutique, accompagnée éventuellement d'anti-inflammatoires et d'anxiolytiques (par exemple, du clorzépatate dipotassique : TRANXENE*), permet la sédation de la crise hypertonique et douloureuse, préparant l'œil à l'indispensable iridectomie.

2.2.1.4.2 - Prévention des récives

L'iridectomie périphérique représente la condition nécessaire et suffisante pour lever définitivement le blocage pupillaire. Elle permet une décompression de la chambre postérieure et à l'humeur aqueuse de franchir l'obstacle irien pour gagner la chambre antérieure et l'angle irido-cornéen. Elle ne peut donc être efficace que si l'angle irido-cornéen a été rouvert par le traitement médical sur au moins la moitié de sa circonférence.

Elle sera réalisée au **laser** Argon combiné au laser Yag, sur les deux yeux pour éviter de développer un glaucome par fermeture de l'angle controlatéral.

Elle pourra aussi être pratiquée chirurgicalement.

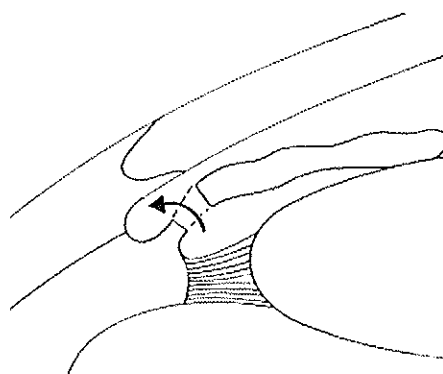


Figure 8 : Iridectomie périphérique.

2.2.2 - Le glaucome chronique à angle ouvert (12, 17)

2.2.2.1 – Définition

Le glaucome chronique à angle ouvert (GCAO) est une **neuropathie optique d'origine mal déterminée**, résultant d'un mauvais fonctionnement du trabeculum qui se scléroserait et entraînerait une perturbation de l'excrétion de l'humeur aqueuse. L'examen gonioscopique confirme que l'angle irido-cornéen est, par définition, ouvert. La majorité des GCAO sont des glaucomes primitifs à angle ouvert (GPAO).

Les 3 signes principaux de la maladie sont :

- l'élévation pathologique de la pression intra-oculaire ;
- l'élargissement de l'excavation de la papille par destruction progressive des fibres optiques ;

- des altérations du champ visuel pouvant aller jusqu'à la cécité en l'absence de tout traitement.

Deux restrictions doivent être apportées à cette définition :

- la notion d'hyperpression intra-oculaire pure qui caractérise la phase de début, monosymptomatique, sans détérioration optique, du glaucome chronique à angle ouvert ; mais toutes les hypertopies oculaires n'évoluent pas nécessairement vers le glaucome chronique à angle ouvert avéré ;
- la notion de glaucome à basse tension où il manque l'un des signes pathologiques : l'augmentation de la pression oculaire.

2.2.2.2 – Epidémiologie (17, 18)

2.2.2.2.1 – Fréquence

Le glaucome primitif à angle ouvert est le plus fréquent des glaucomes puisqu'il représente, en fonction des régions et des critères diagnostiques, 50 à 70 % de l'ensemble des glaucomes.

C'est une maladie touchant l'adulte à partir de 40 ans avec une fréquence voisine de 2 % (mais vers 5 % après 80 ans). Il concernerait environ 800 000 français dont la moitié ignore la maladie et dont 10% souffriraient d'une malvoyance sévère.

2.2.2.2.2 - Facteurs de risque

- **Age** : le risque augmente avec l'âge, particulièrement à partir de 50 ans.
- **Sexe** : il existe une prédominance masculine, surtout chez les sujets de moins de 40 ans.
- **Origine** : le glaucome primitif à angle ouvert est plus fréquent, plus précoce et plus sévère chez les sujets de race noire.
- **Facteurs génétiques** : l'existence de facteurs génétiques est admise depuis longtemps dans la pathogénie du glaucome primitif à angle ouvert, la maladie étant 15 fois plus fréquente chez les sujets dont des parents proches sont glaucomateux. Sur la dernière décennie, différents gènes liés au glaucome chronique à angle ouvert ont été découverts. Le gène TIGR (Trabecular meshwork Induced Glucocorticoid Response) du locus GLC1A a d'abord été mis en évidence dans des glaucomes chroniques à angle ouvert juvéniles. Ce gène est localisé en 1q21-q31 et la mutation de ce gène ne correspond qu'à 2 à 4 % des glaucomes chroniques rencontrés chez l'adulte. 5 autres loci ont été mis en évidence depuis, sur d'autres chromosomes dans d'autres familles (de GCL1B à GLC1F).

La protéine TIGR, inductible par les corticoïdes au niveau du trabeculum s'appelle également la myociline et le gène correspondant s'appelle MYOC. L'ARN MYOC est présent dans de nombreux tissus oculaires ce qui permet d'envisager différentes hypothèses physiopathologiques dans le glaucome chronique juvénile, principalement l'hypertonie intra-oculaire (excès de production d'humeur aqueuse ou défaut d'élimination) mais aussi des modifications structurales de la portion antérieure du nerf optique par cette protéine du cytosquelette. Sur chambre antérieure perfusée, il a été montré une augmentation de 92 % de la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse, en intégrant l'ADN complémentaire pour MYOC dans des plasmides bactériens, ce qui démontrerait que l'élévation extracellulaire de MYOC provoque une hypertonie intra-oculaire. Un travail *in vitro* sur des cellules endothéliales humaines du canal de Schlemm traitées par la dexaméthasone a montré que la myociline était localisée dans l'appareil de Golgi, ce qui traduirait d'autres voies d'action délétère de cette protéine dans les glaucomes chroniques liées à une mutation de la myociline, soit par accumulation de cette protéine dans les cellules endothéliales du canal de Schlemm, soit par modification des fonctions de transport et d'excrétion de l'appareil de Golgi aboutissant à la mort de ces cellules et à des modifications de la matrice extracellulaire. En outre, une équipe a récemment isolé des gènes potentiellement impliqués dans la physiopathologie du trabeculum. Elle a également mis en évidence, sur des yeux humains perfusés soumis à une hypertonie, la surexpression de 11 gènes au niveau du trabeculum.

- **Facteurs favorisant une perturbation de la perfusion sanguine intra-oculaire** : ce sont l'artériosclérose et le syndrome vasospastique (troubles de la régulation de la perfusion sanguine à type de spasmes vasculaires sous l'effet de certains stimuli : froid, stress).
- La **myopie**, le **diabète** peuvent aussi favoriser un glaucome chronique à angle ouvert.

2.2.2.3 – Physiopathologie

Le glaucome chronique à angle ouvert est une neuropathie optique progressive caractérisée le plus souvent par une hypertonie oculaire et, de façon constante, par une excavation papillaire et une altération du champ visuel.

2.2.2.3.1 - Causes de l'hyperpression intra-oculaire (18)

L'hyperpression intra-oculaire dans le GPAO est liée à une **augmentation de la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse au niveau du trabeculum**. Le siège principal de cette résistance se situe entre la chambre antérieure et le canal de Schlemm.

Les mécanismes sont encore discutés mais l'on peut avancer certains faits.

- Les anatomo-pathologistes ont pu trouver, sur des coupes de trabeculum de patients glaucomateux, un collapsus incontestablement pathologique des espaces intertrabéculaires.
- Les propriétés phagocytaires des cellules endothéliales du trabeculum, qui jouent le rôle d'un véritable filtre autonettoyant, semblent être dépassées : le nombre de ces cellules diminue avec l'âge et plus encore dans le GPAO.
- Dans le GPAO, il existe une diminution du nombre de vacuoles géantes au niveau de la couche endothéliale monocellulaire de la paroi interne du canal de Schlemm : le processus de vacuolisation endothéliale de l'humeur aqueuse est donc limité.
- Enfin, la résistance à l'écoulement pourrait être aggravée par un collapsus de la lumière du canal de Schlemm sous l'effet de la poussée pressionnelle intra-oculaire pathologique.

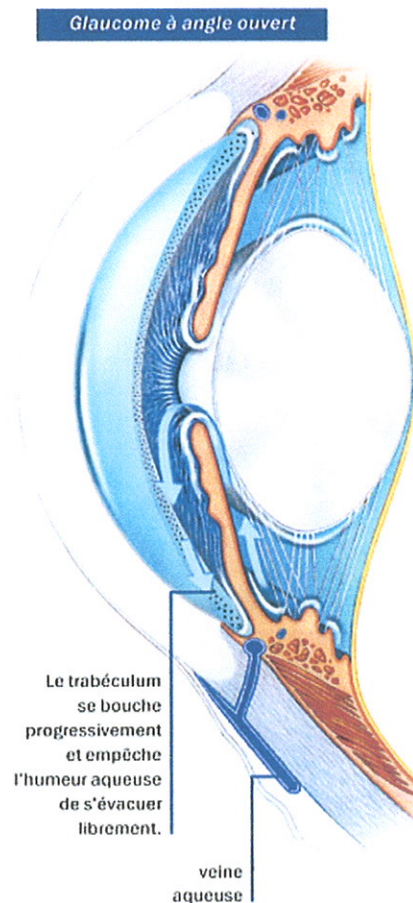


Figure 9 : Physiopathologie du GPAO.

2.2.2.3.2 - Causes des lésions des fibres optiques

➤ **Théorie mécanique : (18, 20)**

Au niveau de la papille, les faisceaux de fibres visuelles traversent le canal scléral et sortent de l'œil par cette ouverture, fermée en arrière par la structure appelée lame criblée. Cette dernière est constituée par l'empilement de 10 à 15 lamelles d'un tissu conjonctif dense, très vascularisé. Ces lamelles sont percées d'orifices situés pratiquement les uns en face des autres de sorte que l'ensemble forme un tamis percé de canaux au travers duquel les faisceaux de fibres visuelles cheminent.

Sous l'influence de l'hypertonie intra-oculaire, il se produit une déformation de la lame criblée qui bombe vers l'arrière et un glissement les unes sur les autres des couches collagènes la constituant. Les canaux, dès lors déformés et complètement désorganisés, provoquent un cisaillement de plus en plus accentué des fibres les traversant. La constatation d'une hémorragie papillaire traduit une rupture vasculaire mécanique, secondaire à l'étirement tissulaire.

En outre, il existe dans les cellules ganglionnaires rétiniennes un double courant transportant molécules et organites l'un centrifuge, l'autre centripète au corps cellulaire. Ce courant axoplasmique est indispensable à la fonction conductrice de l'axone, à la croissance et au maintien du neurone et à l'évacuation des produits du catabolisme. Ce transport est altéré sous l'effet de la pression oculaire excessive.

La théorie mécanique explique donc l'excavation papillaire par une compression de la tête du nerf optique sous l'effet de l'hypertonie oculaire. Néanmoins, elle ne permet pas de rendre compte des glaucomes à pression basse.

➤ **Théorie ischémique : (17, 18, 21)**

Il est connu que le glaucome chronique est fréquemment associé à l'hypertension artérielle, l'hypotension orthostatique, au diabète, aux troubles vasospastiques des extrémités et aux perturbations hémorhéologiques.

Des techniques d'étude de la vascularisation du segment postérieur de l'œil, de la perfusion de la tête du nerf optique par imagerie doppler couleur ou par fluorométrie au laser doppler ont montré une baisse du flux sanguin oculaire chez les patients porteurs d'un glaucome à angle ouvert à pression élevée ou normale. Ces modifications hémodynamiques concernent aussi bien la rétine que le nerf optique et la choroïde.

En outre, il a été remarqué une augmentation de la viscosité sanguine à fort cisaillement suggérant une anomalie de la déformabilité du globule rouge dans le glaucome.

Il s'agirait d'une ischémie oculaire chronique touchant à la fois le segment antérieur et en particulier le trabeculum, induisant un déficit qualitatif et quantitatif des cellules trabéculaires avec une baisse des capacités phagocytaires aboutissant à une hypertension oculaire et le segment postérieur, plus spécialement les cellules ganglionnaires rendant les fibres visuelles vulnérables par diminution de l'apport nutritif.

Cette théorie rend parfaitement compte des glaucomes à pression oculaire basse.

➤ **Théorie de l'excitotoxicité : (22, 23, 24, 25, 26)**

Le **glutamate** est un neurotransmetteur excitateur présent dans le vitré et dans les cellules bipolaires de la rétine. Libéré dans des conditions physiologiques, le glutamate ne s'avère pas toxique pour la rétine. Par contre, son accumulation dans les espaces extracellulaires entraîne la mort des cellules ganglionnaires.

Il existe plusieurs explications possibles à l'accumulation extracellulaire de glutamate. Les lésions traumatiques ou ischémiques des neurones pourraient endommager les membranes cellulaires et entraîner la libération de glutamate intracellulaire dans la synapse. Plus vraisemblablement, il semble que les lésions cellulaires soient le résultat d'un déficit énergétique (le plus souvent induit par l'ischémie) dont la conséquence est la production excessive de glutamate. Ce glutamate qui n'est pas recapté par les cellules de Muller et les fibres présynaptiques en situation de carence énergétique, s'accumule dans les espaces extracellulaires et stimule exagérément les récepteurs post-synaptiques.

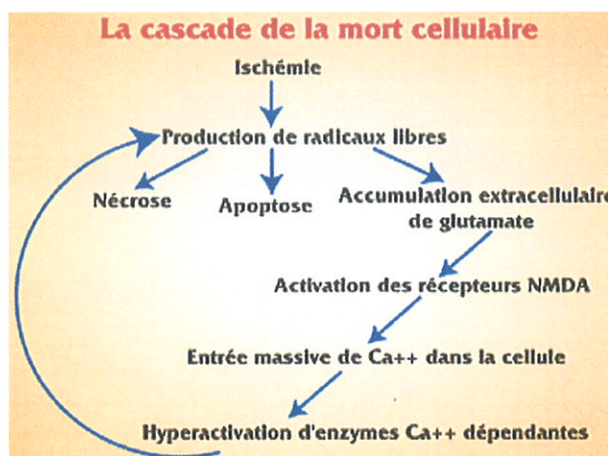
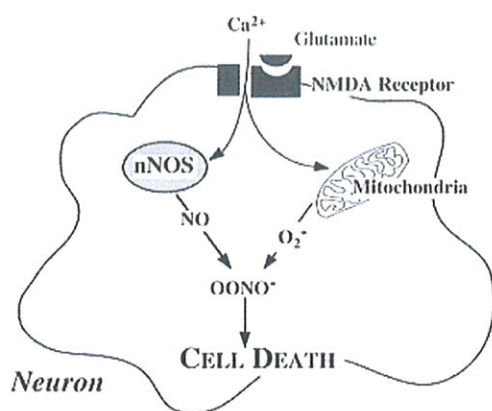
Différents types de récepteurs ionotropes au glutamate ont été identifiés (NMDA, AMPA, Kainate) pouvant tous être impliqués dans la toxicité neuronale mais le récepteur au NMDA semble avoir un rôle prépondérant (22). Ce récepteur de nature protéique a pour ligand le glutamate et son analogue de synthèse : le NMDA (N-méthyl-D-aspartate). Il est couplé à un canal ionique Na^+ , K^+ , Ca^{2+} .

Le glutamate en excès se fixe sur ces récepteurs et les stimule exagérément, entraînant l'ouverture du canal ionique : K^+ sort, Na^+ et Ca^{2+} entrent dans le neurone post-synaptique. Cette entrée massive provoque une dépolarisation des cellules ganglionnaires et une suractivation des enzymes intracellulaires Ca^{2+} -dépendantes parmi lesquelles la calpaïne, la phospholipase A_2 et la NO synthétase neuronale (nNOS), toutes génératrices directement ou non de radicaux libres responsables de nécrose ou d'apoptose des cellules neuronales.

La nNOS synthétise du NO en grande quantité qui se combine avec le radical superoxyde : O_2^- produit dans les mitochondries pour former l'anion peroxyde : ONOO^- ,

un oxydant très puissant qui se décompose par la suite en radical hydroxyl : OH^\cdot et NO_2 (22, 23).

L'ion peroxyxynitrite et le radical hydroxyl sont des agents très toxiques qui peuvent réagir avec l'ADN, les enzymes, les membranes et tuer les cellules par nécrose ou apoptose.



Figures 10 et 11 : Hyperstimulation au glutamate et cascade de la mort cellulaire.

Ainsi, cette troisième théorie expliquerait la disparition d'un nombre important de fibres visuelles dans le GPAO par un mécanisme d'excitotoxicité et d'apoptose suite à une hyperstimulation par le glutamate des récepteurs au NMDA des cellules ganglionnaires de la rétine. Cette théorie rend compte de la poursuite possible de l'aggravation de la maladie malgré la normalisation tonométrique et la correction des anomalies vasculaires et rhéologiques.

Il a été démontré que les cellules ganglionnaires de la rétine les plus grandes sont les plus sensibles à la cytotoxicité au NMDA, ceci corroborerait le fait clinique que ces cellules sont les premières touchées dans le glaucome (23).

Enfin, il convient de préciser que des études récentes ont prouvé qu'il existait une dualité du rôle du NO dans la toxicité au glutamate. A forte concentration, il serait toxique en se combinant au radical superoxyde : O_2^\cdot alors qu'à faible concentration, il inhiberait les récepteurs NMDA en favorisant la S-nitrosylation des groupements thiol d'un site modulateur du récepteur (22, 26).

Il est probable que ces 3 théories : mécanique, ischémique et d'excitotoxicité s'intriquent à des degrés variables dans les glaucomes chroniques expliquant les sous-groupes et leur évolution parfois imprévisible. Néanmoins, la compréhension de ces mécanismes et en

particulier celle du concept récent de l'excitotoxicité ouvre de nouvelles voies thérapeutiques parmi lesquelles celle de la neuroprotection que nous évoquerons dans la troisième partie.

2.2.2.4 - Diagnostic et surveillance clinique (27, 28, 29)

Les particularités de la maladie glaucomateuse sont sa survenue insidieuse et son caractère asymptomatique pendant la majeure partie de son évolution. De ce fait, le diagnostic d'un glaucome s'effectue souvent lors d'un examen systématique motivé par une prescription de « lunettes de près » pour la presbytie.

Il existe 3 signes positifs et 2 signes négatifs pour le diagnostic. Ces signes sont en général bilatéraux, plus ou moins symétriques.

2.2.2.4.1 - Elévation de la pression intra-oculaire (>21 mm de Hg)

Le tonomètre mesure la PIO. Les plus utilisés sont le tonomètre par aplanation et le tonomètre à air pulsé.

- Le tonomètre à aplanation nécessite une **anesthésie de la cornée** à l'aide de gouttes oculaires avant de faire la mesure. Le patient est assis dans le fauteuil d'examen et le praticien va légèrement appuyer un cylindre en matière synthétique contre l'œil pour mesurer la PIO en fonction de la force nécessaire pour aplanir une surface constante de la cornée (3,06 mm de diamètre).
- Le tonomètre à air pulsé ne nécessite pas d'anesthésie préalable. Son principe est basé sur l'aplanation de la cornée par l'intermédiaire d'un jet d'air pulsé. Le rayon lumineux réfléchi par la cornée à l'aplanation est détecté par le système optique à infra-rouge. Cette technique peut être réalisée par des non-ophtalmologistes, par exemple le médecin du travail.

La **mesure de la PIO** mérite d'être répétée car la PIO varie au cours du nyctémère. Au besoin, on propose au sujet une courbe de PIO sur les 24 heures (1 mesure toutes les 2 à 4 heures). Il convient aussi de répéter les mesures sur plusieurs jours afin de confirmer que c'est bien une hypertonie oculaire. En outre, les pachymètres ultrasoniques récents permettent à l'ophtalmologiste de s'assurer que l'élévation pressionnelle mesurée ne résulte pas d'un simple épaissement cornéen qui majore les chiffres (épaisseur cornéenne moyenne : 540 µm. Or, la PIO est augmentée de 1 mm de Hg par 10 µm d'épaisseur cornéenne de plus). La **mesure de l'épaisseur cornéenne** (pachymétrie) fait donc partie des examens très utiles dans le bilan d'un glaucome à angle ouvert. Une fois l'hypertonie oculaire confirmée, on contrôle

le retentissement sur le nerf optique cliniquement (fond d'œil) et paracliniquement (relevé du champ visuel).

Rappelons que l'élévation pressionnelle peut être absente dans certaines formes cliniques de GPAO.

2.2.2.4.2 - Atrophie du nerf optique au fond d'œil

L'observation comparative des 2 papilles dilatées, faite au biomicroscope et verre à 3 miroirs, permet de retrouver 3 signes d'atrophie optique :

- une excavation papillaire, c'est-à-dire un creusement de la papille en son centre par raréfaction progressive des fibres nerveuses qui forment le nerf optique. On estime l'augmentation de la taille de l'excavation par le calcul du rapport cup/disc (rapport de la largeur de l'excavation par celle de la papille) ;
- un amincissement de l'anneau neuro-rétinien papillaire ;
- une blancheur papillaire : de jaune normalement, la papille devient blanche.

Au stade ultime, l'excavation est majeure, la papille est creusée en « chaudron » et tellement pâle qu'on parle de « cachet d'aspirine ».

D'autres éléments sont recherchés au fond d'œil comme la présence d'hémorragies papillaires.

Enfin, les clichés photographiques de la papille permettent à l'ophtalmologue de suivre l'évolution de la maladie sur une longue durée. D'infimes changements peuvent ainsi être reconnus.

2.2.2.4.3 - Anomalies du champ visuel

Le champ visuel est l'espace environnant que l'on peut voir sans bouger les yeux. Il se mesure pour chaque œil individuellement au moyen d'un appareil appelé périmètre. Le périmètre est aujourd'hui totalement automatisé. L'examen se fait dans une pièce peu éclairée. L'appareil devant lequel le patient est assis a la forme d'une coupole dans laquelle il regarde, droit devant lui. Des points lumineux apparaissent à différents endroits de la coupole et le patient doit actionner une sonnette à chaque fois qu'il en aperçoit un. Les résultats sont ensuite analysés par ordinateur pour donner le relevé cartographique des déficits visuels. La périmétrie statique automatisée blanc/blanc met en évidence des déficits caractéristiques dont l'évolution peut être quantifiée par l'utilisation de programmes informatiques. La périmétrie statique automatisée bleu/jaune (stimuli bleu, fond d'illumination jaune) ou périmétrie aux courtes longueurs d'ondes explorant électivement les axones de grand diamètre dont l'atteinte

serait plus précoce est intéressante dans le dépistage des déficits précoces des glaucomes débutants même si sa réalisation est délicate et sujette à des causes d'erreur (transparence des milieux, atteinte maculaire...) (17).

Les déficits du champ visuel observés sont de deux types. Il s'agit en premier lieu d'une dépression généralisée du champ visuel, c'est-à-dire une diminution de la sensibilité rétinienne diffuse, non spécifique au glaucome. Les deuxièmes types de déficits sont des déficits localisés ou scotomes dont le profil et l'emplacement dépendent précisément du faisceau de fibres visuelles atteintes. Au début, on constate un simple élargissement de la tache aveugle (scotome de Bjerrum) puis une amputation nasale puis de quasi tout le champ visuel. Ainsi, au stade préterminal, il reste la vision centrale (vision tubulaire « en canon de fusil ») et un petit îlot de vision temporale. On comprend pourquoi, si l'atteinte est symétrique, ces patients ont un comportement d'aveugle même s'ils ont une conservation de l'acuité centrale ($10/10^{\text{èmes}}$). Puis, au stade terminal, la perte du champ central entraîne la **cécité totale**.

2.2.2.4.4 - Les signes négatifs

Ce sont :

- **un signe négatif fonctionnel** : l'acuité visuelle est normale pendant de nombreuses années. Elle n'est donc pas un élément discriminant du dépistage ni de la surveillance du GCAO traité ;
- **un signe négatif physique** : l'angle irido-cornéen est normal, c'est-à-dire ouvert en gonioscopie. Ceci est visible après avoir réalisé une anesthésie de la cornée avec des gouttes oculaires. L'ophtalmologue place à la surface de l'œil un verre de contact approprié : la lentille de gonioscopie qui permet d'évaluer la largeur de l'angle et de mettre en évidence d'éventuels facteurs de risque locaux (syndrome de dispersion pigmentaire, syndrome exfoliatif, synéchies...).

D'autres méthodes d'investigation du glaucome chronique se concentrent principalement sur l'évolution des dommages au niveau de la papille, comme par exemple la tomographie au laser et la mesure de certains paramètres de la perfusion sanguine tels l'enregistrement de la pression artérielle sur 24 heures (épisodes d'hypotension artérielle ?), la capillaroscopie (mesure de la réactivité des petits vaisseaux au froid, au stress évaluée sur les mains) et l'échodoppler pulsé couleur (étude morphologique échographique et

vélocimétrique) des vaisseaux carotidiens, l'artère ophtalmique et l'artère centrale de la rétine (24).

Ainsi, le GCAO qui est une des principales causes de cécité dans le monde constitue un problème majeur de santé publique, nécessitant un dépistage systématique de masse, en particulier dans la population de plus de quarante ans. En outre, la surveillance clinique est capitale compte tenu de l'évolution progressive de cette pathologie. L'institut du glaucome a proposé récemment une étude permettant d'élaborer un score de gradation du GCAO, outil simple et pratique pour évaluer rapidement un GCAO à travers 11 items. Ce score permettrait de mieux poser les indications thérapeutiques ou de déterminer la PIO cible d'un patient (29).

| |
|---|
| Antécédents familiaux |
| cécité par glaucome = 2 |
| oui = 1 |
| non = 0 |
| Âge |
| forme infantile = 5 |
| forme juvénile = 4 |
| Race |
| caucasien = 0 |
| sujet asiatique = 1 |
| sujet noir = 2 |
| Myopie |
| de 0-6 dioptries = 1 |
| de 6 à 12 = 2 |
| supérieur à 12 = 3 |
| Présence d'une dispersion pigmentaire ou d'une pseudo exfoliation capsulaire = 1 |
| Pression intraoculaire sans traitement |
| > 30 mm Hg = 4 |
| de 25 à 30 mm Hg = 3 |
| de 20 à 25 mm Hg = 2 |
| Épaisseur cornéenne centrale |
| < 500 μm = 3 |
| > 500 μm = 0 |
| Analyse clinique du disque optique |
| suspect = 1 |
| pathologique = 4 |
| Déficit au champ visuel |
| débutant = 1 |
| modéré = 3 |
| avancé = 5 |
| Présence de facteurs vasculaires = 1 |
| Notion de perte d'un œil par glaucome = 4 |

Tableau 2 : Score d'évaluation du GCAO.

2.2.2.5 - Autres formes cliniques de GCAO (11, 12, 17, 18)

2.2.2.5.1 - Glaucome à pression normale

Le glaucome chronique à pression normale ou basse représente 5 à 20 % de l'ensemble des glaucomes chroniques à angle ouvert. Il survient dans 3 cas sur 4 après 60 ans.

Le nerf optique et le champ visuel présentent des altérations typiques de GCAO mais la PIO est inférieure à 21 mm de Hg durant tout le nyctémère, incriminant des troubles circulatoires au niveau de la papille : baisse de la pression de perfusion par hypotension artérielle et/ou augmentation des résistances vasculaires par artériosclérose, vasospasme ou hyperviscosité sanguine.

Une courbe nyctémérale de la PIO ainsi qu'un bilan axé sur cette composante vasculaire sont réalisés (hypertension artérielle, hypotension artérielle nocturne ou orthostatique, diabète, dyslipidémie, tabagisme, syndrome de Raynaud) pour confirmer le diagnostic de cette pathologie particulièrement insidieuse, dépistée au cours d'un fond d'œil systématique ou révélée par un déficit important du champ visuel.

2.2.2.5.2 - Glaucome pigmentaire

Il s'agit d'un **glaucome chronique** associé à un syndrome de dispersion pigmentaire marqué au niveau du segment antérieur de l'œil. Il touche en prédilection les adultes jeunes de 20 à 45 ans, de sexe masculin (deux tiers des cas), myopes.

Les pigments proviennent de l'épithélium pigmentaire de l'iris qui développe progressivement des zones de déficit transilluminables. Ces pigments sont transportés par l'humeur aqueuse et se déposent sur les fibres de la zonule, la circonférence de l'équateur du cristallin, l'endothélium cornéen, la surface irienne antérieure, la rétine périphérique et le trabeculum. Les dépôts trabéculaires réalisent une bande de pigmentation dense, très typique, parfois noire, sur 360°, immédiatement antérieure à l'éperon scléral et pouvant s'étendre occasionnellement jusqu'à l'anneau de Schwalbe. Le trabeculum devient alors déficient à cause du colmatage par ces grains de mélanine et la PIO s'élève. Des pics pressionnels élevés (50 mm de Hg ou plus) sont parfois responsables de brouillards visuels, de nausées, céphalées et douleurs oculaires révélateurs de la maladie mais leur survenue parfois nocturne et insidieuse est susceptible de précipiter sur un mode péjoratif une évolution longue.

2.2.2.5.3 - Glaucome pseudo-exfoliatif

C'est un glaucome chronique associé au syndrome exfoliatif qui consiste en une exfoliation diffuse des membranes basales oculaires (cornée et rétine exclues) de manière encore non expliquée (18). Des dépôts translucides blanchâtres sont retrouvés sur la face antérieure du cristallin, le rebord pupillaire et l'angle irido-cornéen.

Le mécanisme de l'hyperpression oculaire est vraisemblablement l'obstruction des voies d'écoulement trabéculaire. Néanmoins, le syndrome exfoliatif, comme la dispersion pigmentaire, ne s'accompagne pas inéluctablement d'une hypertonie oculaire.

La prévalence du glaucome pseudo-exfoliatif augmente avec l'âge et survient essentiellement chez les sujets âgés de plus de 70 ans ce qui explique qu'il soit plus fréquent chez les femmes. Sa fréquence particulièrement forte dans certaines régions (Bretagne) et l'existence de cas familiaux suggèrent l'existence d'un facteur génétique.

2.2.3 - Le glaucome congénital

Le glaucome congénital primitif est une **maladie rare** (environ 1 cas pour 10 000 naissances) mais grave puisqu'elle concerne 10 % des enfants scolarisés dans les établissements pour déficients visuels (30). L'affection est bilatérale dans 80 % des cas mais elle est rarement symétrique. Elle touche plus souvent les garçons.

Le terme de glaucome congénital correspond à l'existence à la naissance d'une anomalie de développement d'origine génétique qui entraîne ou entraînera, au cours des trois premières années de la vie, quand la sclère est plus riche en fibres élastiques qu'en fibres collagènes matures et encore capable de distension, une augmentation de la PIO et par la suite éventuellement un glaucome.

De Luise et Anderson ont montré que l'hypertonie oculaire du glaucome congénital primitif n'était pas due à la présence d'une fine membrane recouvrant les structures de l'angle et empêchant l'humeur aqueuse d'atteindre le trabeculum mais bien à un arrêt du développement des structures du segment antérieur dérivées des cellules de la crête neurale durant les trois premiers mois de grossesse. Sur des coupes histologiques d'yeux atteints, on constate que les fibres du trabeculum sont plus épaisses que la normale et comme comprimées. Les espaces intertrabéculaires ont disparu, surtout à proximité du canal de Schlemm. La matrice du trabeculum juxta-canaliculaire est encombrée par un matériel amorphe, dense et imperméable tandis que le corps ciliaire, la base de l'iris et les fibres lisses du muscle ciliaire ont très souvent une insertion anormalement antérieure se faisant directement sur le trabeculum (31).

On distingue deux types de glaucome.

- **Le glaucome congénital infantile ou buphtalmie** apparaissant à la naissance ou avant 3 ans. Ces enfants ont de « trop gros yeux » et les signes évoquant le diagnostic sont la triade : mégalocornée (diamètre cornéen à la naissance > 11 mm) associée à un aspect trouble, larmolement clair, photophobie.
- **Le glaucome congénital juvénile**, à révélation tardive à l'adolescence ou à l'âge adulte. Occasionné par des anomalies anatomiques de l'angle de moindre importance, son profil est alors en tout point semblable au GCAO classique.

Etant donné la durée potentielle d'évolution et les limitations liées à l'âge de l'usage des traitements médicaux locaux (risque de manifestations systémiques importantes), le glaucome congénital requiert en règle générale un geste chirurgical.

Récemment, cette maladie a été reliée à une mutation dans le gène CYP1B1 codant pour le cytochrome P450 mais le mécanisme exact aboutissant à la malformation n'est pas connu. Le conseil génétique permet d'informer les parents sur le risque de récurrence (30).

2.3 - Les glaucomes secondaires

Les glaucomes secondaires sont le résultat d'une **maladie oculaire ou générale** ou d'un **effet iatrogène** entraînant une gêne de la circulation de l'humeur aqueuse avec retentissement sur le nerf optique.

2.3.1 - Le glaucome traumatique

Il est lié à une contusion oculaire à globe fermé, une plaie perforante ou une brûlure chimique grave qui entraîne une inflammation ou des lésions directes des structures de l'angle irido-cornéen. L'hypertonie oculaire de survenue précoce après le traumatisme est généralement repérée et traitée par l'ophtalmologue. Le problème est celui du glaucome post-contusif tardif qui réalise un tableau de GCAO, asymptomatique, unilatéral, survenant plusieurs années ou dizaines d'années après le traumatisme parfois oublié. C'est pourquoi un suivi ophtalmologique à vie est recommandé après tout traumatisme oculaire sérieux.

2.3.2 - Le glaucome secondaire à une pathologie

Nous ne citerons que quelques exemples de pathologies oculaires ou générales pouvant engendrer un glaucome.

2.3.2.1 - Le glaucome post-uvéite

Il est engendré par l'uvéite elle-même qui provoque une atteinte inflammatoire directe trabéculaire ou par ses complications comme le blocage pupillaire suite aux synéchies irido-cristalliniennes.

2.3.2.2 - Le glaucome post-cataracte

Les cataractes très évoluées peuvent entraîner un glaucome par deux voies :

- en provoquant un blocage pupillaire par le gros cristallin : glaucome phako-morphique ;
- en libérant des protéines du cristallin dans l'humeur aqueuse qui vont alors déclencher une réponse immune car elles seront reconnues comme étrangères à l'organisme puisque le cristallin est avasculaire donc non reconnu par l'organisme : glaucome phako-antigénique.

2.3.2.3 - Glaucome et processus tumoral

Une hypertension oculaire peut être secondaire à une tumeur intra-oculaire en cas d'envahissement tumoral de l'angle, d'accumulation trabéculaire de cellules tumorales, de blocage pupillaire, de fermeture angulaire ou de néo-vascularisation de l'angle. Les tumeurs les plus souvent concernées sont : les mélanomes uvéaux, les métastases uvéales et le rétinoblastome.

2.3.2.4 - Le glaucome néovasculaire (12, 32)

C'est la conséquence du développement d'une membrane fibrovasculaire dans l'angle irido-cornéen, secondaire à une ischémie rétinienne. Les néo-vaisseaux en provenance de la rétine ischémique passent sur l'iris puis vont dans l'angle irido-cornéen qu'ils vont alors obstruer parfois de façon relativement brutale donnant alors un tableau aigu d'œil rouge et douloureux, avec baisse d'acuité visuelle et tonus oculaire très élevé. Ce glaucome néovasculaire est de mauvais pronostic, difficile à traiter et les patients finissent souvent par réclamer d'eux-mêmes l'énucléation de cet œil douloureux et non voyant.

Ses étiologies sont :

- la rétinopathie diabétique à forme ischémique proliférante,
- les suites lointaines (vers 3 mois en général) d'une occlusion veineuse rétinienne de type ischémique proliférante.

Le meilleur traitement du glaucome néovasculaire reste sa prévention par la surveillance des rétinopathies diabétiques et des occlusions veineuses rétiniennes par angiographie en fluorescence afin de débusquer les zones d'ischémie rétinienne et de les

traiter par photo-coagulation (parfois pan rétinienne si l'ischémie est diffuse) au laser à l'Argon.

2.3.3 - Le glaucome cortisonique (4, 33)

Les hypertonies oculaires dues à l'utilisation locale et moins souvent générale de corticostéroïdes sont à l'origine du glaucome cortisonique. Ces hypertonies surviennent chez des sujets génétiquement prédisposés.

2.3.3.1 - Mécanisme d'action

Rappelons que le trabeculum cribiforme est constitué de couches de cellules endothéliales réparties au sein d'une matrice extracellulaire, elle-même formée de protéoglycanes. Ces protéoglycanes possèdent une structure polyanionique hydrophile à l'origine d'une turgescence des fibres trabéculaires et de la substance interstitielle cribiforme induisant la fermeture des espaces intratrabéculaires et donc une gêne à l'écoulement de l'humeur aqueuse. Parallèlement, une dépolymérisation des protéoglycanes et donc une déshydratation trabéculaire se produit physiologiquement sous l'influence d'hydrolases provenant des lysosomes des goniocytes (cellules de l'angle et en particulier du trabeculum). A l'état normal, il existe un équilibre entre la formation de protéoglycanes par polymérisation et leur dépolymérisation.

Les corticoïdes exogènes vont perturber cet équilibre en inhibant la production et la libération d'hydrolases ce qui bloque la dépolymérisation des protéoglycanes et entraîne donc une hyperhydratation du trabeculum à l'origine de l'hypertonie oculaire.

2.3.3.2 – Etiologie

L'hypertonie dépend du sujet (sujet prédisposé ou non) et du corticoïde : les plus anti-inflammatoires sont les plus glaucomatogènes (dexaméthasone, bétaméthasone, prednisolone).

Le mode d'administration compte beaucoup : c'est surtout la voie locale (collyres, pommades ophtalmiques, injections locales) qui est dangereuse, en particulier les injections sous-conjonctivales ou latéro-bulbaires de corticostéroïdes retards. La voie générale n'est en cause que lorsqu'il s'agit d'un traitement très prolongé à dose forte.

Parmi les affections ayant motivé la corticothérapie locale, on trouve fréquemment les blépharites, les conjonctivites allergiques, les uvéites, les traitements corticoïdes post-

opératoires. Souvent, leur prise émane d'une prescription de généraliste ou d'un conseil du pharmacien, relayés par l'autoprescription.

2.3.3.3 - Description de l'hypertonie cortisonique

Le délai d'apparition de l'hypertonie est variable, de quelques jours parfois à plusieurs mois en général. Elle dure au moins autant que le traitement cortisonique. Après arrêt des corticostéroïdes, l'hypertonie disparaît en une ou plusieurs semaines, parfois en quelques mois. Si l'hypertonie s'est longuement prolongée, il arrive que la pression ne revienne jamais à la normale. Cette forme irréversible se traite comme un glaucome chronique à angle ouvert mais en raison de l'importance de l'élévation de la PIO et de la réponse incomplète au traitement médical, une trabéculéctomie est souvent nécessaire. Il peut bien entendu exister des séquelles de l'hypertonie au niveau de la structure et de la fonction visuelles.

Enfin, il convient de préciser que des cas cliniques de glaucome cortisonique par hypercorticisme endogène (syndrome de Cushing) ont été reportés (33).

Bien que très variable d'un individu à l'autre et chez un même individu suivant les modifications apportées aux facteurs de risque, l'évolution naturelle du glaucome chronique peut conduire à une dégradation progressive et irréversible du champ visuel allant jusqu'à la cécité totale. Ceci justifie la prise en charge précoce de ces patients et la mise en place d'une thérapeutique efficace, bien conduite et réévaluée dans le temps.

III

THERAPEUTIQUE DU GCAO

3 - THERAPEUTIQUE DU GCAO

Le but du traitement du glaucome est de préserver la fonction visuelle sans nuire à la qualité de vie imposée par les contraintes et par les effets indésirables des traitements ; la pression intraoculaire n'est qu'un critère intermédiaire, même s'il s'agit d'un facteur de risque important.

Néanmoins, à l'heure actuelle, les seuls traitements disponibles pour le glaucome chronique à angle ouvert sont **ceux qui tendent à réduire la PIO**. Contrairement à une époque, l'objectif n'est plus de viser une PIO en valeur absolue, identique pour tous les patients (inférieure à 21 mm Hg) mais plutôt d'abaisser d'un certain pourcentage, défini au cas par cas, la PIO initiale pour atteindre une valeur qualifiée de « **PIO cible** ».

La thérapeutique repose soit sur un **traitement médical**, soit sur un **traitement par laser ou chirurgical**. Cependant, les avancées en matière de neuroprotection et de thérapie génique offrent de nouvelles perspectives.

3.1 - Traitement médical

Le traitement du GCAO est un traitement qui doit être poursuivi à vie et qui nécessite régulièrement une surveillance et une réévaluation de son efficacité afin de garantir l'objectif fixé d'abaissement de la PIO.

Les **médicaments antiglaucomateux** auront **deux points d'impact** possibles pour réduire la PIO :

- **diminuer la production** d'humeur aqueuse ;
- **faciliter l'évacuation** de l'humeur aqueuse par la voie trabéculocanaliculaire et/ou par la voie uvéosclérale.

Le traitement s'administre par **voie locale**, à l'aide de collyres.

Toutes les spécialités présentées dans ce chapitre sont celles référencées à la rubrique « Antiglaucomateux » du Vidal (édition 2003).

3.1.1 – Médicaments diminuant la production d'humeur aqueuse

3.1.1.1 – Les bêtabloquants

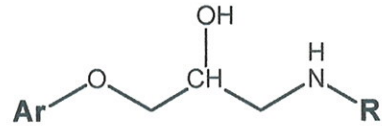
Les collyres bêtabloquants sont utilisés depuis plus de 20 ans pour le traitement du glaucome et de l'hypertonie oculaire. Le **timolol** a été le premier bêtabloquant à recevoir une autorisation de mise sur le marché en 1978 en tant qu'hypotonisant oculaire, ce qui constitua

une étape importante dans l'histoire du traitement du glaucome. Depuis, d'autres collyres bêtabloquants ont été développés. Ils demeurent le traitement médical le plus prescrit, habituellement en première intention, en raison de leur efficacité et leur excellente tolérance locale bien que leurs effets systémiques potentiels puissent être redoutés chez certains sujets prédisposés.

3.1.1.1.1 – Les spécialités commercialisées en France

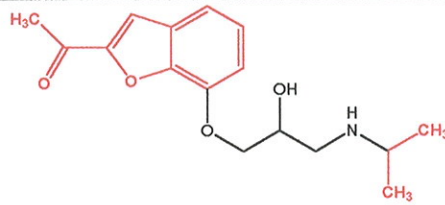
Les bêtabloquants sont des aryloxypropranolamines dont le support benzénique peut être non substitué (béfunolol, cartéolol, lévobunolol, timolol) ou substitué en para (bétaxolol, métipranolol). Le radical R est une chaîne aliphatique ramifiée.

Tableau 3 : Structure chimique des bêtabloquants utilisés dans le traitement du glaucome à angle ouvert

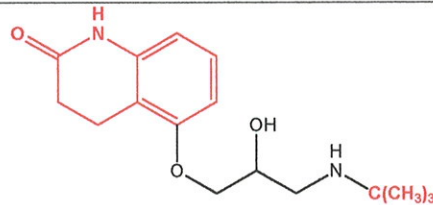


Structure générale des bêtabloquants

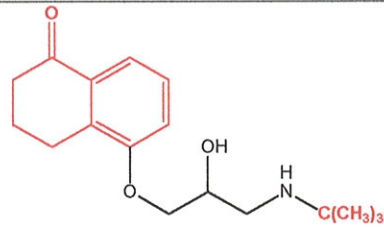
Béfunolol



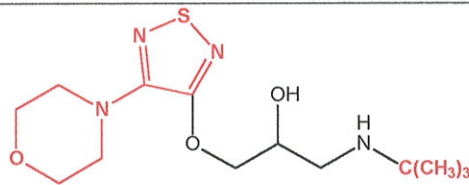
Cartéolol



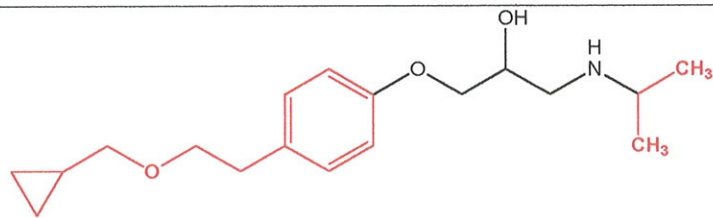
Lévobunolol



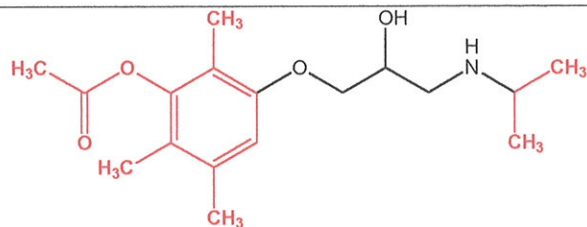
Timolol



Bétaxolol



Métipranolol



Ces molécules sont commercialisées sous de nombreuses spécialités, à différents dosages.

| DCI du bêtabloquant | Nom de spécialité | Dosage du collyre |
|---------------------|-------------------|--------------------------|
| Béfunolol | BENTOS* | 0,25 % - 0,50 % |
| Cartéolol | CARTEABAK* | 1 % - 2 % |
| | CARTEOL* | 0,50 % - 1 % - 2 % |
| | CARTEOL LP* | 1 % - 2 % |
| Lévobunolol | BETAGAN* | 0,10 % - 0,50 % |
| Timolol | DIGAOL Gé* | 0,25 % - 0,50 % |
| | DIGAOL* | 0,25 % - 0,50 % |
| | GAOPTOL Gé* | 0,25 % - 0,50 % |
| | GAOPTOL* | 0,25 % - 0,50 % |
| | NYOGEL LP* | 0,10 % |
| | NYOLOL Gé* | 0,25 % - 0,50 % |
| | OPHTIM* | 0,25 % - 0,50 % |
| | TIMABAK* | 0,10 % - 0,25 % - 0,50 % |
| | TIMOCOMOD* | 0,25 % - 0,50 % |
| | TIMOLOL ALCON* | 0,25 % - 0,50 % |
| | TIMOPTOL* | 0,10 % - 0,25 % - 0,50 % |
| | TIMOPTOL LP* | 0,25 % - 0,50 % |
| Bétaxolol | BETOPTIC* | 0,25 % - 0,50 % |
| Métipranolol | BETANOL* | 0,10 % - 0,30 % - 0,60 % |

Tableau 4 : Spécialités de bêtabloquants utilisées dans le traitement du GCAO et commercialisées en France.

3.1.1.1.2 – Mécanisme d'action

L'action hypotensive oculaire commence environ 20 minutes après l'instillation pour atteindre son maximum entre 1 et 4 heures et persiste pendant 8 à 24 heures.

Les collyres bêtabloquants agissent en inhibant les récepteurs β_1 et β_2 adrénergiques du segment antérieur de l'œil, en particulier au niveau des vaisseaux des procès ciliaires et de l'épithélium ciliaire.

Ceci se traduit d'une part par une **vasoconstriction des vaisseaux des procès ciliaires** ce qui réduit la pression de perfusion donc limite l'ultrafiltration.

D'autre part, la fixation des bêtabloquants sur les récepteurs β_2 adrénergiques des cellules ciliaires de l'épithélium ciliaire (récepteurs métabotropes couplés à une protéine G stimulatrice et au système adénylcyclase) inhibe l'action de l'enzyme adénylate-cyclase membranaire. Or cette enzyme transforme l'ATP intracellulaire en AMPc qui intervient directement dans les transferts ioniques conduisant à la sécrétion active ciliaire (35).

La baisse de production d'humeur aqueuse qui résulte de ces 2 mécanismes entraîne une **réduction de la PIO de l'ordre de 30 à 35 %**.

L'efficacité sur l'abaissement pressionnel est sensiblement identique d'un bêtabloquant à l'autre, peut-être un peu plus faible avec le bétaxolol.

3.1.1.1.3 – Propriétés pharmacologiques

En dehors de leur pouvoir anti bêta-adrénergique, les bêtabloquants peuvent être caractérisés par 3 autres propriétés pharmacologiques.

➤ **Activité Sympathomimétique Intrinsèque : ASI**

Certains bêtabloquants possèdent, à côté de leur effet bloqueur, la propriété paradoxale de pouvoir stimuler de façon modérée les récepteurs adrénergiques. Ces substances ont une action dite « sympathomimétique intrinsèque » et sont qualifiées d'agonistes partiels. C'est le cas du béfunolol et du cartéolol.

L'utilisation de bêtabloquants avec ASI dans la thérapeutique du glaucome pourrait présenter des avantages qui restent toutefois théoriques :

- sur le plan local, ils respecteraient la vascularisation de l'œil, notamment la tête du nerf optique. Une étude récente a conclu que le cartéolol pouvait réduire les résistances vasculaires périphériques de l'œil glaucomateux augmentant ainsi la perfusion de la tête du nerf optique, avec un effet bénéfique sur la vision par augmentation de la sensibilité lumineuse et diminution des déficits visuels (36) ;

- sur le plan général, il y aurait une moindre aggravation des résistances pulmonaires et une action moins systématiquement bradycardisante.

➤ **Effet stabilisant de membrane :**

Certains bêtabloquants possèdent un effet stabilisant de membrane par lequel ils peuvent s'opposer aux échanges ioniques transmembranaires. Ceci peut se traduire par un effet anesthésique local qui constitue un danger potentiel pour la cornée.

Aucun bêtabloquant commercialisé en France ne possède un effet stabilisant de membrane suffisamment important pour rendre ses **instillations dangereuses**.

➤ β_1 -sélectivité :

Rappelons tout d'abord que les récepteurs β_1 prédominent au niveau cardiaque et au niveau de l'appareil rénal juxta-glomérulaire tandis que les récepteurs β_2 sont majoritaires sur les vaisseaux et les bronches.

La plupart des bêtabloquants agissent simultanément sur les récepteurs β_1 et β_2 . Le blocage des récepteurs β_2 peut entraîner, chez des sujets prédisposés, des complications broncho-pulmonaires et une augmentation des résistances périphériques (syndrome de Raynaud, ischémie du nerf optique ?).

Le bétaxolol est le seul bêtabloquant utilisé dans le traitement du glaucome en France à ne pas présenter d'action bloquante β_2 . On parle de molécule β_1 -sélective ou cardiosélective sans effet broncho-pulmonaire ou vasoconstricteur néfaste.

La β_1 -sélectivité du bétaxolol et ses conséquences dans le traitement du glaucome ont conduit à réaliser de nombreuses études.

- Dans les procès ciliaires, les récepteurs β_2 sont prédominants et l'on pourrait s'attendre à une quasi-inefficacité d'un collyre β_1 -sélectif. En réalité, plusieurs études (37, 38) ont démontré que l'effet hypotenseur du bétaxolol n'était que très légèrement inférieur à celui du timolol, bêtabloquant de référence. Ceci s'explique par le fait que la cardiosélectivité du bétaxolol est dose-dépendante, disparaissant aux fortes concentrations. Or, après une instillation locale, la concentration atteinte dans les procès ciliaires dépasse ce seuil **ce qui explique l'efficacité tonométrique de la molécule** (35).

- D'autres études ont démontré que bien que l'effet hypotenseur du bétaxolol soit plus faible, l'amélioration des champs visuels des patients traités par ce principe actif était plus importante que celle des patients traités par timolol (38, 39). Ceci a été attribué à l'influence bénéfique du bétaxolol sur la circulation sanguine au niveau de la tête du nerf optique grâce à son non blocage des récepteurs β_2 ce qui n'induit pas de vasoconstriction. Ceci s'intègre bien dans la théorie ischémique du GCAO.

- Enfin, une étude américaine a démontré que le bétaxolol aurait une action neuroprotectrice contre les effets délétères engendrés par l'ischémie ou une surstimulation des récepteurs NMDA par le glutamate. Ceci serait expliqué par la propriété spécifique du bétaxolol de bloquer les canaux calciques ce qui interdirait le flux de calcium entrant dans les cellules ganglionnaires à l'origine de l'apoptose de ces cellules dans la théorie de l'excitotoxicité (39).

3.1.1.1.4 – Phénomène d'échappement thérapeutique

On constate parfois une disparition de l'efficacité du collyre après une durée d'instillation variable. Ce phénomène est controversé : perte d'action réelle du produit ou évolution naturelle péjorative de la maladie glaucomateuse ?

Le remplacement immédiat par un autre collyre bêtabloquant ne relance que rarement la sensibilité pressionnelle aux instillations. Par contre, un arrêt d'un ou deux mois permet fréquemment de récupérer l'action hypotensive.

Ce phénomène a été essentiellement décrit avec le maléate de timolol dont le tort principal est d'être commercialisé depuis beaucoup plus longtemps que les autres collyres. Il existe vraisemblablement avec les autres molécules, peut-être moins avec le bétaxolol.

3.1.1.1.5 – Effets secondaires

➤ **Locaux :**

Les bêtabloquants sont le plus souvent parfaitement bien tolérés localement : ils n'entraînent pas de modification du diamètre pupillaire ni de l'accommodation. Néanmoins, chez certains patients, on notera :

- une diminution de la sécrétion lacrymale pouvant provoquer une intolérance aux lentilles de contact ;
- des symptômes d'irritation oculaire : légère sensation de brûlure ou de picotement, conjonctivite, kératite, hypoesthésie cornéenne.

➤ **Généraux :**

Les effets secondaires systémiques de tous les collyres sont essentiellement liés à leur absorption par la muqueuse nasopharyngée, après passage par les voies lacrymales.

Le passage systémique des collyres bêtabloquants est faible mais suffisant chez certains sujets prédisposés pour entraîner des complications générales, bien que ceci soit rarement observé. Ce sont :

- une majoration des risques respiratoires,
- des arythmies, des bradycardies.

L'aggravation d'une maladie vasculaire périphérique mineure ou modérée (syndrome de Raynaud), la survenue d'une dépression, d'un dysfonctionnement sexuel (impuissance, baisse de libido), le masquage d'une hypoglycémie sont des effets indésirables des bêtabloquants aujourd'hui discutés (40).

3.1.1.1.6 – Contre-indications

Ce sont celles des bêtabloquants administrés par voie générale :

- bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et **asthme**,
- insuffisance cardiaque décompensée,
- bloc auriculo-ventriculaire de 2^{ème} et 3^{ème} degrés,
- bradycardie,
- syndrome de Raynaud majeur.

3.1.1.1.7 – Interactions médicamenteuses

Une surveillance ophtalmologique est nécessaire en cas de traitement concomitant par un collyre contenant de l'adrénaline (risque de mydriase).

L'association de 2 collyres bêtabloquants ou d'un collyre bêtabloquant et d'un bêtabloquant par voie générale est déconseillée afin d'éviter une potentialisation au niveau des effets systémiques.

La floctafénine est contre-indiquée : en cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine, il y a réduction des réactions cardio-vasculaires de compensation par les bêtabloquants.

Le sultopride est contre-indiqué en raison du risque de bradycardie excessive par addition des effets.

L'amiodarone est une association déconseillée pouvant conduire à des troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction.

3.1.1.1.8 – Posologie (41)

Il est conseillé de débiter le traitement par le dosage le plus faible de la spécialité prescrite. En cas d'efficacité insuffisante, utiliser une préparation plus concentrée.

La posologie traditionnellement recommandée est d'une instillation, dans l'œil malade, d'une goutte de collyre 2 fois par jour (1 seule fois, le matin, pour les formes LP).

Néanmoins, une étude récemment publiée a comparé l'intérêt de la substitution d'un traitement journalier de 2 instillations de timolol par une instillation matinale de timolol non conservé (TIMABAK*) chez 435 patients présentant un glaucome chronique ou une hypertonie oculaire suivis pendant 12 semaines. La remise en question de cette posologie biquotidienne s'appuie sur certains éléments physiologiques qui permettent d'apporter des arguments en faveur d'une goutte unique donnée le matin.

- Chez des patients déjà traités au long cours par du timolol pendant environ 4 ans, certains auteurs ont observé la production d'humeur aqueuse par fluorophotométrie et l'augmentation progressive de la PIO à l'arrêt du traitement. La production d'humeur aqueuse commençait à augmenter 4 jours après l'arrêt du timolol pour retrouver son niveau de base entre 2 et 6 semaines. De même, la PIO remontait partiellement à partir de la 2^{ème} semaine de l'arrêt du traitement et, à 6 semaines, la PIO était en moyenne plus basse de 4 mm Hg par rapport à la pression initiale mesurée sans traitement. Cette rémanence de l'effet du timolol, non élucidée parfaitement, rendrait superflue une instillation biquotidienne (41).

- Brubaker a démontré que l'humeur aqueuse n'est pas produite à un taux constant tout au long du nyctémère. Chez le sujet sain, cette production chute de 58 % pendant le sommeil ; chez le sujet glaucomateux, la baisse nocturne est légèrement plus faible mais elle demeure cliniquement importante par rapport à la sécrétion d'humeur aqueuse diurne (50 %) (41).

- Les hormones adrénérgiques sécrétées par la médullosurrénale suivent un cycle nyctéméral. Leur taux est maximum le matin pour diminuer dans la journée. Dès lors, le tonus adrénérgique est plus bas la nuit ; les bêtabloquants sont donc plus indiqués le matin, au moment où ce tonus est maximal. Des preuves expérimentales confirment ceci : le timolol réduit la production d'humeur aqueuse le jour mais n'a aucun effet la nuit (41).

Il semble donc que la goutte du matin soit bien physiologiquement la plus importante à considérer puisqu'elle pourra contrecarrer l'effet des hormones adrénérgiques lorsqu'elles sont sécrétées à leur maximum.

Les résultats de cette étude comparative ont confirmé une efficacité similaire avec un maintien du niveau de la PIO dans la grande majorité des cas lors de la substitution de 2 gouttes de timolol par jour par une mono-instillation de timolol sans conservateur le matin. Les tolérances locale et systémique ont été, elles, notablement améliorées.

Ces constatations, bien qu'intéressantes et s'appliquant certainement à de nombreux patients, sont à confirmer par des études à long terme. En pratique, il faut rester prudent et bien vérifier qu'une goutte instillée le matin est équivalente à 2 instillations par jour en réalisant une courbe de tonus avec mesure pendant la journée, surtout au matin avant l'instillation de la goutte. Si le profil pressionnel est satisfaisant et la périmétrie stable, on peut alors libérer le patient de l'instillation du soir.

3.1.1.1.9 – Tableau de synthèse

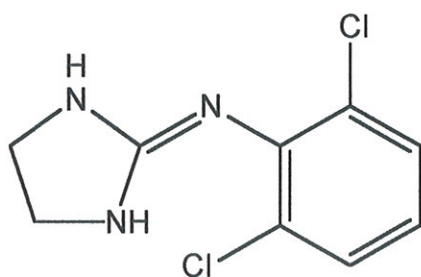
| | Béfunolol | Cartéolol | Lévobunolol | Timolol | Bétaxolol | Métipranolol |
|-------------------------------|---|-------------|-------------|-------------------------|-----------|--------------|
| Début d'activité | 30 mn | Quelques mn | - | 20 mn | 30 mn | 60 mn |
| Activité maximale | 1 à 3 h | 2 à 4 h | - | 1 à 2 h 2 à 4 h (LP) | 2 h | 2 à 6 h |
| Durée d'action | 8 h (0,25%) 12 h (0,5%) | 24 h | - | 24 h | 12 h | 24 h |
| ASI | + | + | - | - | - | - |
| Effet stabilisant de membrane | +/- | - | - | - | - | - |
| Cardio-sélectivité | - | - | - | - | + | - |
| Posologie | 1 goutte 2 fois par jour (1 goutte par jour si forme LP) | | | | | |

Tableau 5 : Synthèse sur les agents antiglaucomeux de la classe des bêtabloquants.

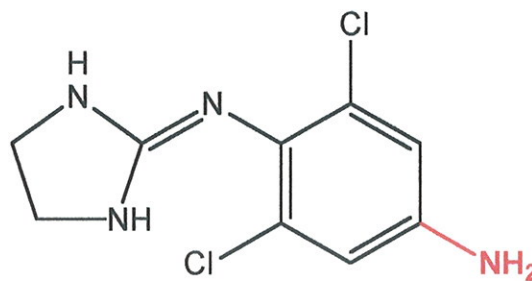
3.1.1.2 – Les agonistes α_2 -adrénergiques

3.1.1.2.1 – L'apraclonidine (42, 43)

L'usage en ophtalmologie de la clonidine, antihypertenseur d'action centrale, a été limité du fait de son action systémique importante. L'apraclonidine (IOPIDINE*) diffère de la clonidine par l'adjonction en C₄ d'un radical amine ce qui la rend plus **hydrophile** et donc lui confère une perméabilité plus limitée au niveau de la barrière hémato-encéphalique.



clonidine



apraclonidine

Elle agit en diminuant la sécrétion d'humeur aqueuse (30 à 35 %) du fait de son activité agoniste sur les récepteurs α_2 adrénergiques présents dans l'épithélium ciliaire ce qui induirait une baisse de la sécrétion d'AMPc.

La baisse pressionnelle avoisine les 25 % lors de la première instillation et cet effet existe aussi la nuit, contrairement aux bêtabloquants. Néanmoins, l'efficacité de l'apraclonidine n'est que transitoire (désensibilisation progressive des récepteurs ?) : l'effet bénéfique n'excède pas un mois chez la plupart des patients. Ceci confère à l'apraclonidine des indications très limitées :

- IOPIDINE* (1%) : indiquée « *pour contrôler ou prévenir les élévations post-chirurgicales de la PIO chez les patients venant de subir une intervention au laser au niveau du segment antérieur de l'œil* » ;
- IOPIDINE* 0,5 % : indiquée dans « *le traitement additionnel à court terme du glaucome chronique chez les patients recevant un traitement médical à la dose maximale tolérée et nécessitant une réduction supplémentaire de PIO afin de retarder le traitement au laser ou le traitement chirurgical* ».

Les principaux effets indésirables sont des phénomènes allergiques oculaires (hyperhémie, prurit, gêne, larmolement). Une sécheresse buccale et la sensation d'un goût amer dans la bouche sont les signes indésirables systémiques les plus fréquents. Enfin, étant donné le profil pharmacologique de l'apraclonidine (agoniste α_2), une attention particulière doit être portée aux effets indésirables éventuels sur le système cardiovasculaire.

Les antécédents de pathologie cardio-vasculaire sévère ou installée et non contrôlée sont une contre-indication tout comme l'utilisation concomitante d'IMAO, de sympathomimétiques systémiques ou d'antidépresseurs tricycliques.

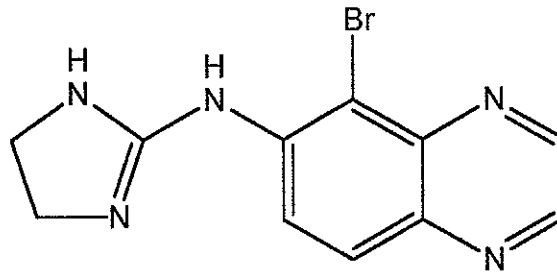
La posologie est d'une goutte de IOPIDINE* 0,5 % dans l'œil malade 3 fois par jour.

3.1.1.2.2 – La brimonidine : ALPHAGAN* (42, 44)

La brimonidine est la deuxième génération d' α_2 -agonistes. Cette molécule est :

- 1 812 fois plus sélective pour les récepteurs α_2 -adrénergiques que pour les récepteurs α_1 ;
- 28 fois plus sélective que l'apraclonidine.

Cette très grande sélectivité est liée à la présence d'un noyau quinoxaline.



brimonidine

La brimonidine : ALPHAGAN* agit pour 50 % en réduisant la sécrétion active d'humeur aqueuse et pour 50 % en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse par la voie uvéo-sclérale, sans existence de tachyphylaxie. D'autre part, elle aurait un effet neuroprotecteur et serait capable de protéger les cellules ganglionnaires rétiniennes et les fibres du nerf optique de dommages relatifs à un traumatisme pressionnel ou ischémique.

Les études cliniques comparatives menées avec ALPHAGAN* ont démontré une réduction moyenne de PIO de 22 % (versus 4 % pour le placebo) et un rapport efficacité/tolérance comparable avec le timolol. De ce fait, ALPHAGAN* (tartrate de brimonidine à 0,2 %) est indiqué en monothérapie dans le GCAO chez les patients présentant une intolérance et/ou une contre-indication aux collyres bêtabloquants et en bithérapie si le collyre bêtabloquant ne permet pas un contrôle efficace de la PIO.

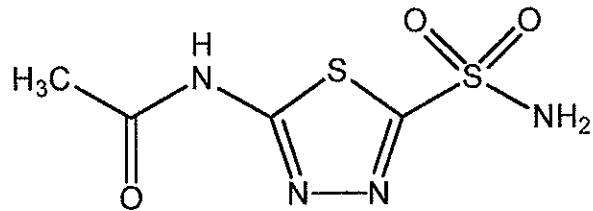
Les effets secondaires locaux sont essentiellement une irritation oculaire incluant des réactions allergiques (hyperhémie oculaire, brûlures et picotements, prurit, sensation de corps étranger), une vision trouble. Les effets systémiques sont très limités du fait de la très grande sélectivité α_2 qui n'affecte que de façon minimale les paramètres cardio-vasculaires ou pulmonaires : sécheresse buccale, céphalées, fatigue, somnolence.

Les IMAO et les antidépresseurs affectant la transmission noradrénergique sont contre-indiqués.

La posologie est d'une goutte 2 fois par jour dans l'œil atteint, les deux instillations étant séparées de 12 heures.

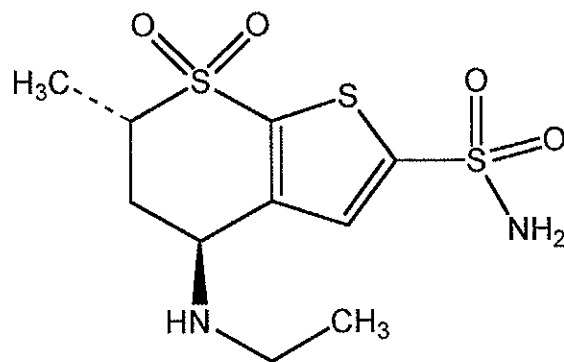
3.1.1.3 – Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC)

Il y a près de 50 ans que les propriétés antiglaucomateuses d'un sulfamide administré par voie orale, l'**acétazolamide** (DIAMOX*) sont connues. Cette molécule développe une action hypotensive oculaire puissante (elle réduirait de 40 à 60 % la production d'humeur aqueuse) mais son indication en ophtalmologie a été limitée au « *traitement des hypertonies oculaires non jugulables par un traitement topique* » en raison de ses effets secondaires systémiques non négligeables : acidose métabolique avec hypokaliémie, trouble du métabolisme calcique, glucidique, hyperuricémie, et éventuellement aplasie médullaire et agranulocytose.

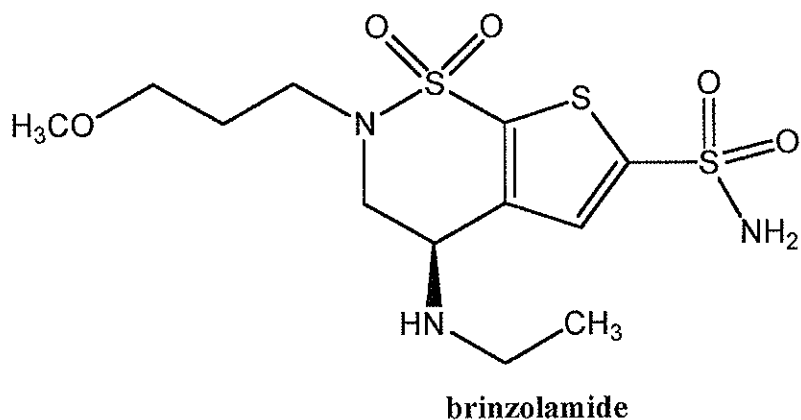


acétazolamide

L'acétazolamide, peu liposoluble, pénètre mal la cornée et n'atteint pas en quantité suffisante l'œil lorsqu'il est administré par voie topique. Le développement d'analogues de l'acétazolamide, plus liposolubles (**dorzolamide** : TRUSOPT*, **brinzolamide** : AZOPT*) donc compatibles avec un usage local, a permis d'obtenir une efficacité sur la PIO tout en évitant les effets indésirables systémiques.



dorzolamide



3.1.1.3.1 – Mode d'action

L'**anhydrase carbonique** est une enzyme retrouvée dans de nombreux tissus de l'organisme, y compris au niveau de l'œil. Elle catalyse la réaction réversible d'hydratation du dioxyde de carbone : CO_2 et de déshydratation de l'acide carbonique : H_2CO_3 .



L'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les procès ciliaires de l'œil diminue la sécrétion d'humeur aqueuse, probablement en ralentissant la formation des protons et des bicarbonates, ce qui conduit à une réduction du transport de sodium et d'eau. Le résultat est une chute de la PIO.

3.1.1.3.2 – Efficacité

TRUSOPT* (dorzolamide à 2 %) qui a obtenu son autorisation de mise sur le marché en 1995 est le premier inhibiteur de l'anhydrase carbonique par voie locale. Il est indiqué dans le traitement de la PIO élevée chez les patients présentant une hypertension oculaire, un glaucome à angle ouvert, un glaucome pseudo-exfoliatif en monothérapie si les bêtabloquants sont inefficaces ou contre-indiqués ou en bithérapie associé à ces derniers. Les études comparatives ont démontré, en monothérapie, une efficacité voisine de celle des bêtabloquants (similaire à celle du bétaxolol, légèrement inférieure à celle du timolol). En association avec les collyres bêtabloquants, le dorzolamide a une efficacité identique à celle de la pilocarpine tout en étant mieux toléré ; la vision nécessaire aux activités quotidiennes : lecture, conduite est moins perturbée (45).

AZOPT* (brinzolamide à 1 %) est le deuxième IAC par voie locale. Ses indications et son efficacité en mono ou bithérapie sont semblables à celles du TRUSOPT* (46, 47).

Notons qu'il est inutile de combiner un IAC local (TRUSOPT* ou AZOPT*) et du DIAMOX* par voie générale. Cela n'augmente en rien l'effet.

3.1.1.3.3 – Effets secondaires

➤ **Locaux :**

Brûlures et picotements, démangeaisons, vision trouble, larmoiement, sensation de corps étranger, gêne palpébrale sont les plus recensés. A noter que la sensation de brûlure ou de picotement est moins fréquente sous AZOPT* que sous TRUSOPT* ce qui est probablement lié au pH respectif des formulations (AZOPT* : suspension à pH 7,5 ; TRUSOPT* : solution à pH 5,6) (47).

➤ **Systémiques :**

Ce sont un **goût amer dans la bouche** après l'instillation, des céphalées, de la fatigue, un épistaxis. Le dorzolamide et le brinzolamide sont, comme l'acétazolamide, des dérivés sulfamidés. Il peut par conséquent se produire des effets indésirables à type d'hypersensibilité aux sulfamides : prurit, rash, urticaire, angio-œdème, essoufflement...

3.1.1.3.4 – Contre-indications

L'hypersensibilité aux sulfamides, une insuffisance rénale sévère et une acidose hyperchlorhémique sont les contre-indications.

3.1.1.3.5 – Interactions médicamenteuses

L'association à un traitement systémique par IAC est contre-indiquée par précaution : risque potentiellement accru de troubles acido-basiques et hydro-électrolytiques.

3.1.1.3.6 – Posologie

➤ **En monothérapie :**

- 1 goutte dans l'œil 3 fois par jour pour TRUSOPT* ;
- 1 goutte dans l'œil 2 fois par jour pour AZOPT*, voire 3 fois par jour.

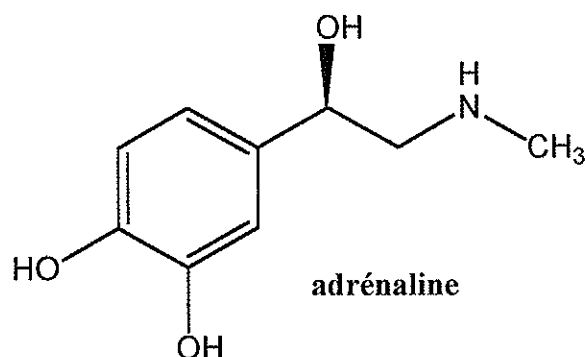
➤ **En association à un collyre bêtabloquant :**

- 1 goutte 2 fois par jour.

3.1.2 – Médicaments facilitant l'évacuation d'humeur aqueuse

3.1.2.1 – Médicaments sympathomimétiques (mydriatiques) (35, 48, 49)

3.1.2.1.1 – L'adrénaline



L'action hypotensive oculaire de l'adrénaline ou épinéphrine est connue depuis le début du XX^{ème} siècle. Mais, c'est seulement en 1940, avec l'introduction de la gonioscopie, que son utilisation est définitivement acceptée dans le traitement des glaucomes à angle ouvert alors que la mydriase qu'elle induit la contre-indique chez les patients à angle irido-cornéen étroit.

L'adrénaline est un stimulateur non sélectif des récepteurs sympathiques : α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , retrouvés dans la plupart des tissus intraoculaires.

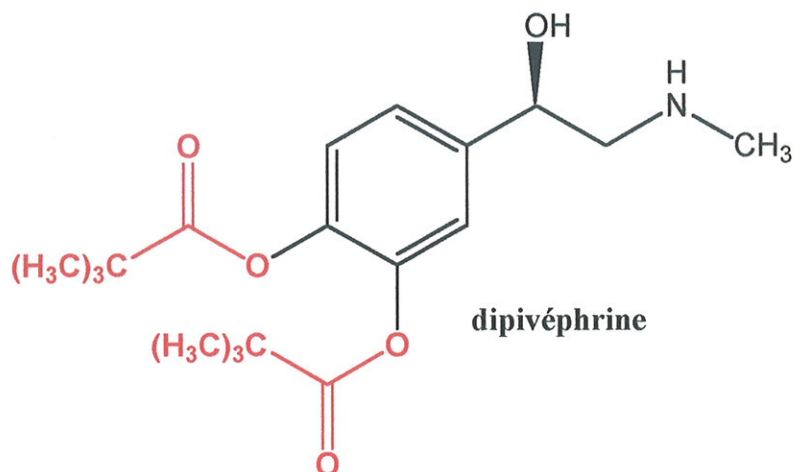
Bien qu'elle stimule légèrement la sécrétion d'humeur aqueuse (augmentation de l'ultrafiltration par stimulation β_2), l'adrénaline a une résultante hypotonisante oculaire en diminuant la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse.

L'action prédominante est une **augmentation de la facilité d'écoulement** par stimulation des récepteurs trabéculaires, essentiellement β_2 . Ceci serait provoqué par une fragmentation du cytosquelette et vraisemblablement, en activant une hyaluronidase locale par l'intermédiaire d'une augmentation d'AMPc, par une dépolymérisation de la matrice extracellulaire. L'adrénaline semble aussi augmenter la perméabilité de la voie uvéo-sclérale car elle peut encore abaisser la PIO alors que l'angle irido-cornéen est synéchié sur 360°. Enfin, elle pourrait agir sur les flux sanguins intraoculaires et sur la pression veineuse épisclérale.

Lorsqu'elle est instillée, l'adrénaline provoque un effet sensiblement identique à celui obtenu avec un collyre bêtabloquant, avec une chute de la PIO d'environ 30 %. Néanmoins, l'adrénaline est peu liposoluble et ne pénètre que lentement et partiellement dans l'œil ce qui

induit de nombreux effets secondaires, en particulier systémiques. C'est pourquoi l'usage d'adrénaline en collyre tend à disparaître. Aucune spécialité n'est référencée au Vidal 2003.

3.1.2.1.2 – La dipivéphrine : PROPINE*



La dipivalyl-épinéphrine ou dipivéphrine (PROPINE*) est une prodrogue de l'adrénaline formée par l'addition de 2 chaînes pivalyl à la molécule d'adrénaline. Cette molécule est 100 fois plus liposoluble que l'adrénaline, sa pénétration cornéenne est 8 à 10 fois supérieure.

La dipivéphrine nécessite une biotransformation en épinéphrine pour être active, sous l'effet des **estérases** présentes dans la cornée. On retrouve 100 % de la forme administrée dans l'humeur aqueuse sous forme d'épinéphrine 2 heures après l'instillation. La biodisponibilité de l'adrénaline est donc très augmentée et à activité hypotensive égale, la dipivéphrine peut donc être beaucoup moins concentrée. Ainsi, la spécialité PROPINE* permet d'obtenir avec une concentration de 0,1 % de dipivéphrine une efficacité sur la PIO comprise entre celle de l'épinéphrine à 1 et 2 % tout en diminuant largement les effets indésirables.

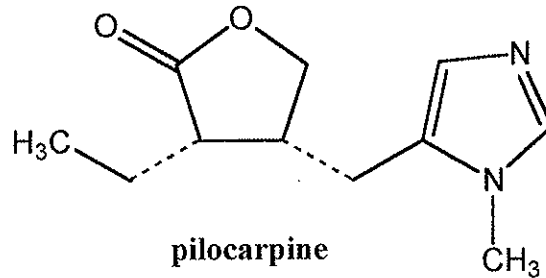
Ces effets secondaires locaux sont une congestion oculaire ou hyperhémie, une sensation de brûlure ou de picotement et plus rarement une gêne oculaire, une vision floue et une mydriase.

Les effets secondaires systémiques sont minimes avec la dipivéphrine. Rarement, on observe des céphalées, une tachycardie, des arythmies, des douleurs thoraciques.

Elle est contre-indiquée chez les patients présentant un angle étroit en raison de son potentiel mydriatique qui peut favoriser la survenue d'une crise de glaucome par fermeture de l'angle.

La posologie est d'une goutte 2 fois par jour.

3.1.2.2 – Les myotiques parasymphomimétiques (10, 35)



La pilocarpine est le premier médicament antiglaucomeux apparu à la fin du XIX^{ème} siècle. Alcaloïde parasymphomimétique direct extrait de la feuille de *Pilocarpus Jaborandi*, elle reproduit les effets de l'acétylcholine sur les récepteurs post-synaptiques.

Ses noms commerciaux sont : ISOPTO-PILOCARPINE*, PILO* 1 % et 2 %, PILOCARPINE FAURE*. Ces spécialités sont actuellement très peu prescrites.

La baisse de la PIO est obtenue grâce à une **diminution de la résistance à l'écoulement trabéculaire**. En effet, l'instillation de pilocarpine entraîne la contraction du muscle ciliaire qui induit une rotation postérieure de l'éperon scléral. L'éperon exerce alors une traction mécanique sur les mailles intertrabéculaires ce qui a pour effet de les ouvrir en éventail. L'élargissement concomitant des espaces intertrabéculaires facilite l'écoulement de l'humeur aqueuse. Par contre, les faisceaux de fibres du muscle ciliaire s'épaississent lors de la contraction, les espaces entre ces faisceaux deviennent plus étroits, à l'origine d'une gêne à l'élimination uvéo-sclérale de l'humeur aqueuse.

La baisse de la PIO est en moyenne de 25 % et est indépendante de la concentration du produit. En revanche, la durée d'action (6 à 8 heures en moyenne) dépend du dosage utilisé et de la couleur de l'iris du malade. Le pigment irien fixe une partie de la pilocarpine et la rend inefficace ; **une forte pigmentation irienne nécessite donc un dosage fort**.

Les effets indésirables sont uniquement locaux car il n'y a pas de passage systémique. La pilocarpine peut provoquer un myosis, une baisse de la vision nocturne, un spasme

d'accommodation, une pseudomyopie, un larmolement, une diminution de la profondeur de la chambre antérieure (ce qui exceptionnellement peut déclencher un glaucome aigu par fermeture de l'angle), une rupture de la barrière hémato-aqueuse ou un risque de décollement de rétine (uniquement chez les sujets prédisposés).

Il existe peu de contre-indications : ce sont les affections dans lesquelles le myosis est indésirable (iridocyclites). Théoriquement, bien qu'il n'y ait pas de passage systémique, il est nécessaire d'informer l'anesthésiste d'un traitement par pilocarpine afin de prévenir une éventuelle potentialisation des curarisants responsable d'une véritable « intoxication cholinergique ».

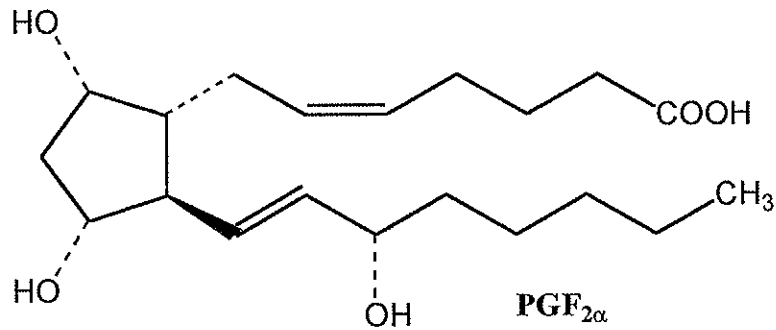
Sous la forme de collyre, la pilocarpine possède une durée d'action limitée ce qui nécessite une posologie d'une goutte 3 à 4 fois par jour dans le traitement du GCAO. Cela explique les essais de développement de nombreuses formes galéniques qu'il s'agisse d'émulsions, de gels visqueux ou d'implants thérapeutiques solubles pour en améliorer l'observance.

3.1.2.3 – Les prostaglandines

3.1.2.3.1 – Historique (5, 35)

Les prostaglandines ont constitué le premier sous-groupe découvert d'une famille de substances biologiquement actives appelées les **eicosanoïdes**. Ce sont des produits de l'acide arachidonique (par l'intermédiaire de l'intervention d'une cyclo-oxygénase), acide gras polyinsaturé, lié aux phospholipides membranaires de la plupart des cellules de mammifères. Les eicosanoïdes et par conséquent les prostaglandines sont définis comme **autacoïdes** : substances produites dans de nombreux sites de l'organisme et agissant localement.

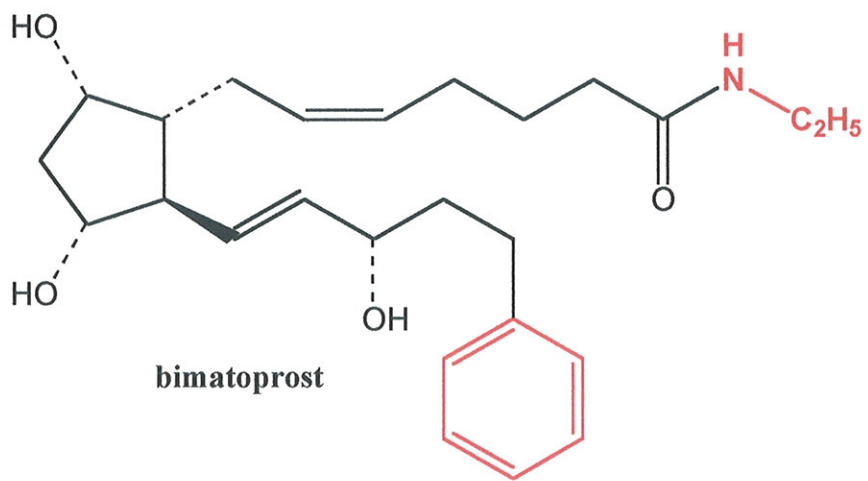
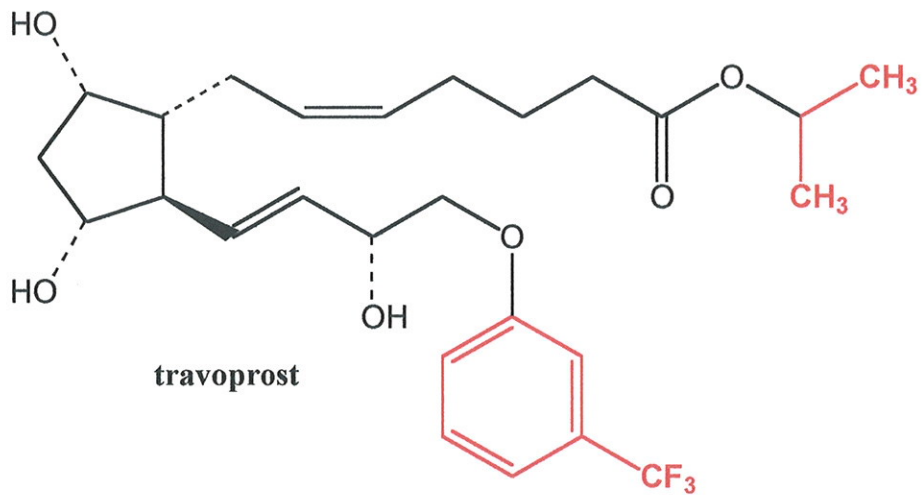
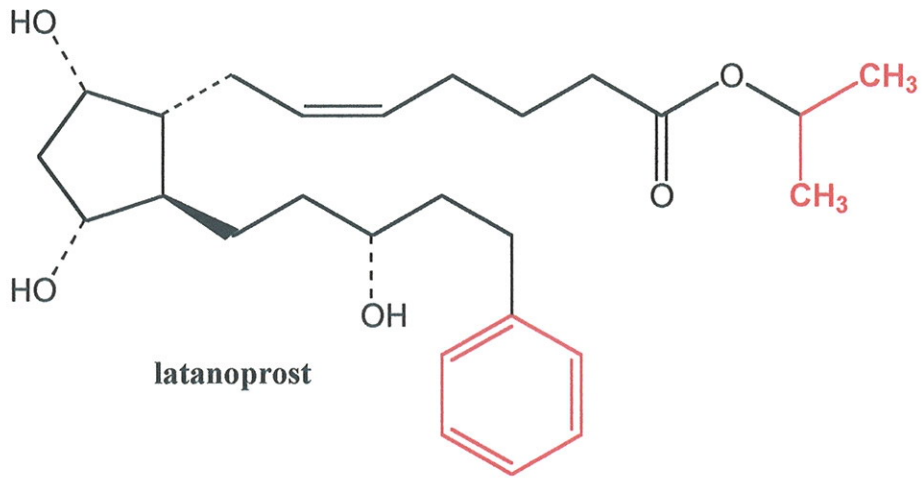
Le rôle pressionnel des prostaglandines fut démontré dès 1977 chez l'animal : appliquées localement sur des yeux de lapin, elles entraînaient une réduction prolongée de la PIO. En 1983, les premiers travaux décisifs concernèrent une prostaglandine naturelle, la $PGF_{2\alpha}$. La pénétration intraoculaire était cependant très médiocre et la tolérance locale extrêmement mauvaise.



L'estérification de cette molécule en isopropyl-ester de $\text{PGF}_{2\alpha}$ ($\text{PGF}_{2\alpha}$ -IE) la rendit beaucoup plus liposoluble ce qui résolut le problème de pénétration transcornéenne mais il persistait une hyperhémie à un degré jugé inacceptable pour un traitement chronique. La substitution d'une partie de la chaîne ω par un radical phényl en 17 et la sélection de l'épimère 15 R permit d'obtenir en 1991 une molécule avec un fort potentiel hypotenseur oculaire et n'induisant quasiment pas d'hyperhémie : le PhXA_{41} ou latanoprost (XALATAN*).

Le latanoprost est donc une prostaglandine de synthèse, dérivée de la $\text{PGF}_{2\alpha}$ estérifiée (ce qui en fait une prodrogue) avec un radical phényl en 17 et épimère 15 R.

Il existe 2 autres analogues de prostaglandines commercialisés en France : le travoprost (TRAVATAN*) et le bimatoprost (LUMIGAN*).



3.1.2.3.2 – Mode d'action (53, 54)

Il existe 5 types de récepteurs de prostanoïdes classés d'après les 5 prostaglandines naturelles : les récepteurs EP pour les PGE₂, DP pour les PGD₂, IP pour la PGI₂ (prostacycline), FP pour la PGF_{2α} et TP pour le thromboxane.

Les récepteurs EP peuvent en outre être subdivisés en EP₁, EP₂, EP₃, EP₄.

Le latanoprost et le travoprost, analogues de la PGF_{2α}, sont des agonistes sélectifs des récepteurs FP.

Le bimatoprost, prostamide de synthèse structurellement apparenté à la PGF_{2α}, n'agit pas par l'intermédiaire des récepteurs aux prostaglandines connus. Les prostamides, nouveaux agents hypotenseurs récemment découverts pouvant être biosynthétisés à partir d'un anandamide naturel par la voie de la cox-2, agissent sur des récepteurs dont la structure n'est pas encore identifiée.

A la différence du bimatoprost, le latanoprost et le travoprost sont des prodrogues de type ester isopropylique inactives qui ne deviennent pharmacologiquement actives qu'après hydrolyse en la forme acide par les estérases présentes dans la cornée.

La baisse de la PIO débute 3 à 4 heures après l'instillation, est maximale entre la 8^{ème} et la 12^{ème} heure et persiste encore à la 24^{ème} heure.

Les prostaglandines abaissent la PIO en augmentant la facilité d'écoulement de l'humeur aqueuse, en particulier par la voie uvéo-sclérale. Le mécanisme d'action est encore très mal connu et plusieurs hypothèses sont avancées quant aux effets de la stimulation des récepteurs FP du muscle ciliaire (53, 54).

- Une relaxation du muscle ciliaire dans la phase initiale de baisse de PIO est envisagée. Elle conduit à un élargissement des espaces entre les faisceaux de fibres du muscle ce qui facilite l'écoulement à travers eux de l'humeur aqueuse vers l'uvée.
- Le mécanisme majeur semble être une dégradation de la matrice extracellulaire entourant le muscle ciliaire sous l'effet d'une hyperproduction et d'un relargage de métalloprotéinases induits par les prostaglandines. Ceci réduit la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse.
- Il apparaît également possible que les prostaglandines aient un effet sur la structure tridimensionnelle de la matrice extracellulaire, en particulier au niveau des fibres de collagène en induisant une compression de la matrice ce qui augmente la taille des espaces entre les faisceaux du muscle ciliaire.

- Enfin, les prostaglandines pourraient induire des modifications dans la forme des cellules du muscle ciliaire par un effet sur le cytosquelette d'actine, ce qui aurait une répercussion sur la facilité d'écoulement par la voie uvéo-sclérale.

Il a été prouvé que certaines prostaglandines avaient également un effet sur la facilité d'écoulement de l'humeur aqueuse par la voie classique trabéculo-canaliculaire.

3.1.2.3.3 – Efficacité (50, 51, 55)

Les prostaglandines abaissent la PIO d'environ 30 %. Les études cliniques comparatives concluent à une efficacité supérieure au timolol en monothérapie au niveau des résultats pressionnels. En outre, cette classe permet d'obtenir une courbe diurne plate de la PIO ce qui peut s'avérer important pour un traitement efficace du glaucome car les lésions du nerf optique pourraient survenir au moment des pics de PIO. Les prostaglandines ont aussi une efficacité nocturne supérieure à celle des bêtabloquants et ne présentent aucun échappement thérapeutique.

En association, les prostaglandines peuvent être prescrites avec les collyres bêtabloquants ou d'autres collyres antiglaucomeux dont elles renforcent l'effet hypotenseur oculaire.

3.1.2.3.4 – Effets secondaires (5, 55)

Les prostaglandines se retrouvent à une concentration plasmatique extrêmement faible, de surcroît avec un métabolisme rapide, ce qui entraîne une quasi absence d'effets systémiques (céphalées, fatigue) et d'interactions médicamenteuses.

Les effets locaux sont une hyperhémie conjonctivale, une modification des cils (plus foncés, plus épais, plus longs, plus nombreux), une pigmentation de la peau périoculaire, une sensation d'inconfort oculaire, une sécheresse oculaire, une vision trouble, une kératite ponctuée superficielle.

Mais, l'effet indésirable le plus fréquent et le plus problématique est une possible pigmentation de l'iris. L'incidence de l'**assombrissement de l'iris** est observée, par ordre décroissant de risque, sur les yeux brun-vert, brun-jaune et bleu-gris. Les yeux de couleur plus homogène (bleus, gris, verts ou bruns) sont moins sensibles.

Typiquement, une augmentation de la pigmentation de l'iris se développe de manière concentrique vers la périphérie de l'œil après un délai moyen de 6 mois de traitement. Elle est provoquée par une **augmentation de la teneur en mélanine des mélanocytes du stroma de**

l'iris, (les études *in vitro* ont montré que les mélanocytes des yeux présentent des récepteurs FP). Ce phénomène n'a pas d'effet délétère car la mélanine est intracellulaire et si elle est libérée, elle se dispersera lentement sans risquer d'induire un glaucome pigmentaire par exemple. Néanmoins, le préjudice est esthétique d'autant que le traitement d'un seul œil peut avoir pour conséquence une hétérochromie définitive. Si l'augmentation de la pigmentation brune de l'iris ne s'aggrave pas après l'arrêt du traitement, elle est cependant irréversible ce qui nécessite l'obligation d'informer le patient sur ce risque avant l'instauration du traitement.

3.1.2.3.5 – Comparaison des 3 spécialités (56, 57)

Les études comparatives sur l'efficacité et la tolérance réciproques des 3 spécialités à base d'analogues de prostaglandines sont très nombreuses et présentent fréquemment des résultats contradictoires. Elles reflètent la compétition existant entre les laboratoires, avec des enjeux commerciaux énormes, dans un marché aussi vaste que celui des produits antiglaucomateux et dans lequel cette nouvelle classe pourrait rapidement s'imposer comme le traitement de première intention dans de nombreux pays.

Néanmoins, une enquête américaine récente menée par un groupe d'étude indépendant a comparé les 3 molécules dans un essai randomisé et en double aveugle de 12 semaines. Elle a conclu qu'aucune molécule ne présentait de différence significative quant à l'efficacité sur l'abaissement pressionnel. Par contre, le latanoprost (XALATAN*) posséderait une meilleure tolérance oculaire comparativement au travoprost (TRAVATAN*) et au bimatoprost (LUMIGAN*), en particulier avec un pourcentage d'hyperhémie conjonctivale observée significativement plus faible (55).

3.1.2.3.6 – Posologie

La posologie recommandée est d'une goutte dans l'œil ou les yeux atteints une fois par jour, administrée le soir afin de limiter le désagrément de l'œil rouge. La dose ne doit pas dépasser une instillation par jour, un usage plus fréquent pouvant diminuer l'effet réducteur sur la PIO.

3.1.3 – Les associations

Si l'action d'un seul collyre est insuffisante pour abaisser la PIO, on peut en prescrire plusieurs en association. Il existe également des spécialités renfermant une association fixe de 2 principes actifs de classes pharmacologiques différentes afin d'obtenir une plus grande efficacité et une meilleure observance du traitement.

3.1.3.1 – Association d'un bêtabloquant et de pilocarpine

TIMPILO* 2 et TIMPILO* 4 sont l'association de timolol dosé à 0,50 % et de pilocarpine, dosée respectivement à 2 % et 4 % (58).

TIMPILO* est indiqué chez les patients dont le tonus oculaire est mal équilibré sous monothérapie par bêtabloquant ou pilocarpine ou bien justiciables du traitement associé.

Cette association est logique puisque les mécanismes d'action sont différents et complémentaires : diminution de la sécrétion d'humeur aqueuse pour le timolol, augmentation de son excrétion hors de la chambre antérieure de l'œil pour l'agent myotique. Néanmoins, cette association ne va permettre de normaliser la PIO que chez 1 malade sur 4 non équilibré par une monothérapie par l'un ou l'autre de ses composants. En revanche, l'observance est améliorée car la posologie est d'une goutte 2 fois par jour (contre 3 à 4 fois par jour pour la pilocarpine).

CARPILO* est l'association de cartéolol et de pilocarpine. Il présente les mêmes caractéristiques pharmacodynamiques et les mêmes avantages que TIMPILO*, avec une posologie à une goutte 2 fois par jour.

3.1.3.2 – Association d'un bêtabloquant et d'un IAC

COSOPT* est l'association de timolol et de dorzolamide, indiquée lorsqu'une monothérapie par bêtabloquant est insuffisante. Chacun des 2 constituants diminue la PIO en réduisant la sécrétion d'humeur aqueuse mais par un mécanisme d'action différent ce qui confère un effet additif à l'association. En outre, COSOPT* réduit la PIO sans avoir les effets secondaires des myotiques comme la cécité nocturne, les spasmes d'accommodation et la contraction pupillaire.

La posologie est d'une goutte 2 fois par jour.

3.1.3.3 – Association d'un bêtabloquant et d'une prostaglandine

XALACOM* est l'association de timolol 0,5 % et de latanoprost 0,005 %, indiquée lors d'une réponse insuffisante aux bêtabloquants administrés localement.

La baisse de PIO avec un traitement par XALACOM* est supérieure à celle obtenue avec chaque monothérapie. En revanche, aucun essai disponible n'a comparé timolol + latanoprost en une prise par jour à une association bêtabloquant + pilocarpine et un seul essai a montré un effet de l'association timolol + latanoprost supérieur à celui de timolol + dorzolamide (59).

La posologie est d'une goutte par jour, **le matin**.

3.1.4 – Collyres antiglaucomateux et tolérance oculaire

3.1.4.1 – Tolérance oculaire des collyres (60, 61)

Il est clairement établi que l'usage des collyres antiglaucomateux sur le long terme entraîne des modifications de la surface oculaire à l'origine de plaintes de la part des patients.

Ces manifestations peuvent avoir comme origine des phénomènes allergiques aigus ou retardés (plusieurs mois ou années après) : eczéma, pseudo-blépharite, pseudo-pemphigoïde ou plus fréquemment des mécanismes toxiques se traduisant par exemple par une conjunctivite folliculaire, une rupture précoce du film lacrymal, une kératite toxique diffuse.

Si les collyres à base d'adrénaline et de pilocarpine sont moins bien tolérés au niveau oculaire que ceux à base de bêtabloquants, il semble néanmoins que la toxicité des antiglaucomateux par voie locale est liée en majeure partie aux conservateurs qu'ils renferment. *In vivo*, l'application de solutions contenant un conservateur a pour conséquence d'induire des phénomènes inflammatoires et apoptotiques. Expérimentalement, le **chlorure de benzalkonium**, conservateur le plus utilisé en ophtalmologie, est très toxique sur le plan cellulaire avec une atteinte des cellules épithéliales de recouvrement et des cellules à mucus, responsables de la sécrétion de la phase muqueuse du film lacrymal. Il possède également un effet détergent qui s'exerce notamment sur la phase lipidique du film lacrymal entraînant une évaporation accrue des larmes, elles-mêmes nécessaires à l'intégrité de la surface oculaire (60).

Ceci a deux conséquences :

- une **mauvaise tolérance locale** du traitement donc une mauvaise observance par le patient ;
- un **risque d'échec dans la chirurgie du glaucome** chez les patients glaucomeux traités durant plusieurs années et désormais candidats à une prise en charge chirurgicale. En effet, la chirurgie peut échouer suite à un usage prolongé de collyres du fait de l'apparition d'une fibrose au niveau du volet scléral ou de la formation d'une bulle enkystée et donc non fonctionnelle. La biopsie révèle d'une part la prolifération de fibroblastes et d'autre part l'accumulation de collagène rendant imperméables les circuits habituels d'évacuation de l'humeur aqueuse (60).

Deux études : l'enquête TAG 1998 et l'enquête TAG 1999 ont été réalisées pour mettre en évidence l'impact de la toxicité des collyres sur la surface oculaire. Les résultats ont démontré que cette atteinte est beaucoup plus fréquente avec l'utilisation de collyres

conservés et s'améliore, voire disparaît, avec l'emploi de collyres non conservés. En outre, le nombre de collyres conservés prescrits pour un même patient est un facteur capital dans l'apparition de cette atteinte car l'incidence de celle-ci diminue si l'on réduit le nombre de collyres conservés au profit de collyres sans conservateur. Cet effet-dose observé est très nettement en faveur d'un phénomène toxique, en comparaison à un phénomène allergique où une très faible dose est capable de provoquer l'intolérance.

3.1.4.2 – L'heure des collyres sans conservateur

La mauvaise tolérance oculaire des collyres conservés et la compliance néanmoins obligatoire du sujet glaucomateux à son traitement incitent de plus en plus les laboratoires à développer des formes de collyres sans conservateur.

3.1.4.2.1 – Les unidoses

Les récipients unidoses contiennent la quantité de collyre suffisante pour une administration unique dans un seul ou les deux yeux. Sans conservateur, ils limitent le risque d'intolérance et les porteurs de lentilles peuvent les utiliser. Ils doivent être jetés après l'instillation. Existente en unidoses les spécialités : BETAGAN* 0,5 %, BETOPTIC* 0,25 %, CARTEOL*, DIGAOL*, OPHTIM*, PILOCARPINE FAURE*.

3.1.4.2.2 – Le système Abak (62)

Le **système Abak** (A : privatif, bak : chlorure de benzalkonium) permet de délivrer un collyre multidose sans conservateur en exploitant la capacité de certaines membranes filtrantes de très faible porosité (0,2 µm) à **faire obstacle à la pénétration de micro-organismes**.

Le flacon Abak se compose de 3 parties principales :

- un **flacon en polyéthylène basse densité** moulé en forme de soufflet qui contient la solution de collyre stérile ;
- un **habillage ergonomique en polypropylène** protégeant le soufflet et surmonté d'un bouchon vissable ;
- un **insert**, élément fonctionnel du système, formé de :
 - un **stilligoutte en polyéthylène haute densité** délivrant des gouttes calibrées et sans conservateur ;
 - une **membrane de filtration stérilisante en nylon** de porosité 0,2 µm qui évite tout risque de contamination microbienne du collyre ;

- une **nacelle en polyéthylène** contenant la 4^{ème} partie : une **cartouche** de fibres de nylon dont la fonction est de régulariser le flux du collyre sur la membrane.

Citons la spécialité TIMABAK* (0,10 % - 0,25 % - 0,50 %).

3.1.4.2.3 – Le système Comod (63)

Il s'agit d'un **réceptacle multidose** qui permet de délivrer des doses exemptes de toute contamination bien qu'il n'y ait aucun conservateur dans la formulation de base du collyre. Ceci est rendu possible par l'utilisation d'une **pompe dite « Airless »** qui est construite de telle sorte qu'elle prélève le contenu du réservoir sans que l'air ou du liquide contaminé puisse rentrer.

Le réservoir à double paroi est équipé d'un sachet interne flexible qui contient le produit. Lors du prélèvement de la solution, ce sachet se recroqueville et l'équilibre de pression est réalisé grâce à des capillaires s'ouvrant sur l'extérieur. Le prélèvement se fait en exerçant une pression sur le mécanisme d'expression. Le produit contenu dans la pompe est alors comprimé. Cette pression a pour conséquence d'une part de fermer hermétiquement le réservoir par une valve à bille et d'autre part d'ouvrir de façon brusque la valve de sortie du produit quand la pression de seuil est dépassée. Une quantité de produit est alors libérée par un système spécial de canaux. La baisse de pression qui suit l'évacuation du produit entraîne la fermeture hermétique de la valve de sortie. Le ressort de pression remet le système d'expression dans sa position de départ et provoque l'ouverture de la valve à bille et l'entrée du produit du réservoir dans la pompe.

Ce système permet une longue durée de conservation après ouverture : 3 mois.

Citons la spécialité : TIMOCOMOD* (0,25 % - 0,50 %).

Les systèmes « Abak » et « Comod » combinent donc les avantages des réceptacles à dose unique (pas de conservateur) et ceux des réceptacles multidoses traditionnels (avantage économique) sans leurs inconvénients respectifs.

3.2 – Traitement au laser (64, 65)

Le champ d'application des lasers au traitement des glaucomes est très vaste.

3 objectifs peuvent être distingués :

- **améliorer la circulation de l'humeur aqueuse** ; il s'agit essentiellement de l'**iridotomie** périphérique au laser (perforations de l'iris par impacts laser) dans le traitement du glaucome par fermeture de l'angle ;

- **diminuer la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse** au niveau du trabeculum ; cela correspond aux trabéculoplasties au laser ;
- **diminuer la sécrétion de l'humeur aqueuse** ; ce sont les techniques de cyclo-affaiblissement.

3.2.1 – Les trabéculoplasties au laser

3.2.1.1 – Mécanisme d'action

Ce traitement consiste à appliquer sur le trabeculum un certain nombre d'impacts de laser qui, par un effet thermique et mécanique, vont entraîner une rétraction tissulaire avec **élargissement des pores du réseau trabéculaire** adjacent d'où la dénomination de **trabéculoplastie** ou **trabéculorétraction au laser**. Les trabéculoplasties ont aussi des effets biochimiques : elles pourraient stimuler la régénération, le repeuplement et l'activité des cellules trabéculaires dont le nombre est diminué dans le glaucome, augmenter les mécanismes de phagocytose et agir sur la polymérisation et le « turn over » des protéines du trabeculum donc modifier la matrice extracellulaire du trabeculum. Enfin, un hypothétique effet sur l'écoulement uvéo-scléral par l'intermédiaire de prostaglandines libérées dans le décours immédiat du traitement n'est pas exclu.

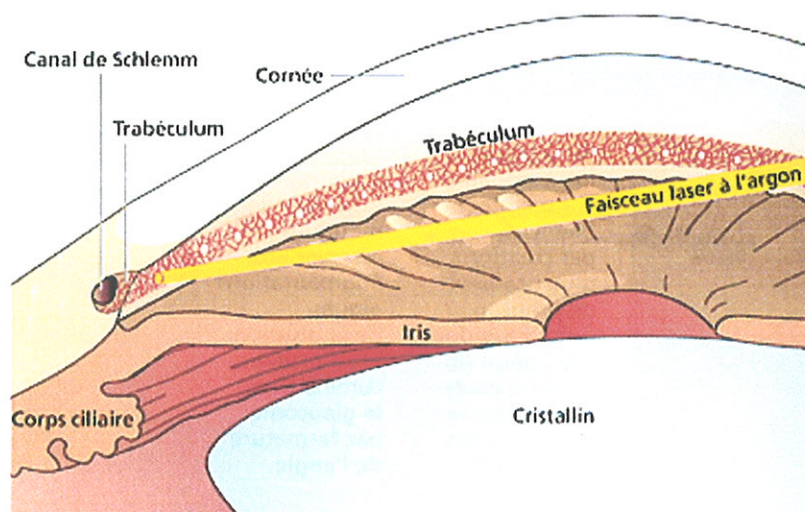


Figure 12 : Trabéculoplastie au laser.

3.2.1.2 – Indications

Leurs indications actuelles sont essentiellement le traitement du glaucome débutant à angle ouvert du sujet âgé, même en première intention, le glaucome pigmentaire, même chez le sujet jeune, à un moindre degré dans le glaucome exfoliatif et en cas de glaucome à pression normale surtout chez des patients âgés qui ont des PIO comprises entre 15 et 20 mm Hg.

Les trabéculoplasties au laser permettent de réduire efficacement la PIO chez environ 85 % des yeux traités en donnant à 1 an des chutes pressionnelles de 20-30 % par rapport au niveau pressionnel de départ. Elles permettent de diminuer l'amplitude des fluctuations nyctémérales de la PIO, d'alléger le traitement médical, parfois de l'interrompre complètement. En revanche, leur effet s'atténue au fil du temps. Les taux d'échec sont les plus élevés au cours de la première année pour se stabiliser ensuite à des chiffres compris entre 5 et 10 % par an, le recours à un traitement médical d'appoint ou à une chirurgie filtrante s'avérant parfois nécessaire dans les années suivantes.

3.2.1.3 – Techniques

La technique classique utilise un **laser à l'Argon**. Ces lasers agissent par un effet thermique en induisant une brûlure ou une vaporisation des tissus selon que le rayon est délivré pendant un temps plus ou moins court. Les structures de l'angle sont visualisées à l'aide d'un verre à 3 miroirs de Goldmann ou mieux d'un verre de Ritch ou de Trokel. Les impacts laser d'un diamètre de 50 µm doivent être focalisés sur la moitié antérieure du trabeculum pigmenté de façon à éviter de créer des goniosynéchies. Les résultats optimaux sont obtenus par **2 séances de 50 impacts sur 180°, espacées de 1 mois**. Un délai minimum de 4 semaines sera respecté avant d'apprécier l'effet des trabéculoplasties. D'ici là, le traitement médical antiglaucomateux ne devra pas être modifié.

Plus récente, la **trabéculoplastie sélective** utilise un laser Q-switched Nd-Yag à fréquence doublée (532 nm) dont l'avantage est de ne cibler que les cellules pigmentaires du trabeculum sans induire de lésions thermiques, d'effet de coagulation ni d'une autre nature aux cellules et aux structures non pigmentées. Son principe est donc différent de celui du laser à l'Argon qui induit des lésions cicatricielles aux structures trabéculaires qui vont potentiellement limiter les retraitements. Sur 180°, 50 impacts de 400 µm sont pratiqués sur le trabeculum pigmenté, à l'aide d'un laser de visée Hélium Néon.

Les trabéculoplasties sélectives se révèlent aussi efficaces que les classiques à l'Argon et peuvent être réalisées chez des patients qui n'ont pas répondu ou ne répondent plus aux trabéculoplasties à l'argon.

3.2.1.4 – Complications

Elles sont peu fréquentes et sans gravité :

- un **iritis léger** dans les premières heures, traité rapidement par des AINS ;
- de **finés goniosynéchies** en regard des impacts de laser, sans conséquence ;
- des **pics tensionnels précoces** (2h) ou retardés (jusqu'à la 3^{ème} semaine post-laser) prévenus par l'instillation pré et post-laser d'un collyre α_2 -agoniste tel que l'apraclonidine (IOPIDINE* à 1%) ou la brimonidine (ALPHAGAN* à 0,2 %).

3.2.2 – Les cyclophotocoagulations au laser

3.2.2.1 – Mécanisme d'action

Ces techniques de cyclo-affaiblissement ont pour but d'abaisser la PIO par diminution de la sécrétion d'humeur aqueuse, secondaire à une destruction de l'épithélium ciliaire, et augmentation du flux uvéo-scléral par sécrétion de prostaglandines endogènes suite à la réaction inflammatoire induite.

3.2.2.2 – Indications

Elles sont limitées aux glaucomes réfractaires à plusieurs interventions filtrantes et/ou à un traitement médical lourd ainsi qu'aux glaucomes terminaux.

3.2.2.3 – Techniques

Le laser trans-scléral au Nd-Yag délivre de l'énergie dans le proche infrarouge (1064 nm). Avec un taux de succès global de seulement 50 %, un risque de complications important et les inconvénients d'être onéreux et difficilement transportable, ce laser est dorénavant remplacé par le laser diode semi-conducteur.

Le laser diode, avec une longueur d'onde plus courte (810 nm), est mieux absorbé par la mélanine de l'épithélium pigmentaire, permettant ainsi d'obtenir les mêmes lésions du corps ciliaire avec moins d'énergie donc un risque de complications moindre.

Ce traitement nécessite une anesthésie locale rétro-bulbaire. Un repérage préalable des structures du corps ciliaire à l'aide d'un transilluminateur sera très précieux pour la réalisation précise de l'opération. Les puissances utilisées seront fonction de la perception d'un « pop »

audible qui traduit une vaporisation tissulaire et qui devra aussitôt faire réduire les niveaux d'énergie. En règle générale, on procédera à 5 voire 7 applications dans chaque quadrant et on se limitera au traitement de 3 quadrants soit 270° de la couronne ciliaire.

Une injection sous-conjonctivale d'un corticoïde sera réalisée à la fin du traitement. Un collyre corticoïde sera ensuite prescrit durant 2 à 4 semaines et pourra être relayé par un AINS. Un collyre cycloplégique lui sera systématiquement associé. Les traitements myotiques devront être interrompus pendant un minimum de 2 semaines. Les patients seront revus le lendemain, à 8 jours puis à 1 mois avant d'envisager un retraitement éventuel. 44 à 66 % des yeux traités sont contrôlés avec succès. Le traitement médical pourra être allégé dans la moitié des cas mais rarement complètement interrompu.

3.2.2.4 – Complications

Les complications observées après cyclophotocoagulation au laser diode varient d'une inflammation légère à plus sévère de la chambre antérieure de l'œil. Les douleurs post-opératoires sont très modérées.

Des problèmes plus sérieux communs à toutes les techniques de cyclo-affaiblissement (chute de vision, hyphéma, amincissement scléral, décollement rétinien...) sont rares mais possibles.

La possibilité de survenue d'un glaucome malin, de distorsion pupillaire ou de brûlures de l'iris en cas de défocalisation des impacts a été décrite.

3.3 – Traitement chirurgical

3.3.1 – La trabéculéctomie (66)

Introduite en 1968 par Cairns, la trabéculéctomie consiste en une fistulisation sous-conjonctivale de l'humeur aqueuse. Sous un volet conjonctival, on pratique un volet scléral lamellaire sous lequel on réalise l'ablation d'une portion complète du trabeculum et du canal de Schlemm. Ceci permet un drainage direct de l'humeur aqueuse de la chambre antérieure vers les espaces sous-conjonctivaux.

La trabéculéctomie reste encore, pour de nombreuses équipes, le traitement chirurgical de choix pour le traitement du glaucome à angle ouvert, par son efficacité sur les plans pressionnel et fonctionnel. Néanmoins, le caractère perforant de cette technique avec ouverture de la chambre antérieure de l'œil expose à certaines complications post-opératoires

importantes : hypothalamie voire athalamie, hyphéma, inflammation, décollement choroïdien, glaucome malin, risque infectieux majoré.

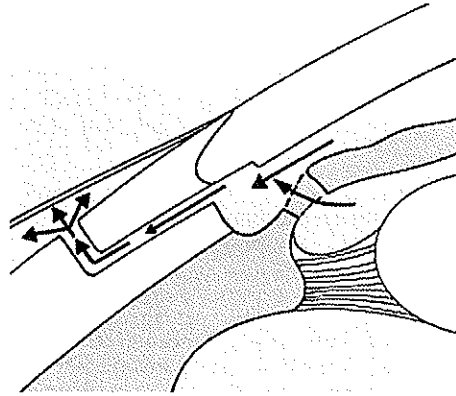


Figure 13 : Trabéculéctomie.

3.3.2 – La sclérectomie profonde non perforante (66, 67)

3.3.2.1 – Définition

Pratiquée depuis seulement quelques années, la sclérectomie profonde est une **intervention chirurgicale filtrante non perforante** utilisée dans le traitement du glaucome à angle ouvert. Elle consiste en l'ablation du mur interne du canal de Schlemm et du trabéculum cribré, laissant en place le trabéculum uvéal et scléral ainsi que la membrane de Descemet. Il s'agit donc d'une **chirurgie à globe fermé**. La mince membranule trabéculodescémétique résiduelle est suffisamment fine pour laisser s'écouler l'humeur aqueuse de façon diffuse mais elle est suffisamment résistante pour éviter un affaissement de la chambre antérieure avec chute brutale de PIO, permettant ainsi de minimiser les complications post-opératoires de la trabéculéctomie classique.

3.3.2.2 – Technique

L'établissement d'une filtration sans ouverture du globe oculaire impose une anatomie se prêtant à ce type de chirurgie c'est-à-dire une configuration de l'iris et de l'angle évitant le risque d'incarcération de l'iris dans le site de filtration. Dans le cas contraire, il faut préférer une trabéculéctomie.

Les principales étapes de la sclérectomie profonde non perforante sont :

- l'anesthésie sous-conjonctivale ou à défaut péribulbaire ou rétrobulbaire ;
- l'exposition du globe oculaire par traction cornéenne ;
- l'ouverture conjonctivale au limbe ou au fornix ;
- la dissection d'un volet scléral superficiel (5 x 5 mm) ;

- la dissection d'un volet scléral profond (4 x 4 mm) et la mise en évidence du canal de Schlemm ;
- la trabéculéctomie externe : ablation par pelage ou aspiration d'un tissu comprenant le trabeculum cribriforme et le mur interne du canal de Schlemm ;
- l'utilisation ou non d'adjuvants opératoires : implants ou antimétabolites ;
- la suture ou non du volet scléral superficiel ;
- la suture conjonctivale.

3.3.2.3 – Complications

La principale complication per-opératoire est la perforation de la membrane trabéculodescémétique lors du pelage du canal de Schlemm dans la période d'apprentissage de la technique. Elle peut créer une hernie irienne non réductible qui impose la conversion de l'opération en une trabéculéctomie perforante avec iridectomie périphérique. Des microperforations peuvent survenir sans passage irien dans l'orifice créé qui restent alors sans conséquence.

Le taux de complications post-opératoires (hyphéma, athalamie, hypotonie, inflammation, décollement rétinien) est faible grâce à la conservation de la chambre antérieure intacte. Le problème majeur peut être une remontée pressionnelle qui signe une évolution négative de l'intervention. Ses causes sont :

- un obstacle interne par un accolement irien au niveau du site de trabéculéctomie externe ;
- un obstacle externe par une fibrose conjonctivale ou un enkystement de la bulle de filtration ;
- une filtration insuffisante à travers la membrane trabéculodescémétique soit précoce (jusqu'à 2 mois) du fait d'une dissection insuffisante soit tardive (1 an ou plus) due à une fibrose trabéculodescémétique.

3.3.2.4 – Intérêts des adjuvants opératoires (67, 68, 69)

L'échec de la chirurgie filtrante, qu'elle soit perforante ou non, provient de la difficulté à contrôler la prolifération fibroblastique au site de filtration, aboutissant à une fermeture prématurée de la voie de drainage réalisée. Afin d'éviter cette prolifération et d'améliorer la filtration sont utilisés soit des antimétabolites soit des implants.

Les antimétabolites utilisés, qui inhibent le phénomène de cicatrisation, sont la **mitomycine C (MMC)** et le **5-fluorouracile (5-FU)**. A doses équivalentes, la MMC est 100 fois plus puissante que le 5-FU car elle est active à la fois sur les cellules en mitose et sur les

cellules quiescentes alors que le 5-FU n'intervient que sur les cellules qui prolifèrent. Lorsqu'un antimétabolite est nécessaire en raison d'une situation à risque d'échec : jeune âge, inflammation intraoculaire, antécédents de chirurgie touchant la conjonctive, glaucome néovasculaire, traitement par collyres au long cours, il est appliqué localement avec une éponge entre la conjonctive et la sclère pour la MMC avec une concentration à 0,02 % (0,2 mg/mL) pendant 2 à 3 minutes et au dessous du volet superficiel pour le 5-FU à 50 mg/mL pendant 3 à 5 minutes. Le site exposé est rincé par du sérum physiologique.

Les implants sont des dispositifs mis en place pour augmenter dans le temps l'efficacité de la chirurgie. D'une part, l'implant favorise, par capillarité, le drainage postérieur de l'humeur aqueuse dans l'espace sous-conjonctival en ayant l'effet d'une mèche. D'autre part, il joue le rôle d'un mainteneur de volume en occupant un important espace sous le volet scléral pour former la chambre de décompression.

Les implants sont mis en fin d'intervention dans le lit scléral résiduel avant la fermeture du volet superficiel. Il en existe 3 types :

- l'implant de collagène (AQUAFLOW*), premier mis sur le marché, cylindrique (2,5 x 1 x 0,5 mm), très hydrophile, bicompatible. Il se résorbe en 6 à 9 mois pour laisser un tunnel fibreux lâche qui reste perméable à l'humeur aqueuse ;
- l'implant en acide hyaluronique (SK-GEL*), triangulaire équilatéral de 3,5 mm de côté ou 3,5 x 4,5 mm, bicompatible. Il remplit tout l'espace et se résorbe en plus de 2 mois ;
- l'implant en acrylique hydrophile (T-FLUX*) en forme de T avec 4 mm de large et 2,75 mm de long, bicompatible, non résorbable. Ses 2 bras sont introduits dans les extrémités du canal de Schlemm pour créer un canal d'évacuation permanent de l'humeur aqueuse le long de son pied.

3.3.3 – Cas des glaucomes réfractaires (17, 70)

Le suivi après chirurgie des glaucomes est primordial et contribue pour 50 % à la réussite de l'intervention. Dans la phase post-opératoire immédiate, le suivi est centré sur la cicatrisation conjonctivale et la profondeur de la chambre antérieure. Pendant le premier mois, la filtration doit se mettre en route et il est nécessaire de régulariser la PIO. Ensuite, il faut surveiller de façon rigoureuse et prolongée la bulle de filtration et bien sûr, la PIO et le champ visuel.

Le succès immédiat, suite à une trabéculéctomie, avec suppression du traitement médical est obtenu dans plus de 90 % des cas. Les résultats pressionnels en cas de chirurgie

non perforante semblent similaires. A moyen terme, il n'est cependant pas rare de devoir réintroduire un traitement médical.

Enfin, certains glaucomes chroniques sont dits « **réfractaires** » après échecs de plusieurs chirurgies conventionnelles. Hormis les techniques de cyclo-affaiblissement du corps ciliaire par laser diode déjà décrites, on peut proposer dans ces cas l'implantation d'une valve antiglaucomateuse ou implant de drainage. Le mécanisme de drainage des implants consiste à dériver directement l'humeur aqueuse depuis la chambre antérieure vers les espaces sous-conjonctivaux ténoniens. Un tube inséré dans la chambre antérieure pompe l'humeur aqueuse et l'amène dans les espaces sous-conjonctivaux ténoniens postérieurs, à la surface d'un système capteur fixé à la sclère. Ce réservoir collecteur distend mécaniquement ces espaces et favorise la formation d'un tissu fibrovasculaire autour de lui, à travers duquel l'humeur aqueuse va s'évacuer avant de gagner les vaisseaux orbitaires. La taille du réservoir conditionne la surface de diffusion de l'humeur aqueuse et donc les valeurs de l'abaissement tensionnel.

Ces techniques sont encore suivies d'un taux élevé de complications menaçant la fonction visuelle dont les plus importantes sont l'**hypotonie** due à un drainage excessif de l'humeur aqueuse et l'**hypertonie** due à un blocage du système en un point quelconque du trajet.

3.4 – Perspectives thérapeutiques (19, 71, 72, 73)

3.4.1 – Neuroprotection

Jusqu'à présent, le traitement médical du glaucome, **neuropathie optique chronique**, se limitait à réduire la PIO, y compris chez les patients présentant un glaucome à pression normale. Actuellement, de nombreuses recherches sont menées pour développer des agents neurotropes capables d'augmenter la survie neuronale en luttant directement contre les différents mécanismes induisant la mort apoptotique des cellules ganglionnaires rétiniennes. Ces derniers sont le déficit en facteurs de croissance suite au blocage du transport axoplasmique rétrograde, l'excitotoxicité induite par le glutamate, la génération de radicaux libres et la neurotoxicité du monoxyde d'azote : NO.

Ces travaux sont le cadre de la neuroprotection.

3.4.1.1 – Les anticalciques

Par leur propriété d'antagoniste des canaux calciques, ils bloquent le flux intracellulaire de Ca^{2+} induit par l'hyperstimulation des récepteurs NMDA par le glutamate. Netland et al. ont démontré un ralentissement de la progression du glaucome sous anticalciques. Kittazawa et al. ont relevé une amélioration de la vue chez un nombre significatif de patients glaucomateux sous nifédipine dans une étude de 6 mois (71). La flunarizine (SIBELIUM*, antivertigineux), puissant anticalcique, aurait un effet neuroprotecteur sur les cellules ganglionnaires du rat subissant une hypertonie oculaire. L'inconvénient de cette classe thérapeutique est qu'elle génère une baisse de la pression artérielle, contribuant à réduire la perfusion du nerf optique et donc à aggraver l'ischémie et à augmenter le déficit en énergie cellulaire.

Nous rapprocherons de cette classe le bétaxolol (BETOPTIC*) qui possède, en plus de son potentiel hypotonisant oculaire, une activité anticalcique favorable à la prévention de la mort des cellules ganglionnaires au cours de l'ischémie.

3.4.1.2 – Les antagonistes des récepteurs au NMDA

En bloquant les récepteurs au NMDA, ils empêchent leur hyperstimulation par le glutamate. Les premiers inhibiteurs de glutamate testés *in vitro* (MK 801) permettaient d'augmenter la survie des cellules ganglionnaires rétiniennes en culture en réponse à l'hypoxie, à l'anoxie ou à de fortes concentrations en glutamate. Cependant, les effets secondaires de ces molécules sur le système nerveux central ne permettaient pas leur utilisation en clinique. Actuellement, la mémantine, autre antiglutamate, fait l'objet d'essais aux Etats-Unis.

3.4.1.3 – Les antioxydants

Les agents antioxydants piègent les radicaux libres générés lors de la cascade de réactions suite à la stimulation au glutamate. Il convient de renforcer les systèmes enzymatiques de défense : catalase, superoxyde dismutase ou d'utiliser des capteurs de radicaux libres tels les vitamines C et E.

3.4.1.4 – Les inhibiteurs de la NO-Synthase

Le NO, à concentration élevée, contribue à la neurotoxicité par l'intermédiaire de la formation d'anion superoxyde et de peroxyde nitrique qui jouent un rôle dans la nitrosylation

de l'ADN et sa fragmentation lors de l'apoptose. Certains inhibiteurs de la NOS-2, comme l'aminoguanidine par voie orale, sont actuellement testés contre le glaucome.

3.4.1.5 – Les neurotrophines

De nombreux facteurs trophiques régulent la croissance et la survie des tissus nerveux. Le « basic fibroblast growth factor » (b-FGF) et le « nerve growth factor » (NGF) améliorent la survie des cellules ganglionnaires rétiniennes humaines en culture et *in vivo*. Une piste envisagée est de délivrer ces substances en créant une fistule entre la chambre antérieure et le corps vitré de laquelle les neurotrophines, par l'iris, pourrait atteindre la rétine (71).

De façon indirecte, la brimonidine, tout en diminuant la PIO, semble avoir un rôle neuroprotecteur au niveau de la rétine. Elle agirait en stimulant les récepteurs α_2 et augmenterait l'expression endogène du b-FGF.

3.4.1.6 – Une neuroprotection par vaccination ?

Une équipe de l'institut de science Weizmann en Israël travaille activement sur un traitement neuroprotecteur contre le glaucome par immunisation active. Ces travaux ont permis de démontrer récemment que les cellules T dirigées contre les protéines myélinisées comme la « myelin basic protein » (MBP), qui sont connues pour provoquer des encéphalomyélites autoimmunes, avaient un effet protecteur sur le nerf optique lésé du rat (73). Ce résultat neuroprotecteur est obtenu que l'immunisation soit passive ou active. L'antigène utilisé pour l'immunisation active est un copolymère synthétique : Cop-1, médicament approuvé par la Food and Drug Administration contre la sclérose multiple. Il présente l'intérêt de ne pas induire de maladie autoimmune. La vaccination de rats et de souris avec cet antigène a induit une immunité protectrice avec des taux significativement augmentés de survie de cellules ganglionnaires rétiniennes chez ces souris et ces rats que ce soit avec des modèles de lésions du nerf optique par compression, par injection intraoculaire de glutamate ou dans un cadre d'hypertonie oculaire chronique. Le mécanisme de cette neuroprotection médiée par ces cellules T n'est pas encore élucidé. Il est possible que ces cellules T soient une source de facteurs neurotrophiques.

3.4.2 – Thérapie génique

La thérapie génique entre dans les perspectives thérapeutiques à **plus longue échéance**. Elle consiste à introduire, dans une cellule non germinale de l'organisme, un matériel génétique fonctionnel. Il faut différencier 2 principales possibilités offertes par la

thérapie génique : soit remplacer les gènes déficients pour des maladies génétiquement déterminées, soit moduler le niveau d'expression d'un ou de plusieurs gènes afin de pallier les déficits pathologiques responsables d'une maladie donnée. Le transfert de gènes dans une cellule est réalisée avec des vecteurs synthétiques (liposomes, lipides cationiques, polymères cationiques) ou viraux (HSV-1, adénovirus, virus associé à l'adénovirus, rétrovirus) ne pouvant pas se répliquer.

Actuellement, l'identification des gènes responsables de mort par apoptose des cellules ganglionnaires rétiniennes dans le glaucome chronique à angle ouvert est en cours.

Des recherches sont également menées pour découvrir des agents anti-apoptotiques capables d'augmenter l'expression des gènes inhibant l'apoptose (gène bcl-2) en rendant impossible l'activation des protéines appelées caspases. Une publication a montré que l'intégration de vecteurs viraux capables d'exprimer des protéines anti-apoptotiques telles que p35 et CrmA favorisait significativement la survie des cellules ganglionnaires rétiniennes après axotomie à J7 de la transduction (mais pas à J14) (19). Le potentiel anti-apoptotique de molécules telles la sélégiline (DEPRENYL*, inhibiteur sélectif de la monoamine-oxydase de type B, antiparkinsonien) et la flunarizine (SIBELIUM*, antivertigineux) est actuellement en cours d'évaluation.

Enfin, la thérapie génique s'intéresse également aux gènes codant pour des facteurs neurotrophiques capables d'être transférés dans les cellules ganglionnaires pour produire de façon permanente ces neurotrophines.

Ainsi, la thérapie génique permettra peut-être de voir apparaître de nouvelles stratégies thérapeutiques dans la prise en charge des patients glaucomateux mais elle se heurte pour l'heure à de nombreux obstacles : bases physiopathologiques complexes, évolution chronique, expressivité brève des vecteurs actuellement utilisables.

IV

STRATEGIE THERAPEUTIQUE

4 - STRATEGIE THERAPEUTIQUE

4.1 - Notion de pression cible (34, 74, 75)

Le but du traitement du glaucome est de préserver la fonction visuelle sans nuire à la qualité de vie par les contraintes et les effets indésirables des traitements. La pression intraoculaire élevée n'est qu'un critère intermédiaire, même s'il s'agit d'un facteur de risque important. C'est pourquoi actuellement on ne raisonne plus en terme de normalisation pressionnelle en valeur absolue ; **la valeur seuil de 21 mm Hg est aujourd'hui abandonnée.**

A présent, les divers groupes de spécialistes recommandent de chercher à abaisser d'un certain pourcentage la pression intraoculaire initiale pour atteindre une valeur susceptible d'empêcher la dégradation ultérieure du nerf optique. Cette valeur est qualifiée de « **pression intraoculaire cible** ».

L'objectif en terme de pourcentage de réduction de la PIO n'est pas consensuel, les chiffres variant de 20 à 50 % selon les spécialistes. En réalité, c'est patient par patient qu'il convient de fixer cet objectif en prenant en compte différents critères.

Plus le niveau de PIO auquel les altérations glaucomateuses sont apparues est basse, plus la pression cible sera basse et *vice et versa*.

Plus l'atteinte préexistante au diagnostic est importante, plus la pression cible devra être basse.

Plus l'évolution des altérations est rapide, plus la pression cible devra être basse.

Plus l'espérance de vie du patient est longue, plus la pression cible doit être basse.

Plus le nombre de facteurs de risque est élevé, plus la pression cible sera basse.

Un simple graphique peut aider à définir la pression cible individuelle. On considérera arbitrairement les baisses pressionnelles suivantes comme étant le but à atteindre :

- une baisse de 20 %, 30 % ou 40 % de la pression initiale en ce qui concerne les pathologies débutantes, modérées ou évoluées ;
- une baisse de 3 % supplémentaire pour chaque décennie d'espérance de vie ;
- une baisse de 3 % supplémentaire pour chaque facteur de risque associé sans excéder 4 facteurs additionnels (12 %).

Par exemple, un patient présentant des altérations modérées en rapport avec une PIO aux alentours de 30 mm Hg, avec des antécédents familiaux de glaucome et une espérance de vie de 12 ans aura comme objectif une baisse de 36 % (30 % + 3 % + 3 %) soit une PIO cible de 17,2 mm Hg.

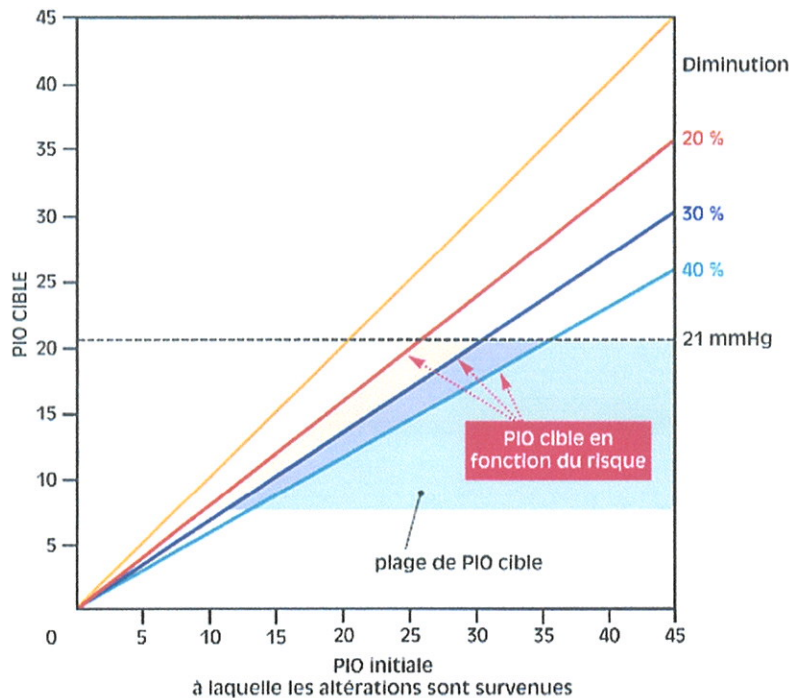


Figure 14 : Diagramme de détermination de la PIO cible.

Il existe également une formule de calcul théorique de la PIO cible qui n'est qu'indicative, l'évolution clinique du patient restant l'élément majeur dans la détermination de la PIO cible (75).

$$\text{PIO cible} = \text{PIO maximum} (1 - \text{PIO maximum \%}) - Z$$

Avec :

-**PIO maximum** : PIO à laquelle les lésions se sont sans doute produites ou PIO la plus élevée en l'absence de traitement antiglaucomeux ;

-**Z** : facteur de risque de lésions futures prenant pour valeur :

- $Z = 0$ si papille optique et champ visuel normaux ;
- $Z = 1$ en cas d'anomalies de la papille optique avec champ visuel normal ;
- $Z = 2$ en cas d'atteinte modérée du champ visuel ;
- $Z = 3$ en cas d'atteinte évoluée du champ visuel.

Exemple de calcul : Cas d'un patient chez lequel on découvre une altération modérée du champ visuel et une **PIO à 21 mm Hg** en l'absence de traitement,

$$\text{PIO cible} = 21(1 - 21\%) - 2 = 15 \text{ mm Hg}$$

La pression cible doit être définie pour chaque œil. Elle doit être réévaluée périodiquement et modifiée si nécessaire. Si le champ visuel continue à se détériorer à un rythme cliniquement significatif, il peut alors être utile de viser une pression plus basse. La pression cible peut nécessiter un ajustement du fait de l'existence d'autres facteurs de risque apparus ultérieurement tels l'hypertension artérielle.

Néanmoins, avant de fixer une pression cible à atteindre trop stricte, il faut bien garder à l'esprit que cet objectif va nécessiter la mise en place d'un traitement chronique dont **le coût doit rester raisonnable pour le patient** (effets secondaires du médicament, qualité de vie du patient) et **la société** (pression économique).

4.2 - Qui traiter ? (34, 76)

Les résultats de l'essai dit OHTS (Ocular Hypertension Treatment Study) ont été publiés en 2002. Il a inclus 1636 patients ayant une hypertension intraoculaire comprise entre 24 mm Hg et 32 mm Hg, sans autre lésion initiale. Après randomisation, ces patients ont été soit traités par un collyre antiglaucomeux avec pour objectif une baisse pressionnelle de 20 % ou une pression cible inférieure à 24 mm Hg, soit non traités. Tous les 6 mois, un évaluateur recherchait les signes permettant un diagnostic de glaucome (diminution du champ visuel, détérioration du nerf optique). Cinq ans après le début de l'essai, un tel diagnostic a été porté chez 4,4 % des patients traités versus 9,5 % des patients non traités, la différence étant statistiquement significative ($p < 0,001$). Lu sur un graphique, le délai médian d'apparition de glaucome semble être retardé d'environ 26 mois sous traitement.

Les résultats de l'essai dit EMGT (Early Manifest Glaucoma Trial) ont été publiés en 2002. Le but de l'étude était d'apprécier l'effet du traitement médical initial dans les glaucomes à angle ouvert débutants et non encore traités. Il a inclus 255 patients âgés de 50 à 80 ans présentant une diminution du champ visuel. Après randomisation, les patients ont été soit traités par trabéculoplastie + collyre de bétaxolol (+ latanoprost si la PIO excédait 25 mm Hg avec le traitement précédent) soit non traités. Une aggravation du glaucome a été constatée chez 45 % des patients traités versus 62 % des témoins non traités ($p = 0,007$) après un suivi médian de 66 mois dans le groupe traité et de 69 mois chez les témoins. Le traitement a eu pour effet de retarder l'aggravation du glaucome de 18 mois environ par rapport à l'évolution naturelle.

Dans l'essai dit AGIS (Advanced Glaucoma Intervention Study), 586 patients ayant un glaucome considéré comme non contrôlé par le traitement médical ont été traités, après tirage au sort, soit par la séquence trabéculoplastie puis trabéculéctomie, soit par la séquence

trabéculéctomie puis trabéculoplastie. Quel que soit le traitement reçu, au cours des 6 ans de suivi, les yeux dont la PIO a toujours été maintenue au-dessous de 18 mm Hg n'ont pas eu de détérioration du champ visuel alors qu'une détérioration statistiquement significative par rapport à ce groupe a été observée dans les yeux pour lesquels une PIO supérieure à 18 mm Hg était mise en évidence dans plus de la moitié des évaluations semestrielles.

L'essai dit CNTGS (Collaborative Normal Tension Glaucoma Study), publié en 1998, a inclus 145 patients ayant un glaucome à PIO normale mais avec des signes d'aggravation de leur glaucome. Après randomisation, ils ont reçu soit un traitement médical non précisé ou un traitement chirurgical (trabéculéctomie) dans le but d'obtenir une réduction de PIO de 30 %, soit aucun traitement hypotenseur oculaire. Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les groupes quant à l'aggravation des lésions. Une cataracte est survenue chez 35 % des patients des groupes traités *versus* 14 % des témoins. Si on prend comme dernière évaluation celle qui précède le diagnostic de cataracte, l'aggravation du glaucome devient statistiquement moins rapide dans le groupe traité que dans le groupe témoin. La conclusion de cet essai est que la mise en route d'un traitement antiglaucomeux chez des patients ayant un glaucome à PIO normale en train de s'aggraver a un effet favorable sur l'évolution à condition qu'une cataracte ne survienne pas.

Ainsi, en prévention primaire, chez les patients ayant une simple hypertonie intraoculaire ainsi que chez les patients ayant un glaucome de diagnostic récent, un traitement qui réduit la PIO semble retarder l'évolution d'un an et demi à deux ans environ si on se base sur les critères d'évaluation : état du nerf optique, diminution du champ visuel. Un tel traitement semble surtout bénéfique en cas de glaucome évolué. Chez les patients ayant un glaucome à PIO normale, le niveau de preuves est moins élevé.

4.3 - Stratégie thérapeutique

4.3.1 - Schéma thérapeutique global

Le traitement le plus adapté pour un patient donné est celui qui permet d'obtenir la PIO cible déterminée pour ce patient, en fonction des dégâts initiaux, de la vitesse de progression et des facteurs de risque de la maladie, ainsi que de l'espérance de vie et de la qualité de vie du malade.

Le débat continue sur le choix du traitement optimal mais il n'y a pas de règle préétablie qui s'appliquerait à tous les patients. Si les études britanniques (étude Moorfields

Primary Therapy Trial, publiée en 1994) avaient pu orienter vers une chirurgie de première intention, les résultats de l'essai CIGTS (Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study, 2001) qui comparait l'efficacité du traitement médical à celle du traitement chirurgical peuvent apparaître, à ce sujet, contradictoires. En effet, à l'issue de 5 ans d'observation, la baisse de PIO obtenue avec la chirurgie est plus importante de 3 mm Hg en moyenne par rapport au groupe traité médicalement mais elle ne se traduit par aucune différence au niveau de l'évolution des altérations du champ visuel entre les 2 groupes. Ceci est probablement dû à l'utilisation de nouvelles classes antiglaucomeuses plus performantes. En outre, 17,3 % des patients sous traitement chirurgical *versus* 6,2 % des patients sous traitement médical ont dû subir une intervention pour cataracte ($p = 0,0001$) ce qui s'avère être un facteur péjoratif pour la chirurgie.

Ainsi, le choix actuel des modalités de traitement s'oriente comme suit. Le traitement de première ligne doit plutôt être médical, par voie locale avec utilisation d'un collyre. En cas de réduction de la PIO jugée insuffisante, on peut augmenter l'effet en associant 2 collyres, voire 3, et en adjoignant au besoin de l'acétazolamide par voie orale (DIAMOX*).

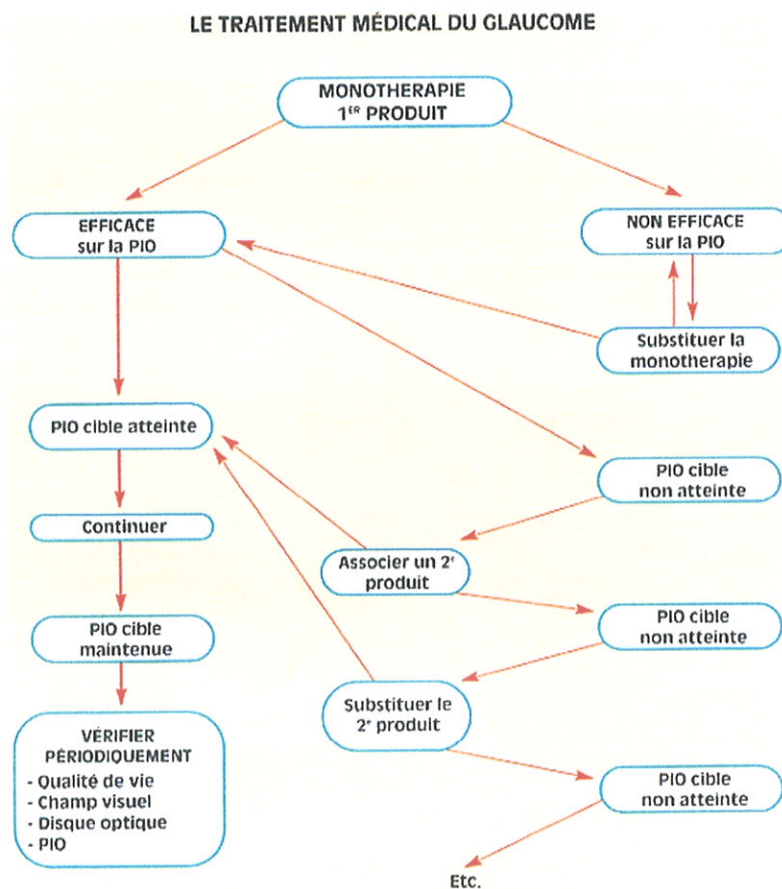


Figure 15 : Traitement médical du glaucome.

En cas d'échec, une trabéculoplastie laser est envisageable même si son utilisation a été revue à la baisse à cause de son efficacité souvent transitoire, de l'ordre de quelques années.

Enfin, le traitement chirurgical est encore souvent le dernier recours en raison des risques de complications parfois graves. Néanmoins, ce schéma classique n'est pas intangible. Ainsi, la raréfaction des complications obtenues avec les dernières techniques chirurgicales (sclérectomie profonde non perforante) fait parfois proposer une chirurgie d'emblée, ou du moins très rapidement, si une évolution difficile est prévisible ou si l'on détecte une mauvaise observance ou une mauvaise efficacité d'un traitement médical. En effet, il faut dans ce cas éviter l'acharnement thérapeutique et se garder des accumulations médicamenteuses finalement de moins en moins efficaces et de plus en plus toxiques (surtout par les **conservateurs** des collyres) car opérer, dans ces conditions, des yeux dont la surface oculaire est très altérée et le tissu sous-conjonctival infiltré de manière chronique par des cellules inflammatoires grève lourdement les chances de succès de l'intervention (77).

4.3.2 - Hiérarchisation du traitement médical (34, 78)

Les avis des spécialistes sont actuellement partagés sur l'opportunité ou non de considérer encore **les bêtabloquants comme le traitement de première intention** pour le traitement du glaucome chronique à angle ouvert. Certains argumentent que les bêtabloquants doivent rester la classe de première ligne en raison de leur grande efficacité, de leur profil d'effets indésirables maintenant bien cerné et de leur moindre coût.

D'autres voient dans les nouveaux agents antiglaucomateux (brimonidine, IAC et surtout dérivés de prostaglandines) des traitements autant voire plus efficaces en terme de baisse pressionnelle, sans échappement thérapeutique et avec un profil d'effets indésirables systémiques beaucoup plus sûr (78). Il n'existe donc pas encore de consensus.

Néanmoins, en pratique en France, il semble que les collyres bêtabloquants en monothérapie constituent toujours le traitement médicamenteux de première ligne du glaucome chronique à angle ouvert sous réserve du respect de leurs contre-indications dues au risque d'effets indésirables respiratoires et cardiaques. Parmi eux, le timolol est considéré comme la référence car c'est le mieux étudié et le plus anciennement commercialisé en France mais tous les collyres bêtabloquants ont une balance bénéfice/risque voisine. Enfin, cette classe thérapeutique présente les avantages d'avoir de nombreuses spécialités en unidoses et d'être la seule à être commercialisée sous des formes multidoses avec un procédé

évitant l'administration d'un conservateur (systèmes Abak : CARTEABAK*, TIMABAK* et Comod : TIMOCOMOD*).

Pour les cas où les collyres bêtabloquants sont mal tolérés, contre-indiqués ou ont un effet insuffisant, on dispose de plusieurs autres collyres de deuxième intention. Il n'existe pas de collyre de seconde ligne de référence. Le profil d'effets indésirables de ces collyres est un critère de choix, tout comme l'efficacité hypotensive, la fréquence d'utilisation et le coût.

| | β^- | α_2 -agonistes | PG | IAC |
|----------------------------------|-----------|-----------------------|---------|---------|
| Efficacité (↓ de PIO) | +++ | ++ à +++ | ++++ | + à ++ |
| | 20-25 % | 20-25 % | 25-30 % | 15-20 % |
| Coût | + | +++ | +++ | ++ |
| Fréquence d'instillations | 1 à 2/j | 2 à 3/j | 1/j | 2 à 3/j |
| Formes non conservées | oui | non | non | non |
| Effets II locaux : | | | | |
| - allergies locales | + /- | ++ | +/- | +/- |
| - hyperhémie conjonctivale | +/- | + à ++ | + à +++ | +/- |
| - assombrissement de l'iris | - | - | 0 à +++ | - |
| Effets II systémiques : | | | | |
| - bradycardie/hypotension | +++ | - | - | - |
| - bronchoconstriction | +++ | - | - | - |
| - somnolence, fatigue | + | + à +++ | - | +/- |
| - sécheresse buccale | - | + à +++ | - | - |

Tableau 6 : Avantages et inconvénients respectifs de 4 familles d'antiglaucomateux.

On a donc le choix entre plusieurs produits.

- **La brimonidine** (ALPHAGAN*), agoniste α_2 adrénergique, instillé 2 fois par jour ;
l'apraclonidine (IOPIDINE* 0,5 %) est uniquement indiquée, selon le résumé des caractéristiques du produit, en association dans l'attente d'un traitement laser ou chirurgical.
La dipivéphrine (PROPINE*), n'étant qu'un sympathomimétique non sélectif, est supplantée par la brimonidine ;

- **Les inhibiteurs locaux de l'anhydrase carbonique** : le dorzolamide (TRUSOPT*) et le brinzolamide (AZOPT*), instillés 2 à 3 fois par jour. Il existe une association dorzolamide + timolol : COSOPT*, instillé 2 fois par jour. Le dorzolamide et le brinzolamide sont des dérivés sulfamidés et il convient de garder en mémoire un risque de sensibilité aux sulfamides ;

- **Les dérivés de prostaglandines** : le latanoprost (XALATAN*), le bimatoprost (LUMIGAN*) et le travoprost (TRAVATAN*). Ils sont instillés 1 fois par jour ce qui favorise une bonne observance mais présentent l'inconvénient d'assombrir l'iris s'il est de couleur non homogène. Il existe une association de latanoprost + timolol : XALACOM*. A noter que l'indication du XALATAN* au Vidal 2003 est : « *réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire* » sans restriction particulière ce qui en fait un traitement de première intention potentiel, en concurrence avec les bêtabloquants. Dans ce cas, il faut mettre en balance son léger avantage en terme d'effets sur la pression intraoculaire et sa quasi-absence d'effets indésirables systémiques relevés pour l'instant contre son désavantage en terme d'effets indésirables locaux.

Quelles que soient les modalités, en cas d'efficacité de ce traitement de deuxième ligne, une surveillance régulière de la PIO, de la tête du nerf optique et du champ visuel s'impose. En cas d'échec, une trithérapie peut être utilisée mais elle expose à de réels problèmes de tolérance et d'observance. Il s'agit des traitements de dernière ligne en raison des troubles visuels qu'ils peuvent occasionner, à base de pilocarpine seule : ISOPTO-PILOCARPINE*, PILO* 1 % et 2 %, PILOCARPINE FAURE* ou en association : pilocarpine + timolol : TIMPILO* 2 et 4, pilocarpine + cartéolol : CARPILO*.

| | Groupe pharmacologique | DCI |
|--|--|---|
| 1 ^{ère} ligne (sauf contre-indications respiratoires ou cardiovasculaires) | <i>Bêtabloquants</i> | Timolol : +++ Béfunolol Bétaxolol Cartéolol Lévobunolol Métipranolol |
| 2 ^{ème} ligne | <i>Agonistes α_2 adrénergiques</i> | Brimonidine |
| | <i>IAC</i> | Brinzolamide Dorzolamide |
| | <i>Dérivés de prostaglandines</i> | Latanoprost Bimatoprost Travoprost |
| 3 ^{ème} ligne | <i>Sympathomimétiques</i> | Dipivéphrine |
| | <i>Agonistes α_2 adrénergiques</i> | Apraclonidine |
| | <i>Parasympathomimétiques</i> | Pilocarpine |

Tableau 7 : Hiérarchisation de prescription des classes d'antiglaucomeux.

4.4 - Approche économique

Le glaucome chronique à angle ouvert est un **problème majeur de santé publique** qui nécessite un traitement à vie et entraîne donc des **conséquences économiques importantes**. C'est pourquoi les ophtalmologistes sont très attentifs au rapport coût/efficacité des thérapeutiques proposées : le terme de coût s'entendant pour le patient (effets indésirables, impact sur la vie quotidienne) mais aussi pour la société (poids économique).

Une enquête américaine récente (79) publiée dans l'« American Journal of Ophthalmology » a évalué le prix journalier d'un traitement antiglaucomeux pour chaque spécialité des principales classes d'antiglaucomeux commercialisées aux Etats-Unis. Ce coût quotidien a été calculé pour chaque conditionnement multidose en divisant le prix grossiste moyen (Average Wholesale Price) par le nombre réel de gouttes contenues dans le flacon, déterminé expérimentalement et non lu sur le conditionnement, et en le multipliant par le nombre de gouttes préconisé par jour.

Les prix des produits les plus anciens à base de pilocarpine s'échelonnent de 0,27 à 0,36 \$ par jour. PROPINE* est évalué à 0,61 \$ par jour.

Le coût des spécialités à base de timolol (princeps et génériques) et de métipranolol varie de 0,38 à 0,51 \$ par jour. Les spécialités à base de bétaxolol, cartéolol et lévobunolol sont plus chers, de 0,88 à 1,11 \$ par jour.

Les coûts des IAC instillés à la posologie de 2 ou 3 fois par jour avoisinent respectivement 0,88 \$ par jour et 1,33 \$ par jour pour AZOPT* et 0,70 \$ par jour et 1,04 \$ par jour pour TRUSOPT*. L'association timolol + dorzolamide : COSOPT* à 1,05 \$, par jour s'avère plus économique que 2 flacons séparés.

Le coût des analogues de prostaglandines, en flacon de 2,5 mL, est de 0,95 \$ par jour pour LUMIGAN*, 1,01 \$ par jour pour TRAVATAN* et 1,25 \$ par jour pour XALATAN*.

Enfin, la brimonidine : ALPHAGAN* s'avère être **le traitement le plus cher** à 1,29 \$ par jour.

Ainsi, cette analyse du coût quotidien direct des diverses spécialités antiglaucomateuses peut constituer un énième critère dans le choix d'une stratégie thérapeutique. S'il apparaît que les nouvelles classes sont plus chères, il faut néanmoins ne pas perdre de vue qu'elles sont souvent plus efficaces en terme de réduction pressionnelle, mieux tolérées et de plus faible posologie. Ceci peut favoriser une meilleure observance et une meilleure évolution du glaucome, ce qui aura un impact certain sur les coûts indirects du traitement : moins d'associations médicamenteuses prescrites, moins de visites chez l'ophtalmologue pour changer un traitement mal supporté ou inefficace, moins d'interventions chirurgicales...

Réduire le coût des traitements passe aussi par le développement des génériques. En France, seule la classe des bêtabloquants et parmi ceux-ci uniquement le timolol possède des groupes génériques. Ces spécialités sont présentées dans le tableau qui suit.

ANTI GLAUCOMATEUX**TIMOLOL (Taux : 65 %)**

| | | | |
|---|---------|--------------------------------------|---------------------|
| ➡ | 3224303 | TIMOPTOL 0,10 % | collyre/3 ml |
| ↪ | 3488522 | TIMOLOL G GAM 0,10 % | collyre/3 ml |
| | 3404293 | TIMABAK 0,10 %* | collyre/5 ml |
| ➡ | 3224326 | TIMOPTOL 0,25 % 1 mg/0,4 ml | collyre/3 ml |
| ↪ | 3353549 | NYOLOL 0,25 % 1 mg/0,4 ml Gé | collyre/3 ml |
| | 3353526 | DIGAOL 0,25 % 1 mg/0,4 ml Gé | collyre/3 ml |
| | 3328416 | GAOPTOL 0,25 % 1 mg/0,4 ml Gé | collyre/3 ml |
| | 3537976 | TIMOLOL BAYER 0,25 % 1 mg/0,4 ml | collyre/3 ml |
| | 3611715 | TIMOLOL TEVA 0,25 % 1 mg/0,4 ml | collyre/3 ml |
| | 3488545 | TIMOLOL G GAM 0,25 % 1 mg/0,4 ml | collyre/3 ml |
| ↪ | 3412766 | TIMOLOL ALCON 0,25 % 1 mg/0,4 ml | collyre/5 ml |
| | 3546981 | TIMOCOMOD 0,25 % 1 mg/0,4 ml* | collyre/5 ml |
| | 3404301 | TIMABAK 0,25 % 1 mg/0,4 ml* | collyre/5 ml |
| <i>Les présentations en 5 ml permettent un traitement de un mois.</i> | | | |
| ➡ | 3354632 | OPHTIM 0,25 % 1 mg/0,4 ml* | collyre/60 unidoses |
| ↪ | 3417166 | DIGAOL 0,25 % 1 mg/0,4 ml* | collyre/60 unidoses |
| ↪ | 3409327 | GAOPTOL 0,25 % 1 mg/0,4 ml* | collyre/60 unidoses |
| ➡ | 3224295 | TIMOPTOL 0,50 % 2 mg/0,4 ml | collyre/3 ml |
| ↪ | 3353532 | NYOLOL 0,50 % 2 mg/0,4 ml Gé | collyre/3 ml |
| | 3488539 | TIMOLOL G GAM 0,50 % 2 mg/0,4 ml | collyre/3 ml |
| | 3353503 | DIGAOL 0,50 % 2 mg/0,4 ml Gé | collyre/3 ml |
| | 3328422 | GAOPTOL 0,50 % 2 mg/0,4 ml Gé | collyre/3 ml |
| | 3538007 | TIMOLOL BAYER 0,50 % 2 mg/0,4 ml | collyre/3 ml |
| | 3611721 | TIMOLOL TEVA 0,50 % 2 mg/0,4 ml | collyre/3 ml |
| ↪ | 3412737 | TIMOLOL ALCON 0,50 % 2 mg/0,4 ml | collyre/5 ml |
| | 3546998 | TIMOCOMOD 0,50 % 2 mg/0,4 ml* | collyre/5 ml |
| | 3404318 | TIMABAK 0,50 % 2 mg/0,4 ml* | collyre/5 ml |
| <i>Les présentations en 5 ml permettent un traitement de un mois.</i> | | | |
| ➡ | 3354649 | OPHTIM 0,50 % 2 mg/0,4 ml* | collyre/60 unidoses |
| ↪ | 3417143 | DIGAOL 0,50 % 2 mg/0,4 ml* | collyre/60 unidoses |
| ↪ | 3409362 | GAOPTOL 0,50 % 2 mg/0,4 ml* | collyre/60 unidoses |

*Ces présentations sont sans conservateur.

Tableau 8 : Groupes génériques des antiglaucmateux.

Enfin, diverses études sont menées pour comparer l'intérêt économique d'un traitement médical ou chirurgical d'un glaucome à angle ouvert.

En 1991, Ainsworth et Jay ont démontré qu'il n'y avait aucun bénéfice économique à réaliser une trabéculéctomie précoce au lieu d'un traitement médical classique avant 8 années post-opératoires. En 2001, Calissendorff publia une étude dans laquelle il comparait le coût d'un traitement médical et chirurgical d'un glaucome sur une période de 6 ans, de 3 ans avant l'intervention (majoritairement des trabéculéctomies) à 3 ans après. Ses résultats furent que le coût de l'intervention et de ses suivis associé au coût du traitement médical complémentaire nécessaire pour un tiers des patients opérés durant les 3 ans post-opératoires était le double du coût du traitement médical dans les 3 années pré-opératoires. Ceci révélait que d'un point de vue strictement économique, la chirurgie n'était pas bénéfique avant une période minimale de 3 ans (80).

Néanmoins, ces résultats sont à nuancer car ces études sont déjà relativement anciennes. Actuellement, l'utilisation en hausse de nouvelles classes thérapeutiques plus chères peut majorer le coût du traitement médical. A l'inverse, le déclin de la trabéculéctomie au profit de la sclérectomie profonde non perforante se traduit par un nombre en baisse de complications post-opératoires et donc par un suivi moins onéreux. Ces tendances se reflètent dans une enquête menée en France entre 1997 et 2000.

Durant ces 3 ans, le nombre de patients traités par un antiglaucomateux est passé de 410 000 à 734 000 patients par an. Cette hausse a été associée à l'introduction de 3 molécules récentes : 245 000 patients ont reçu du latanoprost (71,0 %), de la brimonidine (28,8 %) ou l'association dorzolamide + timolol (0,2 %). Dans cette même période, le taux d'interventions chirurgicales chez les patients recevant un traitement médical antiglaucomateux a diminué de 47 %, passant de 5,9 % à 3,1 %. Le nombre total d'interventions a chuté de 4,6 %, avec un effritement des trabéculéctomies au profit des chirurgies filtrantes non perforantes (81).

Face à ces changements, de nouveaux travaux devraient être menés pour faire la balance des avantages économiques à long terme entre un traitement médical par les nouvelles classes antiglaucomateuses ou un traitement chirurgical par la technique prometteuse de la sclérectomie profonde non perforante.

V

**LA PLACE DU PHARMACIEN
FACE AU GLAUCOME**

5 - LA PLACE DU PHARMACIEN FACE AU GLAUCOME

5.1 - Rôle du pharmacien dans la prévention de la maladie

5.1.1 - Prévention de la maladie dans la population générale

5.1.1.1 - Inciter au dépistage systématique

Le glaucome est une **maladie fréquente**. Dans le monde entier, le nombre de personnes atteintes de glaucome est estimé pour l'an 2000 à environ **67 millions**. Cette pathologie concerne essentiellement la population de plus de 40 ans et son incidence augmente avec l'âge. Ainsi, 1 % de la population est atteinte de glaucome à 70 ans et 2 % à 80 ans (82).

Aussi, le pharmacien d'officine doit jouer un rôle actif de prévention en aidant au dépistage de la maladie.

Lorsqu'il n'y a pas de glaucome connu dans la famille, le pharmacien conseillera un premier examen chez l'ophtalmologue aux environs de 40 ans. Par la suite, les contrôles devraient s'effectuer tous les 2 à 4 ans, jusqu'à 60 ans. Après 60 ans, une visite annuelle ou au moins tous les 2 ans est souhaitable.

Si un cas de glaucome est connu dans la famille, le pharmacien doit inciter les membres de cette famille à consulter plus tôt un ophtalmologue en raison du caractère génétique de la maladie. Les yeux devraient être examinés une première fois entre 20 et 30 ans si un glaucome est apparu chez un membre de la famille dans son jeune âge (83).

Il faut rappeler également que le glaucome se rencontre plus fréquemment dans les populations scandinaves et asiatiques pour le GFA et les populations noires pour le GCAO. En outre, la **myopie** et le **diabète** sont des facteurs qui majorent la fréquence du GCAO.

5.1.1.2 - Attitude à l'officine devant un œil rouge

Devant un patient se présentant à l'officine avec un **œil rouge**, le pharmacien doit, par quelques questions et observations précises, déterminer s'il s'agit d'une pathologie bénigne du ressort du conseil officinal ou d'une urgence ophtalmologique.

Le tableau suivant résume les éléments de réponse.

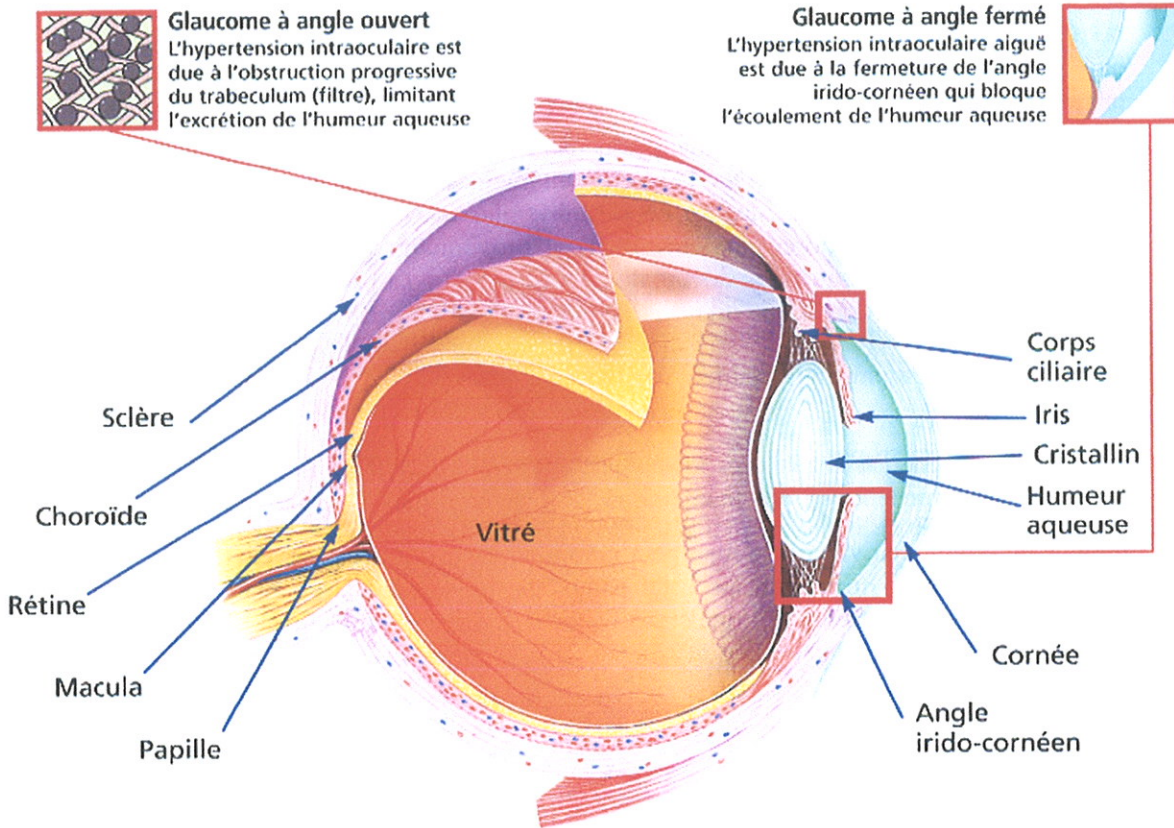
| Rougeur | Douleur | Acuité visuelle | Cornée | Pupille | Etiologie | Conduite à tenir |
|--|-----------------------------------|-----------------|-----------|---------------------------|--------------------------------|-----------------------|
| +++ tache nette | / | N | N | N | Hémorragie sous-conjonctivale | Conseil officinal |
| +++ au niveau des culs de sac conjonctivaux | + gêne | N | N | N | Conjonctivite | Conseil officinal |
| ++ | ++ sensation de corps étranger | ↘ | trouble | N ou myosis | Kératite | Urgence |
| ++ | +++ profonde | ↘↘ | brillante | myosis | Iritis | Urgence |
| ++++ | ++++ | Nulle | trouble | mydriase ou semi-mydriase | Crise de glaucome aiguë | Urgence +++ |

Tableau 9 : Critères de diagnostic face à un œil rouge.

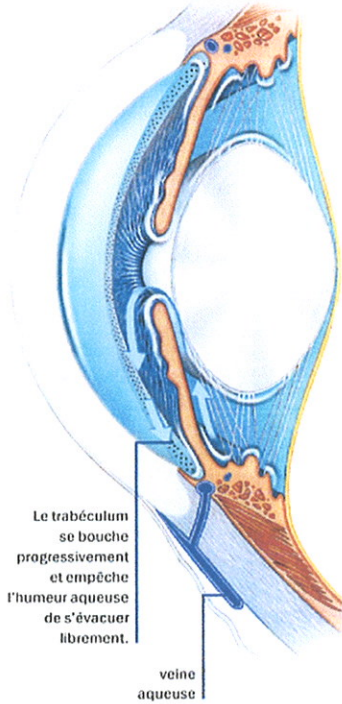
5.1.2 - Prévention de « l'accident » chez des sujets glaucomateux

5.1.2.1 - Rappel des différences fondamentales entre le GCAO et le GAFA

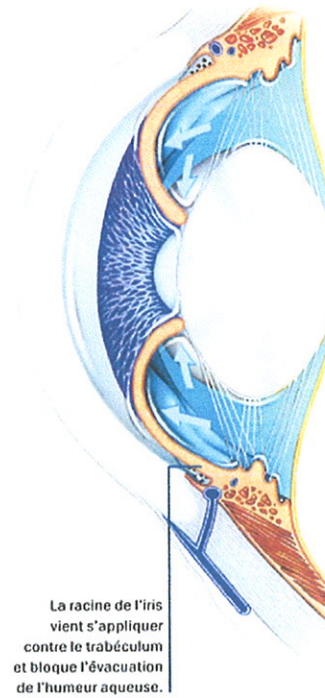
Pour pouvoir détecter les éventuelles contre-indications et interactions médicamenteuses d'une ordonnance et savoir répondre aux diverses interrogations des patients glaucomateux sur leur pathologie et leur traitement, le pharmacien d'officine doit maîtriser les caractéristiques et différences fondamentales des Glaucome Chronique à Angle Ouvert : GCAO et Glaucome Aigu par Fermeture de l'Angle :GAFA (1).



Glaucome à angle ouvert



Glaucome par fermeture de l'angle



Figures 16, 17, 18 : Différences physiopathologiques entre le GCAO et le GAFA.

| | GCAO | GAFA |
|-----------------------------|--|---|
| Caractéristiques | 800 000 glaucomateux en France maladie chronique, lente, insidieuse | 4 000 cas par an en France début brutal, urgence |
| Angle irido-cornéen | Normal (3 mm) | Petit (1,5 à 2,3 mm), hypermétropes |
| Facteurs favorisants | Antécédents familiaux Age : > 40 ans | A tout âge Facteurs déclenchants : stress, émotion, semi-obscurité, médicament mydriatique |
| PIO | Le plus souvent, > 21 mm Hg | De 60 à 80 mm Hg en une heure |
| Mécanisme | Obstruction progressive du trabeculum (dépôts de protéines, pigments d'iris). L'humeur aqueuse s'élimine mal et la PIO augmente lentement. | Fermeture de l'angle irido-cornéen par accolement de l'iris contre la cornée sous l'effet d'un facteur déclenchant (semi-mydriase). La PIO augmente très rapidement et fortement. |
| Signes cliniques | Aucun Il faut une altération de la rétine à 75 % pour avoir une vision altérée. | Œil rouge, très douloureux et dur, Cornée trouble, pupille en semi-mydriase, chute importante d'acuité visuelle, photophobie |
| Evolution | Sans traitement, cécité en 15-20 ans | Sans traitement, cécité en 6 heures |
| Traitement | Chronique Collyres, laser ou chirurgie | Urgence Perfusion de DIAMOX* ou mannitol en IV, myotique en local, Iridectomie au laser ou chirurgicale |

Tableau 10 : Synthèse des différences fondamentales entre le GCAO et le GAFA.

5.1.2.2 - Détection des contre-indications médicamenteuses (84, 85)

Affirmer qu'un médicament est contre-indiqué en cas de glaucome, sans précision supplémentaire, ne veut rien dire !

En effet, le glaucome à angle ouvert et le glaucome à angle fermé ont un mécanisme d'action très différent l'un de l'autre et de ce fait, des contre-indications médicamenteuses fort distinctes. Si ces dernières sont quasiment nulles en cas de GCAO, elles sont en revanche très nombreuses dans le cas du GFA. Ainsi, les opérations de validation des

spécialités mises sur le marché avant 1976 ont permis d'obtenir l'emploi systématique, pour les spécialités concernées, du terme « *risque de glaucome par fermeture de l'angle* » dans les chapitres contre-indications ou précautions d'emploi des monographies en remplacement du terme « glaucome ». Ceci a permis de traiter des glaucomeux à angle ouvert avec ces médicaments que certains prescripteurs n'osaient pas utiliser du fait de l'ambiguïté du libellé antérieur au chapitre contre-indications.

5.1.2.2.1 - Médicaments contre-indiqués en cas de risque de glaucome par fermeture de l'angle

Ce sont tous les **produits responsables d'une mydriase**. La majorité d'entre eux ont un effet parasympholytique (mydriase passive par relâchement du sphincter irien), sympathomimétique (mydriase active par stimulation du dilatateur pupillaire) ou les deux.

L'effet parasympholytique peut être médié par des anticholinergiques à effets périphériques (**solanacées : belladone, datura, jusquiame et alcaloïdes naturels extraits : atropine, scopolamine** ou de synthèse), des anticholinergiques à effets centraux ou des principes actifs ayant accessoirement des propriétés anticholinergiques.

L'effet sympathomimétique peut être médié par des sympathomimétiques α , des sympathomimétiques mixtes α et β ou des sympathomimétiques indirects. Il est à noter que du fait de l'absence de récepteurs β sur le dilatateur irien innervé par le système sympathique, seuls les sympathomimétiques à propriétés α stimulantes sont potentiellement dangereux en cas de risque de GFA.

Nous exposerons les différents produits par famille puis classe de médicaments, l'élaboration d'une classification par phénomène d'action identique des médicaments nous étant apparue plus confuse. Cette liste ne peut être totalement exhaustive.

➤ **Médicaments utilisés en ophtalmologie :**

- **Tous les collyres mydriatiques** sont susceptibles d'induire un GFA :
- les collyres à effet parasympholytique sont utilisés pour obtenir la dilatation de la pupille, en particulier pour l'examen du fond d'œil ;
 - Atropine : ATROPINE FAURE*, ATROPINE sulfate MARTINET*
 - Homatropine : HOMATROPINE FAURE*
 - Tropicamide : TROPICAMIDE FAURE*, MYDRIATICUM*, dans MYDRIASERT*
 - Cyclopentolate : SKIACOL*

- Hyoscyamine : SULFATE DE DUBOISINE*

- les collyres à effet sympathomimétique α :

- Phényléphrine (=Néosynéphrine) : NEOSYNEPHRINE CHIBRET* ou FAURE*

• D'autres collyres, fréquemment utilisés pour leur **action vasoconstrictrice** dans les irritations conjonctivales renferment des sympathomimétiques α_1 stimulants ou des sympathomimétiques mixtes associés à des antiseptiques et/ou des astringents ;

- Phényléphrine : BOROCLARINE*, STILLA*, VISIODOSE*, VITA 3*
- Naphazoline : LAITER BLEU*
- Tétrazoline : CONSTRILIA*
- Synéphrine : ANTALYRE*, SEDACOLLYRE*, DACRYNE*, POSINE*, DACRYOSEPTIL*, DACRYOBORALINE*

• Les collyres **anticholinestérasiques** sont des myotiques forts. Ils s'opposent théoriquement au blocage pupillaire. Or, dans certaines circonstances, ils possèdent une action paradoxale car ils peuvent provoquer voire aggraver un blocage pupillaire en raison d'un contact très étroit entre l'iris et le cristallin. Le seul collyre de cette classe encore commercialisé en France est à base d'écothiopate iodure : PHOSPHOLINE IODIDE*.

➤ Médicaments antalgiques et antispasmodiques :

- Antalgique central injectable : Nefopam : ACUPAN*
- **Antispasmodiques anticholinergiques :**
 - Atropine : ATROPINE LA VOISIER*
 - Scopolamine : SCOBUREN*
- **Antispasmodiques mixtes (anticholinergiques et musculotropes) :**
 - Dihexyvérine : SPASMODEX*
 - Tiémonium : VISCERALGINE*
- Associations d'antispasmodiques et d'antalgiques :
 - Belladone : GELUMALINE*, SUPPOMALINE*
 - Tiémonium : VISCERALGINE FORTE*

➤ Médicaments utilisés en neurologie :

- Antiépileptiques : Carbazépine : TEGRETOL* (simple Précaution d'Emploi)

- Antimigraineux :
 - Pizotifène : **SANMIGRAN*** (dérivé tricyclique)
 - Cyclizine : dans **MIGWELL*** (avec prudence)

- Antiparkinsoniens :
 - **Tous les antiparkinsoniens anticholinergiques** : Bipéridène (AKINETON LP*), Trihexyphénidyle (ARTANE*, PARKINANE LP*), Tropatépine (LEPTICUR*), scopolamine (GENOSCOPOLAMINE*) ;
 - **Les antiparkinsoniens dopaminergiques à base de lévodopa** (MODOPAR*, SINEMET*) sont contre-indiqués en cas de glaucome à angle fermé car ils possèdent à fortes doses des propriétés sympathomimétiques.

➤ **Médicaments utilisés en psychiatrie :**

- Antidépresseurs :
 - **Tous les antidépresseurs tricycliques** (ou imipraminiques) sont contre-indiqués en raison de leur propriété anticholinergique : Imipramine (TOFRANIL*), Trimipramine (SURMONTIL*), Clomipramine (ANAFRANIL*), Désipramine (PERTOFRAN*), Opipramol (INSIDON*), Amitriptyline (LAROXYL*, ELAVIL*), Doxépine (QUITAXON*), Dosulépine (PROTHIADEN*), Amoxapine (DEFANYL*)...
 - La maprotiline : **LUDIOMIL*** est un antidépresseur tétracyclique mais comparable aux imipraminiques sédatifs de type amitriptyline, contre-indiqué en cas de risque de glaucome par fermeture de l'angle du fait de sa composante anticholinergique.

- Neuroleptiques : **Certaines classes de neuroleptiques** sont contre-indiquées dans le glaucome à angle fermé du fait de leur propriété anticholinergique marquée :
 - Phénothiazines : Chlorpromazine (LARGACTIL*), Lévomépromazine (NOZINAN*), Cyamémazine (TERCIAN*), Thioridazine (MELLERIL*), Propériciazine (NEULEPTIL*), Fluphénazine (MAJEPTIL*), Pipothiazine (PIPORTIL*)...
 - Thioxanthènes : Flupentixol (FLUANXOL*), Zuclopentixol (CLOPIXOL*)
 - Dibenzodiazépines : Clozapine (LEPONEX*), Olanzapine (ZYPREXA*)

- Hypnotiques : **Les hypnotiques de type phénothiazine** sont contre-indiqués en raison de leur propriété anticholinergique : Doxylamine (DONORMYL*), Niaprazine (NOPRON*), Alimémazine (THERALENE*), Acéprométazine (dans MEPRONIZINE*, NOCTRAN*).

- Psychostimulant : le méthylphénidate (**RITALINE***) est un dérivé amphétaminique indiqué dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de plus de 6 ans et la narcolepsie. Il agit en augmentant la concentration en monoamines (dopamine et noradrénaline) dans la fente synaptique. Il est contre-indiqué en cas de glaucome à angle fermé.

➤ **Médicaments utilisés en gastro-entérologie :**

- Anti-d'arrhéiques : ceux contenant de l'atropine : **DIARSED***
- Anti-émétisants : métopimazine (**VOGALENE***)
- **Tous les antinaupathiques :**
 - Scopolamine : SCOPODERM TTS*
 - Antihistaminiques H₁, faiblement anticholinergiques : Dimenhydrinate (DRAMAMINE*, MERCALM*), Diphénhydramine (NAUTAMINE*), Méclozine (AGYRAX*).
- **Antispasmodiques digestifs anticholinergiques :**
 - Dihexyvérine : SPASMODEX*
 - Clidinium bromure : dans LIBRAX*
 - Buzépidé métiiodure : dans VESADOL*

➤ **Médicaments utilisés en allergologie :**

- **Tous les antihistaminiques H₁** sont contre-indiqués sauf les plus récents qui ne possèdent pas de propriétés anticholinergiques : Cétirizine (ZYRTEC*, VIRLIX*), Lévocétirizine (XYZALL*), Loratadine (CLARITYNE*), Desloratadine (AERIUS*).

➤ **Médicaments utilisés en cardiologie :**

- Antiarythmiques :
 - **Atropine injectable**
 - **Disopyramide (ISORYTHM*, RYTHMODAN*)**

- Anti-ischémiques : Cétédil (**STRATENE***) est un vasodilatateur artériolaire musculotrope ayant un effet atropinique important, utilisé dans l'artérite des membres inférieurs ou le syndrome de Raynaud.

- **Hypotension orthostatique :**

- Théodrénaline : PRAXINOR*
- Midodrine : GUTRON*

➤ **Médicaments utilisés en ORL :**

- **Décongestionnants :**

- **par voie nasale :** Ce sont les solutions nasales contenant toutes (sauf BIOCIDAN*) des vasoconstricteurs α_1 stimulants qui constituent un risque de GFA. Ces vasoconstricteurs sont seuls (RHINAMIDE*, ATURGYL*) ou associés à un antiseptique (RHINOFLUIMUCIL*), un antibiotique (SOFRAMYCINE NAPHAZOLINE*), un anesthésique local (FRAZOLINE*) ou un corticoïde (DERINOX*, DETURGYLONE*). BIOCIDAN* solution nasale contient, lui, un antihistaminique qui le contre-indique également en cas de GFA.
- **Par voie orale :** Ce sont les décongestionnants à base de vasoconstricteurs sympathomimétiques (Pseudoéphédrine dans NEOCITRAN*, VICKS Rhume*...) ou d'antihistaminiques (FERVEX*, POLARAMINE*, QUITADRILL*, RHINOFEBRAL*, RUMICINE*...).

- Antivertigineux : Méclozine : **AGYRAX***

➤ **Médicaments utilisés en pneumologie :**

- **Antitussifs contenant :**

- des **antihistaminiques** : THERALENE*, TOPLEXIL*, NETUX*, TUSSISEDAL*...
- des **anticholinergiques** : teinture de jusquiame (BRONCORINOL* toux sèche), Pentoxyvérine (PECTOSAN* toux sèche, TOCLASE* toux sèche).

- Les produits anticholinergiques antiasthmatiques en solution ou en suspension pour inhalation : Ipratropium (ATROVENT*, dans BRONCHODUAL*, COMBIVENT*),

Oxitropium (TERSIGAT*) font l'objet d'une simple précaution d'emploi en raison de la structure ammonium quaternaire de ces molécules qui limite leur passage oculaire. Toutefois, une projection accidentelle oculaire de ces médicaments provoque une mydriase d'où l'incitation à se protéger par le port de lunettes lors de l'utilisation de ces spécialités par un patient à risque de GFA.

➤ **Médicaments utilisés en nutrition :**

- **Anorexigènes** d'action centrale : la sibutramine : SIBUTRAL* est un psychotrope structurellement proche des amphétamines mais ayant un mode d'action différent (inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline).

- **Orexigènes** : Ces molécules sont des antagonistes de la sérotonine et de l'histamine utilisés pour leurs propriétés orexigènes, ayant également des effets anticholinergiques et sédatifs :

- Cyproheptadine : PERIACTINE*
- Doxylamine : MEREPRINE*

➤ **Médicaments divers :**

- **Médicaments de la vessie instable** : Ce sont des antispasmodiques anticholinergiques :

- Oxybutynine : DRIPTANE*, DITROPAN*
- Chlorure de tropium : CERIS*
- Toltérodine : DETRUSITOL*
- Flavoxate : URISPAS* (antispasmodique musculotrope, sans effet anticholinergique à dose thérapeutique).

- **Antigoutteux** : COLCHIMAX* est une association de colchicine (antigoutteux), de tiémonium (antispasmodique mixte) et de poudre d'opium destinés à limiter l'apparition de phénomènes diarrhéiques provoqués par la colchicine. C'est la propriété atropinique du tiémonium qui contre-indique cette spécialité chez le patient présentant un risque de GAFA.

Les médicaments contre-indiqués en cas de risque de glaucome par fermeture de l'angle sont donc **extrêmement nombreux** et couvrent un large éventail de classes thérapeutiques. La difficulté principale dans l'interprétation des données est l'établissement d'une réelle échelle de risque.

Les collyres semblent être les plus dangereux du fait de leur utilisation sur le site même du déclenchement de la crise ainsi que, dans une moindre mesure, les médicaments utilisés dans la région de l'œil (produits rhinologiques). Rappelons que le risque majeur n'est pas tant l'obtention d'une dilatation complète de la pupille mais **la semi-mydriase**. C'est pourquoi la crise de GFA ne s'observe pas immédiatement après instillation des gouttes mais quelques heures après, au moment de la décroissance de l'effet mydriatique en dehors du cabinet du médecin. Ce problème est particulièrement préoccupant pour les ophtalmologues lors de la réalisation de la dilatation pour fond d'œil.

Le traitement prophylactique de la crise de GFA consiste à réaliser une iridectomie, au laser le plus souvent, permettant ainsi un passage de l'humeur aqueuse au travers de l'iris en supplément du passage pupillaire. Après iridectomie prophylactique pratiquée aux deux yeux, il ne peut plus se produire de crise de GFA et il n'existe plus de contre-indications médicamenteuses.

5.1.2.2 - Hypertonies iatrogéniques (4,33)

Il n'y a pas de contre-indication médicamenteuse en cas de glaucome chronique à angle ouvert. Néanmoins, il peut apparaître, dans certains cas, des hypertonies iatrogéniques. Elles sont provoquées par des **corticostéroïdes** et ne surviennent que chez des sujets génétiquement prédisposés. Ces hypertonies sont aussi fonction du corticostéroïde, de son pouvoir anti-inflammatoire, de sa concentration et de sa voie d'administration.

Les plus glaucomatogènes sont ceux dont l'activité anti-inflammatoire est la plus importante. C'est le cas de :

- La dexaméthasone :
 - par voie générale : DECADRON*, DECTANCYL*, DEXAGRANE*...
 - par voie oculaire : MAXIDEX*, FRAKIDEX*, MAXIDROL*, STERDEX*, TOBRADEX*...
- La bétaméthasone :
 - par voie générale : BETNESOL*, CELESTENE*...
 - par voie oculaire : GENTASONE*...
- La triamcinolone : CIDERMEX*...
- La prednisolone : SOLUCORT OPHTA*...

Les moins glaucomatogènes ont, en revanche, une faible activité anti-inflammatoire comme la fluorométholone : FLUCON*.

Le risque de glaucome augmente avec la concentration du corticoïde utilisé. Sa voie d'administration joue un rôle essentiel. En effet, les formes collyre ou pommade ophtalmique ont une action glaucomatogène rapide et marquée alors que la voie générale n'est en cause que lors de traitements prolongés à forte dose.

Devant le nombre très important de contre-indications médicamenteuses existant pour les patients à risque de glaucome par fermeture de l'angle, le pharmacien d'officine se doit d'être particulièrement vigilant lors de la validation pharmacologique des ordonnances prescrites à ces patients. Il incitera également ces patients à toujours signaler à leur médecin généraliste ou spécialiste qu'ils sont suivis pour un glaucome et à **éviter l'automédication**, source potentielle d'accident.

5.2 - Rôle du pharmacien dans l'initiation et le suivi du traitement

5.2.1 - Conseils pratiques d'utilisation des collyres (86)

5.2.1.1 - Comment instiller le collyre ?

Le pharmacien doit indiquer à son patient le protocole à suivre pour une bonne instillation du collyre :

- se laver soigneusement les mains avant de procéder à l'instillation ;
- éviter le contact de l'embout avec l'œil ou les paupières. Une solution ophtalmique incorrectement manipulée peut être contaminée par des bactéries communes, connues pour entraîner des infections oculaires. L'usage de solutions contaminées peut provoquer des lésions importantes graves et une baisse de vision ;
- incliner la tête vers l'arrière, tirer légèrement la paupière inférieure vers le bas et porter le regard vers le haut pour pouvoir instiller la goutte dans le cul de sac conjonctival inférieur (espace entre la paupière et l'œil) ;
- après instillation, fermer les paupières et exercer une pression délicate à l'aide d'un doigt sur les points lacrymaux pendant au moins une minute. Ceci permet de diminuer très largement le passage systémique de principe actif au niveau des fosses nasales, après passage dans les voies lacrymales d'excrétion et donc de réduire les effets secondaires systémiques ;
- refermer le flacon de collyre sans trop manipuler le bouchon pour ne pas le contaminer ou jeter l'unidose pour éviter un usage ultérieur.

En cas d'instillation de plusieurs collyres, il faut **respecter un délai de 5 à 15 minutes** entre chaque instillation pour éviter un phénomène de dilution qui entraînerait une baisse d'efficacité.

Enfin, il convient d'insister sur le respect des périodes de conservation après ouverture du flacon, de **2 à 4 semaines** pour la majorité des collyres.

5.2.1.2 - Changement de traitement

Lorsque l'on substitue un produit antiglaucomateux à un autre, il est préférable de ne pas superposer les deux traitements, surtout lorsque les produits ont la même activité (exemple : substitution d'un bêtabloquant par un autre). Il convient d'arrêter l'ancien collyre à la fin d'une journée complète de traitement et de commencer le nouveau collyre le lendemain.

S'il s'agit de médicaments ayant des modes d'action différents, il est possible de les superposer pendant une journée en veillant à initier le nouveau traitement avec la posologie la plus faible possible.

Si un collyre doit être substitué à plusieurs antiglaucomateux associés, les suppressions ne doivent concerner qu'un seul médicament à la fois.

5.2.2 - Insister sur l'observance du traitement

Le glaucome étant une maladie chronique dont l'évolution peut s'avérer très grave en cas de non traitement, le respect des prescriptions par le patient est capital. Or, le taux de patients non-observants varie, selon les études, de 27 % à 58 %.

5.2.2.1 - Facteurs influençant l'observance du traitement (87, 88)

La non-observance thérapeutique se traduit par des oublis de doses, l'arrêt pendant plusieurs jours du traitement, le non-respect des délais entre les administrations ou tout simplement par de mauvaises administrations (quantité insuffisante ou au contraire trop importante). Elle résulte de la conjugaison de différents facteurs énumérés ci-dessous.

5.2.2.1.1 - Facteurs liés à la pathologie

➤ Le glaucome à angle ouvert se distingue des autres maladies chroniques par la succession de phases cliniques différentes. A chaque stade, la perception de la maladie peut être modifiée. L'**alternance de phases d'acceptation et de rejet du statut de malade** après l'annonce du diagnostic est un facteur important pour l'observance.

- Les patients présentent le plus souvent une première phase de repli durant les deux premières années où la prise de conscience de la maladie et l'anxiété générée (44

% des patients), si elle n'est pas trop importante, sont bénéfiques pour une bonne observance.

- Au stade de la maladie asymptomatique traitée, le traitement, ses effets secondaires et les contraintes du suivi sont ressentis comme les seuls signes de la maladie qui est déniée et font donc diminuer l'observance.
- Après plusieurs années, l'observance redevient meilleure car les patients ressentent les signes cliniques visuels invalidants directement liés à leur maladie.

➤ Il a été démontré que **l'association de la maladie glaucomateuse à d'autres maladies chroniques (HTA, diabète)** favorise un meilleur respect des prescriptions. Ceci s'expliquerait par un rôle du traitement mieux défini par le corps médical, un style de vie du patient mieux adapté aux maladies chroniques et une plus grande facilité pour rajouter un traitement antiglaucomateux parmi d'autres traitements pris régulièrement.

5.2.2.1.2 - Facteurs liés au traitement

➤ **Le nombre de gouttes instillées chaque jour** influe nettement sur l'observance. Kass, dans une étude sur 184 patients traités par pilocarpine à 4 instillations par jour, montre que sur une période d'un mois, les patients administrent en moyenne seulement 76,4 % de la dose prescrite. En outre, les 4 gouttes sont instillées entre 6 h 30 et 19 h et sont donc mal réparties dans la journée. En additionnant les périodes de la journée non couvertes par le traitement, il conclut que 33,1 % des patients ont un équivalent d'une semaine sans traitement et 13 % un équivalent de 15 jours, ce qui reflète un mauvais respect de la prescription même si les doses sont administrées (87). Granstrom a démontré que si la posologie est d'une goutte 2 fois par jour, les patients respectent mieux la prescription. Ils mettent en moyenne 82,7 % de la dose prescrite et seuls 26,4 % des patients ont un équivalent d'une semaine ou plus sans traitement ce qui montre l'intérêt de limiter le nombre d'instillations par jour (87).

➤ Curieusement en revanche, selon les études effectuées, l'observance du traitement serait meilleure chez les patients ayant **plusieurs antiglaucomateux prescrits**. Ces patients requièreraient une attention et une aide particulières de la part du corps médical. La prise de médicaments étant parfaitement intégrée à leur style de vie, les erreurs et les oublis seraient moins fréquents que chez les patients ayant une seule médication (87).

➤ **Les effets secondaires** influencent l'observance du traitement. Les patients décrivant le traitement comme très déplaisant respectent très mal les prescriptions. Les patients suspendent le traitement à cause des effets secondaires : 64 % des patients répertoriés comme ne suivant pas les prescriptions le sont à cause des effets indésirables (87). Le médecin ne doit alors pas hésiter à changer de molécule.

5.2.2.1.3 - Facteurs liés au patient

- **Le style de vie** : avec des contraintes horaires et professionnelles, il peut entraîner un mauvais respect des délais entre les instillations ;
- **Le sexe** : les hommes respectent beaucoup moins bien les prescriptions que les femmes ;
- **L'âge** : son influence est variable selon les études mais il semble qu'un âge élevé augmente l'observance ;
- **La situation familiale** : les célibataires respecteraient plus mal les prescriptions ;
- **L'état physique** : il intervient dans la capacité de mettre les gouttes tout seul. Plus de 50 % des patients ont des difficultés à mettre leurs collyres (87). Ces difficultés vont de l'impossibilité complète à s'administrer le traitement à une augmentation de la posologie par difficulté de pression sur le flacon ou à des erreurs sur le type de flacon en raison d'une mauvaise acuité visuelle, tout ceci entraînant une très mauvaise observance globale ;
- **La personnalité** :
 - l'anxiété ressentie par bon nombre de patients lors de l'annonce du diagnostic peut être bénéfique pour la prise en charge thérapeutique mais si elle est excessive, elle peut devenir péjorative et **altérer la qualité de vie des patients** (des antidépresseurs ou des anxiolytiques sont prescrits à 11 % des patients dans les semaines ou mois suivant le diagnostic et ceci sans autre cause identifiée (88)). Or, l'importance d'une bonne qualité de vie pour une bonne observance thérapeutique a été démontrée. Ainsi, le degré d'anxiété doit être évalué régulièrement ;
 - le niveau d'éducation des patients ne modifie pas l'observance mais leur niveau de connaissance sur la maladie influence la prise du traitement : 56 % des patients ne connaissant pas le caractère chronique de leur maladie ne respectent pas la prescription contre 28 % pour les patients informés (88).

5.2.2.2 - Inciter à l'observance

Ces derniers chiffres illustrent pleinement le rôle que pourra jouer le pharmacien d'officine dans **le suivi du traitement de ses clients**. Il rappellera que le glaucome primitif à

angle ouvert est une maladie chronique, avec un pronostic à long terme nécessitant un traitement à vie. Le risque majeur du GPAO est la cécité, qui peut être évitée ou au moins retardée si la maladie est diagnostiquée et traitée. L'évolution à long terme dépend donc en grande partie de l'observance des patients (88, 89):

- la mauvaise observance serait responsable de 10 % de la perte de champ visuel ;
- l'observance thérapeutique permet de retarder la cécité. Elle améliore donc la qualité de vie future des patients atteints de glaucome (on estime que 27 % des patients perdront malgré tout la vue d'un œil au bout de 20 ans de suivi).

Le rôle actif du patient sur la maladie doit consister en une bonne observance thérapeutique ; tel est le message que le pharmacien d'officine doit faire passer. Il convient d'insister notamment sur le **respect des horaires de prise**. Lorsqu'on instille un collyre dans l'œil, celui-ci n'agit que pendant un certain nombre d'heures. Certains collyres ont une durée d'action de 8 heures et seront instillés 3 fois par jour toutes les 8 heures, d'autres ont une durée d'action de 12 heures et seront instillés 2 fois par jour ou enfin une durée d'action plus longue de 24 heures nécessitant une seule instillation par jour. Des administrations de façon anarchique dans le temps conduisent à de longues périodes de la journée non couvertes par le traitement ce qui diminue considérablement l'efficacité du traitement.

Si le patient se plaint d'effets secondaires trop gênants ou d'une démotivation du fait de la lourdeur de son traitement (trop d'instillations dans la journée, trop de collyres différents...), le pharmacien saura lui indiquer les nouvelles formes de collyre qui existent et l'incitera à aborder le sujet avec son ophtalmologue :

→ **Les formes sans conservateur** permettent d'obtenir une bien meilleure tolérance locale en s'affranchissant des risques de toxicité sur la surface oculaire des conservateurs. De nombreuses spécialités sont commercialisées en unidoses non conservées (BETAGAN* 0,5 %, BETOPTIC* 0,25 %, CARTEOL*, DIGAOL*, GAOPTOL*, OPHTIM*, PILOCARPINE FAURE*). Il existe aussi des conditionnements multidoses sans conservateur avec les systèmes Abak des laboratoires Théa (CARTEABAK*, TIMABAK*) et Comod des laboratoires Ioltech (TIMOCOMOD*).

→ **Les formes à libération prolongée (LP)** ont pour intérêt de diminuer le nombre d'instillations par jour et donc de favoriser éventuellement une meilleure tolérance locale et systémique (quantité moindre de principe actif et de conservateur administrée en une journée)

mais surtout une meilleure observance du traitement. En France, seuls les collyres bêtabloquants présentent des formes LP, à la posologie d'une seule goutte le matin :

- TIMOPTOL LP* (0,25 % - 0,50 %) : le principe actif timolol est dissout dans une solution aqueuse de gomme gellane, hétéropolysaccharide qui a la propriété de former un gel clair, transparent, à des concentrations basses de polymères, en présence de cations. Cette transformation a lieu lors du contact du médicament avec l'œil (entraînant souvent une vision floue transitoire), ce qui permet de réduire le rythme d'administration quotidien ;
- NYOGEL LP* : ce gel ophtalmique de timolol 0,1 % est un collyre sous forme de gel qui, en raison de ses caractéristiques chimiques particulières, optimise l'absorption du médicament dans l'œil et diminue son absorption dans la circulation systémique ;
- CARTEOL LP* (1 % - 2 %) : ce collyre de cartéolol en solution contient comme excipient de l'acide alginique : polymère hydrosoluble qui possède des propriétés (telles la bio-adhésivité, des interactions ioniques...) permettant de diminuer la fréquence des instillations journalières à une seule instillation.

Les associations fixes de collyres antiglaucomateux (TIMPILO* 2 et 4, CARPILO*, COSOPT*, XALACOM*) permettent de réduire le nombre de médications et la fréquence des instillations.

Les nouvelles classes d'antiglaucomateux sont souvent mieux tolérées et nécessitent une posologie plus faible que les anciennes thérapeutiques (par exemple, pour les analogues de prostaglandines : pas d'effet systémique, posologie d'une goutte le soir).

5.2.3 - Questions courantes à l'officine

Le médecin n'a pas toujours le temps suffisant, lors d'une consultation, pour donner une explication exhaustive sur la pathologie et le traitement de son patient. De la même façon, lors de l'annonce du diagnostic de glaucome, le malade, sous le « choc psychologique » et en particulier l'anxiété générée, n'est pas toujours suffisamment réceptif à la somme d'informations fournies.

C'est pourquoi il est nécessaire de réévaluer au cours du temps le besoin d'informations complémentaires du sujet glaucomateux car rappelons le, 56 % des patients qui méconnaissent leur maladie ne respectent pas leur prescription.

De par sa disponibilité (proximité, gratuité, sans rendez-vous...) et sa qualité de professionnel de santé, le pharmacien d'officine sera très fréquemment sollicité par ses clients pour répondre aux diverses interrogations que susciteront la pathologie et le traitement du glaucome.

5.2.3.1 - Sur la maladie et la conduite à tenir

Concernant le contenu de l'information donnée aux patients sur la maladie, ceux-ci se plaignent en premier lieu de ne pas connaître la définition du glaucome puis d'ignorer son pronostic, son caractère chronique et son caractère héréditaire (88).

Ensuite, il est important de souligner au patient glaucomateux qu'il peut continuer à vivre normalement car ce message ne semble pas réellement perçu par bon nombre d'entre eux. En particulier, il faut bien mettre en exergue l'inutilité des modifications comportementales qui peuvent altérer la qualité de vie (88) :

➤ **Actes quotidiens :** La moitié des patients déclare accorder une attention particulière au temps de lecture et de télévision qu'ils disent avoir raccourci. Or, **lire ou regarder la télévision n'aggrave pas le glaucome.**

➤ **Alimentation :** 2 % des patients modifient leur comportement alimentaire. Or, **aucun régime alimentaire particulier n'est indiqué en cas de glaucome.** Certaines études ont montré que la **caféine** peut faire monter la PIO pendant une courte période et diminuer, chez certains patients, la perfusion sanguine. C'est pourquoi certains médecins recommandent à leurs patients de ne pas trop boire de café (83). A l'inverse, certaines vitamines (vitamines A, C, E) et certains minéraux (Zinc, Cuivre, Sélénium) sont importants pour les yeux mais nous ne savons pas encore si ces substances peuvent ralentir la progression d'un glaucome.

➤ **Activité physique :** **Aucun sport n'est contre-indiqué** en cas de glaucome. Au contraire, une activité physique régulière semble avoir un effet bénéfique sur certaines formes de glaucome (par une baisse de la PIO dans le GCAO (83)).

Néanmoins, il convient d'être prudent lors d'exercices où la tête est plus basse que le cœur durant un certain temps (exemple : positions de yoga) car cela peut entraîner une élévation de la PIO.

La natation est un excellent sport ; l'œil ne risque pas d'être « rincé » du collyre si l'on respecte un délai de 15 minutes après l'instillation. Il faut néanmoins prendre garde au risque d'infections oculaires fréquemment contractées dans les piscines. Généralement, celles-ci se résolvent rapidement et sans conséquence avec un collyre ou une pommade ophtalmique antibiotique. Mais, si l'œil a subi une trabéculéctomie récente, l'infection doit être prise beaucoup plus au sérieux car elle peut se propager le long du canal de drainage formé et causer une inflammation profonde dans l'œil. Une consultation ophtalmologique est alors indiquée dans les plus brefs délais (90).

➤ **Musique :** Jouer d'un instrument à vent comme la trompette augmente la PIO transitoirement mais de façon considérable. L'impact dépendrait du temps de pratique quotidien. Il est conseillé de demander un avis personnalisé à son ophtalmologue (90).

➤ **Conduite :** Le glaucome **ne contre-indique pas la conduite des véhicules** dans la mesure où l'acuité visuelle et le périmètre du champ visuel du sujet sont au-dessus des valeurs limites fixées par les textes réglementaires en vigueur dans chaque pays. Néanmoins, la plus grande prudence sera recommandée.

➤ **Luminosité :** Un éclairage puissant ou un soleil radieux n'aggrave pas un glaucome. De même, le port de lunettes de soleil ou de lunettes de vue n'améliore pas un glaucome.

Enfin, il faut rappeler que certaines circonstances peuvent, par contre, favoriser le déclenchement d'une crise de glaucome à angle fermé chez une personne prédisposée, par un effet mydriatique : le **stress aigu**, une **douleur intense**, l'**obscurité** (salle de cinéma, laboratoire photo, travail souterrain...), un **refroidissement météorologique brutal**.

5.2.3.2 - Sur le traitement

Le pharmacien est le **professionnel du médicament**. Il est donc le mieux placé pour répondre aux interrogations des patients sur leur traitement et apporter certains conseils lors de la dispensation des médicaments à l'officine.

➤ **Rappeler les particularités de certains médicaments :**

• Effets secondaires à garder à l'esprit :

- Bêtabloquants : effets cardiaques et pulmonaires importants, à l'origine de contre-indications majeures ;
- Analogues de prostaglandines : pigmentation de l'iris de couleur non homogène, augmentation du nombre et de la longueur des cils.

• Règles de conservation : La plupart des collyres antiglaucomateux se conservent 15 jours à un mois après ouverture, à température ambiante (<25°C) mais :

- TIMOCOMOD* se conserve 12 semaines ;
- BETAGAN*, NYOGEL LP*, TIMOPTOL*, TIMOCOMOD*, TIMPILO* 2 et 4, IOPIDINE*, IOPIDINE* 0,5 %, TRUSOPT*, COSOPT*, XALATAN*, XALACOM* se conservent à l'abri de la lumière, dans le conditionnement extérieur ;
- PILOCARPINE FAURE*, XALATAN*, XALACOM* se conservent entre +2 et +8°C (au réfrigérateur) à l'officine puis après la première ouverture du flacon, à température ambiante.

• Modalités d'emploi :

- TIMPILO* (2 et 4) se présente en flacon unique à double compartiment. L'un contient une solution concentrée de maléate de timolol et de chlorhydrate de pilocarpine ; l'autre contient une solution tampon. Avant l'utilisation, les 2 solutions sont mélangées par pression exercée sur le fond du flacon ce qui permet la reconstitution de la spécialité.

➤ En cas de grossesse, accouchement, allaitement (90, 91) :

Pour des raisons légales et éthiques évidentes, la grossesse constitue toujours un critère d'exclusion dans les essais cliniques en ophtalmologie comme ailleurs, ce qui explique le flou des mentions légales pour les produits commercialisés.

En outre, le glaucome, dans sa forme la plus fréquente, est **l'apanage du sujet âgé**. Peu de sujets jeunes présentent un glaucome et, parmi eux, une population ciblée de femmes en cours de grossesse est relativement limitée.

Le sujet est donc mal documenté mais certains principes de traitement pendant la grossesse et l'allaitement ont été établis.

• Grossesse :

Deux cas de figure peuvent se présenter.

- Dans le cas idéal, la PIO est à la limite, sans danger pour le nerf optique ; essayer alors de **ne pas traiter pendant la période d'embryogénèse** (3^{ème} à 8^{ème} semaine).
- Dans le cas le plus fréquent, le traitement est absolument nécessaire. Certaines règles sont alors à respecter :

- ne pas faire de sevrage thérapeutique ;
- ne pas innover : utiliser des médicaments de référence, pas de nouvelles molécules ;
- pas de demi-traitement (dose, durée) qui favorise les effets indésirables sans aucune efficacité ;
- limiter le passage systémique par pression sur les points lacrymaux après instillation afin d'éviter une toxicité fœtale potentielle.

Tous les antiglaucomateux sont déconseillés ou même contre-indiqués en cas de grossesse, en raison des risques encourus par le fœtus ou du manque de recul que l'on a sur le sujet avec les nouvelles classes thérapeutiques. Néanmoins, **les bêtabloquants demeurent la classe thérapeutique la mieux connue pendant la grossesse** car elle est la plus ancienne et largement utilisée pour les toxémies gravidiques. De même, la pilocarpine présente un bon profil de sécurité.

Si un traitement médical bien conduit, avec un profil de sécurité optimisé, ne suffit pas à contrôler la PIO et son retentissement sur la fonction visuelle, une alternative doit être adoptée. La réalisation d'une trabéculoplastie au laser est envisageable alors que la chirurgie pose plusieurs problèmes et serait à éviter :

- **les agents anesthésiques** traversent la barrière placentaire et bien qu'ils soient rapidement métabolisés, le risque pour le fœtus demeure inconnu. Une hypotension et une hypoperfusion placentaire doivent être évitées ;
- **les antimétoprotiques** (5-FU, mitomycine) sont tératogènes. Bien que la quantité arrivant au fœtus par absorption systémique soit infime, le recours aux antimétoprotiques est fortement déconseillé, en particulier au premier trimestre de grossesse.

- Accouchement :

Quelques rares cas de glaucome par fermeture de l'angle, survenus au cours du travail ont été publiés, sans doute liés à l'effort d'expulsion et aux produits utilisés pour l'anesthésie péridurale.

Dans le cadre du GCAO, des mesures sont à prendre au cours de la période périnatale :

- lors d'un traitement par bêtabloquants, il est souhaitable d'arrêter ces agents 2 à 3 jours avant le travail, si c'est possible, afin de réduire leurs effets sur la contraction utérine et de diminuer les complications néonatales secondaires à un bêtablocage.

La surveillance du nouveau-né sera faite, à la recherche d'une hypoglycémie, d'une hypotension ou d'une bradycardie ;

- pour les IAC, la recherche d'une acidose métabolique sera instaurée ;
- pour la brimonidine, le traitement sera arrêté avant le travail pour éviter une dépression du système nerveux central ou des troubles respiratoires du nouveau-né.

- Allaitement :

Il existe pratiquement toujours un passage dans le lait des principes actifs présents dans la circulation maternelle ; c'est pourquoi il faut diminuer les risques :

- en fermant les paupières et en comprimant les points lacrymaux après instillation ;
- en instillant les collyres immédiatement après la tétée, le pic d'absorption du principe actif (en général, 1 à 2 heures) en sera décalé ;
- en conseillant une alimentation par lait maternisé, au moins temporairement, quand il existe trop de risques (pathologies rénales ou hépatiques).

Comme dans la grossesse, les bêtabloquants et la pilocarpine sont les traitements les moins déconseillés dans l'allaitement. On craint des perturbations électrolytiques et une acidose métabolique avec les IAC, des risques cardio-vasculaires (hypertension, tachycardie) avec la dipivéphrine (PROPINE*) et un risque d'apnée, de léthargie, de dépression du système nerveux central avec les α_2 -agonistes. La prudence est de mise avec les analogues de prostaglandines en raison de l'absence de données publiées.

Quoiqu'il en soit, en cas de grossesse ou d'allaitement, la démarche de prescription du médecin est guidée par la notion du rapport bénéfice/risque. Il ne faut prescrire que si l'on estime que le bénéfice qu'en retirera la patiente est supérieur aux risques liés à la prise du médicament pour elle et son bébé.

➤ Lentilles de contact et glaucome (92, 93, 94) :

- Lentilles utilisées dans un but thérapeutique dans la pathologie glaucomateuse :

L'idée d'utiliser des lentilles souples hydrophiles comme réservoir médicamenteux a été appliqué dès 1972. Le but était d'augmenter la pénétration intraoculaire du médicament. L'effet « d'éponge » lié aux propriétés du matériau hydrophile permet une concentration importante du principe actif et surtout un relargage progressif continu. Des publications concernant l'utilisation de lentilles thérapeutiques imprégnées de pilocarpine, d'acétazolamide

ont montré une bonne efficacité de ce mode de délivrance médicamenteux qui constitue une approche et une alternative intéressantes à l'instillation répétée de collyres au cours de la journée. Cependant, l'absence de prédictibilité liée à plusieurs facteurs (hydrophilie du matériau, cinétique du relargage, poids moléculaire du principe actif, concentration optimale) fait abandonner ce mode d'utilisation thérapeutique.

D'autres lentilles thérapeutiques sont actuellement utilisées dans une indication tout à fait différente : il s'agit de lentilles souples de très grand diamètre spécialement conçues à l'attention de suite opératoire d'une chirurgie filtrante marquée par une chambre antérieure très étroite avec fuite d'humeur aqueuse. Ces lentilles de très grand diamètre (16 à 17,5 mm) sont utilisées de façon transitoire et semblent être un appoint utile, le temps que le Seidel disparaisse. Cependant, leur taille est parfois responsable d'un inconfort important et de fréquentes pertes ont été rapportées.

- Lentilles et traitement médical du glaucome :

Il existe 2 types de lentilles de contact .

Les lentilles souples hydrophiles, composées d'hydrogels, sont perméables à l'oxygène. Leur diamètre étant compris entre 12,5 et 15 mm, posées sur l'œil, elles dépassent le bord de la cornée. Elles sont classées en fonction de leur teneur en eau : les lentilles à forte hydrophilie demandent plus de larmes, mais ont une meilleure perméabilité à l'oxygène.

Les lentilles rigides peuvent être non perméables à l'oxygène, dites « dures » (actuellement en voie de disparition) ou perméables à l'oxygène, dites « flexibles ou semi-rigides ». Elles ont un diamètre de 8 à 10 mm et ne dépassent jamais la surface cornéenne. Elles sont utilisées chez les porteurs dont la lacrymation est faible, cette sécheresse relative rendant le port des lentilles souples inconfortable.

En clinique, le problème pratique est d'adapter au mieux un traitement hypotonisant chez un glaucomeux porteur de lentilles afin de minimiser les effets délétères liés aux principes actifs ou le plus souvent aux conservateurs des collyres.

Les bêtabloquants diminuent la sensibilité cornéenne et la sécrétion lacrymale ce qui peut compromettre un port de lentilles dans des conditions de sécurité satisfaisantes (diminution de l'action lavante du film lacrymal) et de bon confort chez un patient à sécrétion lacrymale limitée.

Le conservateur le plus utilisé est le **chlorure de benzalkonium**. Il est le plus cytotoxique des conservateurs, entraîne une diminution de la sécrétion lacrymale, une altération de la composante lipidique du film lacrymal et peut être inducteur de phénomènes allergiques de type I ou IV.

En raison de ses effets secondaires, il est contre-indiqué pour les solutions d'entretien des lentilles souples car du fait de l'hydrophilie de la lentille, son adsorption sera d'autant plus grande que celle-ci sera hydrophile. Par ailleurs, plus la lentille sera épaisse, plus la quantité stockée sera grande.

De même, le chlorure de benzalkonium est à éviter avec les lentilles rigides perméables à l'oxygène car il se lie avec les matériaux de ces lentilles par interaction électrostatique ou par adsorption, réalisant un véritable traitement de surface de la lentille rigide la rendant toxique pour l'épithélium cornéen.

Le chlorure de benzalkonium est pourtant un conservateur largement utilisé dans les collyres antiglaucomateux. Bien que sa concentration varie en fonction des fabricants et des molécules, **sa présence quasi constante dans les formules incite à prendre des précautions.**

En pratique, chez un patient glaucomateux porteur de lentilles de contact, il faut :

- se méfier des patients à sécrétion lacrymale limitée mis sous bêtabloquants ;
- préférer l'utilisation de collyres en unidoses ou en multidoses sans conservateur ;
- éviter l'instillation de collyres pendant le port des lentilles :
 - 1^{ère} instillation au moins 15-20 minutes avant la pose des lentilles,
 - retrait des lentilles pour les instillations suivantes et repose qu'après un délai minimal de 15 minutes,
 - instillation du soir qu'après la dépose des lentilles,
- éviter les traitements nécessitant une instillation 3 fois par jour et préférer les formes LP ou les traitements à instillation unique ;
- passer en port journalier les porteurs de lentilles en port permanent.

- Lentilles et traitement chirurgical du glaucome :

Après une chirurgie du glaucome, le port de lentilles de contact augmente les risques potentiels de complications d'une façon générale mais aussi et surtout ceux pouvant survenir notamment au niveau de la bulle de filtration.

L'indication du port de lentilles doit alors être bien précisée et l'on doit nettement séparer les indications d'ordre optique où seule une lentille permet une récupération visuelle, des indications esthétiques où le ratio bénéfice/risque doit être bien pesé et discuté avec le patient.

Après trabéculéctomie, l'existence d'une bulle de filtration associée au port d'une lentille augmente le risque infectieux. Ce risque étant plus élevé en lentilles souples, une adaptation en lentilles rigides sera donc à privilégier et ceci en première intention. Le port permanent est contre-indiqué chez ces patients.

En lentilles rigides, l'adaptation se fera plutôt avec des lentilles de petit diamètre de façon à éviter un frottement du bord de la lentille au niveau de la bulle, source de microtraumatismes répétés et dommageables pour la conjonctive. La lentille devra avoir un bon centrage : il faut absolument éviter une lentille située en position haute sous la paupière supérieure.

Si l'équipement est réalisé en lentilles souples, il ne doit pas être fait de façon trop précoce. Il faut éviter tout appui sur une bulle de filtration non stabilisée qui fait alors prendre un risque de bulle plate.

Après sclérectomie, les risques liés à un port de lentilles sont en théorie beaucoup plus faibles et n'ont pas le même pronostic que lorsqu'il existe une chirurgie perforante. Il faudra si possible épargner la zone où siège la filtration en utilisant plutôt des lentilles rigides de petit diamètre ou des lentilles souples soigneusement adaptées et qui évitent particulièrement un serrage conjonctival.

CONCLUSION

Les glaucomes représentent la 4^{ème} cause de cécité mondiale et se partagent avec le diabète la 1^{ère} cause de cécité dans les pays industrialisés.

Que ce soit pour le malade, le médecin ou le pharmacien, il est avant tout capital de savoir à quel type de glaucome on est confronté.

Le glaucome à angle fermé survient chez des sujets présentant des prédispositions anatomiques (œil hypermétrope, angle irido-cornéen étroit) et à la suite de facteurs déclenchants (mydriase physiologique ou pharmacologique). La racine de l'iris s'accroche au trabeculum provoquant la fermeture de l'angle et la non-élimination de l'humeur aqueuse suivie d'une crise aiguë hyperalgique avec une baisse très nette de l'acuité visuelle. La pression intra-oculaire mesurée au tonomètre avoisine 50 à 80 mm Hg au bout d'une heure. Il s'agit d'une urgence ophtalmologique d'abord médical visant à contrôler la crise en attendant l'acte chirurgical ou laser (iridectomie bilatérale) qui est seul curatif. On recense 4 000 cas par an en France de crises de glaucome par fermeture de l'angle.

Le glaucome chronique à angle ouvert est, lui, beaucoup plus fréquent : il concernerait environ 800 000 français, en majorité d'âge supérieur à 50 ans. Il s'agit d'une pathologie insidieuse car d'évolution lente, longtemps asymptomatique mais conduisant à une baisse d'acuité visuelle et une altération du champ visuel progressives pouvant entraîner à terme une cécité irréversible en l'absence de traitement. Il est lié à l'obstruction progressive du trabeculum qui s'oppose à l'élimination de l'humeur aqueuse.

Son traitement est avant tout médical et vise à abaisser la pression intra-oculaire, y compris dans les glaucomes à pression normale. Les collyres bêtabloquants restent le traitement de première intention mais sont de plus en plus concurrencés par des classes plus récentes, aussi efficaces et présentant moins d'effets secondaires systémiques, que sont les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, les α_2 -agonistes et les analogues de prostaglandines. En outre, le glaucome chronique à angle ouvert est, depuis quelques années, considéré non plus sous l'angle exclusif d'un simple trouble pressionnel intra-oculaire mais dans une acception plus large faisant une grande place au concept de neuropathologie optique glaucomateuse s'articulant sur les 3 théories : mécanique, ischémique et de l'excitotoxicité. Ceci ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques comme celles de la neuroprotection et à plus long terme de la thérapie génique. Enfin, le traitement par laser ou chirurgical qui n'était autrefois envisagé qu'en dernière intention pourrait être davantage proposé du fait du

développement de techniques plus sûres et moins sujettes à complications comme la sclérectomie profonde non perforante qui est une chirurgie à globe fermé.

Le glaucome étant un problème majeur de santé publique avec des répercussions profondes sur la vie quotidienne des malades et un impact économique pour la société, tous les acteurs de santé doivent être sensibilisés à cette pathologie.

Le **pharmacien d'officine** a un rôle prépondérant à jouer dans la lutte contre cette grave affection, d'autant qu'il est souvent la dernière personne compétente en matière de santé que le malade rencontrera avant la mise en route d'un traitement.

Son rôle se situe à 3 niveaux :

- Dans la **prévention**, en incitant au dépistage systématique après 40 ans ou plus tôt chez les sujets à risque, sachant que plus précocement un glaucome est découvert, mieux il est maîtrisé ;
- Dans le **suivi du traitement**, en insistant sur l'observance scrupuleuse du traitement chronique prescrit, ce qui peut être facilitée par la prescription de formes non conservées mieux tolérées (unidoses, systèmes Abak et Comod) ou nécessitant moins d'instillations quotidiennes (formes LP) et en guettant les nombreuses contre-indications médicamenteuses (médicaments induisant une mydriase active ou passive pour le glaucome à angle fermé, corticostéroïdes pour le glaucome chronique à angle ouvert) ;
- Dans le **conseil**, en veillant à la bonne utilisation des collyres par les malades et en répondant avec aptitude à toutes leurs questions sur leur pathologie et leur traitement au cours de **l'acte de dispensation**.

Cette compétence contribuera à l'image de marque du pharmacien, à l'heure où semble se développer une « crise de la pharmacie d'officine ».

ABREVIATIONS

- ADN** : acide désoxyribonucléique
- ADP** : adénosine diphosphate
- AGIS** : advanced glaucoma intervention study
- AINS** : anti-inflammatoire non stéroïdien
- AMPc** : acide adénosine monophosphorique cyclique
- ANF** : atrial natriuretic factor
- ASI** : activité sympathomimétique intrinsèque
- ATP** : adénosine triphosphate
- b-FGF** : basic fibroblast growth factor
- BHA** : barrière hémato-aqueuse
- CNTGS** : collaborative normal tension glaucoma study
- EMGT** : early manifest glaucoma trial
- 5-FU** : 5-fluorouracile
- GCAO** : glaucome chronique à angle ouvert
- GFA** : glaucome par fermeture de l'angle
- GMPc** : acide guanosine monophosphorique cyclique
- GPAO** : glaucome primitif à angle ouvert
- HTA** : hypertension artérielle
- IAC** : inhibiteur de l'anhydrase carbonique
- IMAO** : inhibiteur de la monoamine oxydase
- LP** : libération prolongée
- MMC** : mitomycine C
- NGF** : nerve growth factor
- NMDA** : N-méthyl-D-aspartate
- nNOS** : NO synthétase neuronale
- OHTS** : ocular hypertension treatment study
- PGF_{2α}-IE** : isopropyl-ester de la prostaglandine F_{2α}
- PIO** : pression intra-oculaire

LEXIQUE

Aphakie : œil sans cristallin (après opération de la cataracte).

Athalamie : absence de chambre antérieure (par fistule de l'humeur aqueuse).

Buphtalmie : augmentation de la taille du globe dans le glaucome juvénile.

Cycloplégie : paralysie du corps ciliaire.

Glaucome malin : flux aqueux détourné dans le segment postérieur et qui entraîne un déplacement antérieur du corps ciliaire et de l'ensemble cristallin-diaphragme irien, avec rétrécissement conséquent de l'angle. Cette complication survient chez les patients après chirurgie avec angle étroit. La thérapeutique médicale a recours aux mydriatiques (atropine), aux agents diminuant la sécrétion d'humeur aqueuse et aux agents osmotiques. La vitrectomie peut être nécessaire.

Gonioscopie : examen de l'angle irido-cornéen à l'aide d'un verre à gonioscopie ou d'un des miroirs du verre à trois miroirs de Goldmann.

Hypermétropie : œil trop court d'où une focalisation en arrière de la rétine. Sans correction : mauvaise vision de près. Correction par un verre convexe.

Hyphéma : saignement de la chambre antérieure.

Iridocyclite : inflammation de l'iris et du corps ciliaire.

Iridotomie : perforation de l'iris au laser pour créer un shunt entre les chambres postérieure et antérieure.

Iritis : inflammation de l'iris.

Mégalocornée : cornée de grand diamètre (13 à 15 mm) d'origine congénitale.

Membrane de Descemet : membrane séparant la surface postérieure du stroma cornéen de l'endothélium cornéen, en regard de la chambre antérieure.

Myopie : œil trop long d'où une focalisation en avant de la rétine. Sans correction : mauvaise vision de loin. Correction par un verre concave.

Pemphigoïde oculaire : rétraction progressive de la conjonctive.

Périmétrie : méthode d'examen du champ visuel à l'aide d'un index déplacé sur une surface hémisphérique (coupole) dont l'œil occupe le centre. Le sujet doit indiquer quand il voit apparaître la lumière.

Photocoagulation au laser : petites soudures microscopiques faites au laser autour de déchirures de la rétine, le plus souvent au laser Argon.

Presbytie : diminution du pouvoir d'accommodation avec l'âge nécessitant une correction optique.

Scotome : amputation du champ visuel.

Seidel (signe de) : traduction d'une fistule ou d'une perforation cornéenne par laquelle s'échappe l'humeur aqueuse, visible après instillation de fluorescéine (qui est chassée par l'humeur aqueuse).

Synéchie : adhérence.

Tonométrie : mesure de la pression intra-oculaire par un tonomètre.

Trabéculéctomie : intervention filtrante consistant à dériver l'humeur aqueuse sous la conjonctive, après ablation d'une partie du trabeculum et du canal de Schlemm.

Trabéculoplastie au laser à l'argon : technique visant à entraîner des brûlures par laser du trabeculum provoquant des rétractions qui élargissent les espaces trabéculaires et améliorent le débit à travers le trabeculum.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- CHAUVIN Laboratoires.
Soirée de formation scientifique : urgences et conseil officinal en ophtalmologie, 2000, 1-28.
- 2- GANEM S., LACHKAR Y., VO TAN P.
Ophtalmologie clinique, Ed. Arnette, 1992.
- 3- GUERZIDEN V., MORALES C., BELON J-P.
Thérapeutique pour le pharmacien : Ophtalmologie, Ed. Masson, 1999.
- 4- BECHETOILLE A.
Glaucomes, Ed. Japperenard, 1987.
- 5- PHARMACIA & UPJOHN Laboratoires.
Prostaglandines, voie uvéosclérale et glaucome, 1997, 1-33.
- 6- MOUILLON M., ROMANET J-P.
Anatomie de l'angle irido-cornéen.
Encyclopédie Médico-Chirurgicale Ophtalmologie, 21003 A⁵⁰, 4.11.04.
- 7- MOUILLON M., BRU M-M.
Anatomie de l'angle irido-cornéen.
Encyclopédie Médico-Chirurgicale Ophtalmologie, 21003 C¹⁰, 2000.
- 8- ROMANET J-P., NOEL C.
Humeur aqueuse et pression intra-oculaire.
Encyclopédie Médico-Chirurgicale Ophtalmologie, 21020 D¹⁰, 1998.
- 9- PARC C., JOHNSON D.H.
Actualités sur la physiologie de la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse : rôle des vacuoles géantes.
J Fr. Ophtalmol., 2003 ; 26, 2, 198-201.
- 10- COLLIGNON-BRACH J., LAPALUS Ph.
Médicaments et glaucome.
Pharmacologie clinique, 2^{ème} édition, Ed. Expansion scientifique française, 2041-2062.
- 11- BRIGAS F., BONICEL P., THIBAUT M., ALAUX-BOIKO V., CHOPINEAU J.
Dossier : glaucome et pharmacien.
Actualités pharmaceutiques, novembre 2000, 391, 37-49.
- 12- BRIEND B., JALLET G., COCHEREAU I.
Glaucomes.
La revue du praticien, 2001, 51, 2193-2197.
- 13- DEMAILLY Ph.
Glaucome aigu à angle fermé.
La revue du praticien, 1995, 45, 1827-1834.
- 14- DENIS Ph.
Glaucome aigu à angle fermé.
La revue du praticien, 1998, 48, 2285-2290.
- 15- LACHKAR Y.
Glaucomes primitifs par fermeture de l'angle.
Encyclopédie Médico-Chirurgicale Ophtalmologie, 21280 A¹⁰, 2000.
- 16- PEIGNE G.
Le glaucome aigu par fermeture de l'angle : en pratique.
Réflexions ophtalmologiques, décembre 2001, 50, 33-35.

17- LEFRANCOIS A.

Glaucome chronique.

La revue du praticien, 2002, 52, 1727-1734.

18- SELLEM E.

Glaucome primitif à angle ouvert.

Encyclopédie Médico-Chirurgicale Ophthalmologie, 21275 A¹⁰, 1990.

19- VILLAIN M.

Thérapie génique et glaucome : des perspectives thérapeutiques futures ?

8^{ème} *symposium Recherche & Glaucome*, Dallas, 22 octobre 2000.

20- BECHETOILLE A.

Fibres visuelles et neuropathie optique glaucomateuse.

Glaucome, facteurs vasculaires endothéliaux et neuroprotection.

Compte-rendu des publications : La Grande-Motte, 25/26 novembre 1989.

21- REKIK R.

Traitement de la neuropathie glaucomateuse par le Ramipril (TRIA TEC).

J Fr. Ophthalmol., 2002 ; 25, 4, 357-365.

22- BONNE C., MULLER A.

The glaucoma excitotoxicity theory.

Nitric oxide and endothelin in the pathogenesis of glaucoma,

Ed. Haefliger I.O. and Flammer J. Lippincott-Raven Publishers, 1998, 205-212.

23- HAEFLIGER I.O., DETTMANN E.S.

Nitric oxide and endothelin in the pathogenesis of glaucoma : an overview.

Nitric oxide and endothelin in the pathogenesis of glaucoma,

Ed. Haefliger I.O. and Flammer J. Lippincott-Raven Publishers, 1998, 22-33.

24- LACHKAR Y.

La mort du nerf optique : excitotoxicité et apoptose des cellules ganglionnaires.

Symposium : Le nerf du glaucome, 14 Septembre 1996.

25- CAPRIOLI J.

Neuroprotection : le concept qui monte en ce moment.

Ophthalmoactualités, février 1997, 15, 1-3.

26- KASHII S.

Delayed retinal neuronal death in glaucoma.

Nitric oxide and endothelin in the pathogenesis of glaucoma,

Ed. Haefliger I.O. and Flammer J. Lippincott-Raven Publishers, 1998, 221-229.

27- Site internet de l'université de médecine de Saint-Etienne.

www.univ-st-etienne.fr/facmed/finit/ophtalm7/c6glocom.htm

Cours en ligne du Pr. Ph. GAIN : glaucome chronique à angle ouvert, rubrique diagnostic.

Pages consultées le 21 juin 2003.

28- Site internet du groupe Glaucom de la société suisse d'ophtalmologie.

www.glaukompatienten.ch

Rubrique diagnostic.

Pages consultées le 21 juin 2003.

29- LACHKAR Y., BARON P.

Evaluation du glaucome chronique à angle ouvert par un score de gradation : analyse préliminaire.

J Fr. Ophthalmol., 2003 ; 26, 2, 137-141.

- 30- DUREAU P.
Le point sur le glaucome congénital.
Réflexions ophtalmologiques, novembre 2001, 49, 47-48.
- 31- DETRY-MOREL M.
Le glaucome congénital.
Bull. Soc. Belge Ophtalmol., 2001, 281, 49-58.
- 32- Site internet de l'université de médecine de Saint-Etienne.
www.univ-st-etienne.fr/facmed/finit/ophtalm7/glocsec1.htm
Cours en ligne du Pr. Ph. GAIN : glaucomes ; généralités.
Pages consultées le 21 juin 2003.
- 33- LE CALLONNEC A.
Glaucome secondaire : à propos d'un cas.
Réflexions ophtalmologiques, décembre 2002, 60, 32-33.
- 34- PRESCRIRE.
Traitement du glaucome chronique à angle ouvert.
Juin 2003, 240, 451-454.
- 35- DENIS P., SELLEM E.
Pharmacologie des médicaments antiglaucmateuses.
Encyclopédie Médico-Chirurgicale Ophtalmologie, 21280D²⁰, 1998.
36. MONTANARI P. et al.
Color doppler imaging study in patients with primary open-angle glaucoma treated with timolol 0,5 % and carteolol 2 %.
European Journal of Ophthalmology, july-september 2001, 11, 240-244.
37. KENT-SMITH B.
Beta-blockers and the vascular theory of glaucoma.
SA Ophtalmic News, march 1994.
38. KAISER H. et al.
Longterm visual field follow-up of glaucoma patients treated with beta-blockers.
Survey of ophtalmology, volume 38, supplement, may 1994.
39. OSBORNE N. et al.
Topically applied betaxolol attenuates NMDA-induced toxicity to ganglion cells and the effects of ischaemia to the retina.
Exp. Eye Res., 1999, 69, 331-342.
- 40- LAMA P.
Systemic adverse effects of beta-adrenergic blockers : an evidence-based assessment.
American Journal of Ophthalmology, november 2002, 134, 749-760.
- 41- BRON A., CHIAMBARETTA F., POULIQUEN P., RIGAL D., ROULAND J-F.
Intérêt de la substitution d'un traitement journalier de 2 instillations de timolol par une instillation quotidienne de bêtabloquant non conservé chez des patients présentant un glaucome chronique ou une hypertonie oculaire.
J Fr. Ophtalmol., 2003 ; 26, 7, 668-674.
- 42- RICHARD D.
Quel est le traitement du glaucome à angle ouvert ?
Le moniteur des pharmacies : cahier II du n° 2325 du 30 octobre 1999, 8-12.
- 43- PRESCRIRE.
Actualités médicaments : apraclonidine.
Mars 1997, 171, 168-169.

- 44- Laboratoire ALLERGAN.
ALPHAGAN : dossier destiné aux pharmaciens des établissements hospitaliers.
Octobre 1998.
- 45- *PRESCRIRE.*
Actualités médicaments : dorzolamide (TRUSOPT).
Novembre 1996, 167, 748-751.
- 46- *PRESCRIRE.*
Actualités médicaments : brinzolamide (AZOPT).
Novembre 2001, 222, 729-731.
- 47- MICHAUD J.-E., FRIREN B. and the international brinzolamide adjunctive study group.
Comparison of topical brinzolamide 1 % and dorzolamide 2 % eye drops given twice daily in addition to timolol 0,5 % in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension.
American Journal of Ophthalmology, august 2001, 132, 235-243.
- 48- DEMAILLY Ph.
Traitement actuel du glaucome primitif à angle ouvert, Ed. Masson, 1989.
- 49- Laboratoire ALLERGAN
PROPINE : dossier destiné aux pharmaciens hospitaliers.
Mis à jour le 11 juillet 2002.
- 50- BUXERAUD J.
Les médicaments dispensés à l'officine : TRAVATAN.
Actualités pharmaceutiques hors série : l'annuel du médicament, mars 2003, 36-37.
- 51- BUXERAUD J.
Les médicaments dispensés à l'officine : LUMIGAN.
Actualités pharmaceutiques hors série : l'annuel du médicament, mars 2003, 37-38.
- 52- Laboratoire ALLERGAN.
LUMIGAN : dossier destiné aux pharmaciens hospitaliers.
Juin 2002.
- 53- LINDSEY J., WEINREB R.
Effects of prostaglandins on uveoscleral outflow.
Uveoscleral outflow, Ed. Mosby-Wolfe medical communications, 1998, 41-55.
- 54- STJERNESCHANTZ J., SELEN G., OCKLIND A., RESUL B.
Effects of latanoprost and related prostaglandin analogues.
Uveoscleral outflow, Ed. Mosby-Wolfe medical communications, 1998, 57-72.
- 55- *PRESCRIRE.*
Actualités médicaments : latanoprost (XALATAN)
Juin 1998, 185, 424-427.
- 56- *OCULAR SURGERY News.*
Balancing power and control in glaucoma therapy, Europe/Asia-Pacific Edition, march 2003.
- 57- PARRISH R., PALMBERG P., SHEU W.-P.
A comparison of latanoprost, bimatoprost and travoprost in patients with elevated intraocular pressure : a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study.
American Journal of Ophthalmology, may 2003, 688-703.
- 58- *PRESCRIRE.*
Actualités médicaments : TIMPILO 2 et 4.
Mars 1993, 127, 128-130.

59- *PRESCRIRE.*

Actualités médicaments : XALACOM.

Jun 2003, 240, 407-409.

60- BAUDOIN C.

Glaucome et surface oculaire.

La librairie médicale n°21 : glaucome, quelle stratégie thérapeutique aujourd'hui ?, laboratoire Théa, 8-13.

61- PISELLA P.J.

Tolérance oculaire des collyres antiglaucomateux.

La librairie médicale n°21 : glaucome, quelle stratégie thérapeutique aujourd'hui ?, laboratoire Théa, 14-18.

62- Laboratoire THEA.

Documentation : le système Abak.

63- Laboratoire IOLTECH.

Documentation : le système Comod.

64- DETRY-MOREL M.

Place actuelle du laser dans le traitement des glaucomes.

JFr. Ophthalmol., 2002 ; 25, 8, 843-855.

65- RENARD J-P.

Actualités sur les lasers dans le glaucome à angle ouvert.

JFr. Ophthalmol., 2001 ; 24, 2, 184-190.

66- LACHKAR Y.

Indications respectives actuelles de la trabéculéctomie et de la chirurgie filtrante non perforante.

Réflexions ophtalmologiques, mai 2001, 45, 27-29.

67- BENSALD A., LACHKAR Y.

Sclérectomie profonde avec trabéculéctomie externe non perforante.

Réflexions ophtalmologiques, mars 2003, 63, 15-18.

68- BERKANI M., LACHKAR Y.

Drain collagène et chirurgie du glaucome à globe fermé.

Réflexions ophtalmologiques, mars 2003, 63, 13-14.

69- ACHACHE F., MERMOUD A.

Implant T-Flux dans la chirurgie combinée phacoémulsification et sclérectomie profonde : résultats à moyen terme.

Réflexions ophtalmologiques, avril 2003, 64, 46-47.

70- WERNER L., LEGAIS J-M.

Les implants de drainage et glaucome réfractaire.

JFr. Ophthalmol., 2000 ; 23, 6, 615-629.

71- KAUSHIK S., PANDAV S., RAM J.

Neuroprotection in glaucoma.

Journal of Postgraduate Medicine, jan-march 2003, 49, 90-95.

72- FILLACIER K.

Ischémie et glaucome : principaux axes thérapeutiques.

Visions internationales n°104, mars 2000, 12-16.

73- SCHWARTZ M.

Vaccination for glaucoma : dream or reality ?

Brain research bulletin, accepted 17 february 2003, uncorrected proof.

- 74- TRAVERSO C.
Points pratiques sur la pression cible intra-oculaire.
Glaucoma world n° 19, août 2000, 11-16.
- 75- ZEYEN T.
Target pressures in glaucoma.
Bull. Soc. Belge Ophthalmol., 274, 61-65, 1999.
- 76- BRON A.
Hypertonie oculaire et glaucome à angle ouvert : l'apport des grandes études cliniques dans la pratique quotidienne.
J Fr. Ophthalmol., 2002 ; 25, 6, 641-654.
- 77- BAUDOIN C.
Quand opérer un glaucome ?
J Fr. Ophthalmol., 2001 ; 24, 10, 1103-1109.
- 78- GOLDBERG I., ANTON A., SKUTA G.
Should beta-blockers be abandoned as initial monotherapy in chronic open angle glaucoma ? The controversy.
British Journal of ophthalmology, 2002, 86, 691-695.
- 79- FISCELLA R., GREEN A., PATUSZYNSKI D., WILENSKY J.
Medical therapy cost considerations for glaucoma.
American Journal of Ophthalmology, july 2003, 136, 18-25.
- 80- CALISSENDORFF B.
Costs of medical and surgical treatment of glaucoma.
Acta Ophthalmologica Scandinavica, juin 2001, 79, 286-288.
- 81- BAUDOIN C., ROULAND J-F., LE PEN C.
Changes in medical and surgical treatments of glaucoma between 1997 and 2000 in France.
European Journal of Ophthalmology, july 2003, Suppl. 4, S53-60.
- 82- Site internet de l'Institut du glaucome.
<http://igfhsj.free.fr/liv.htm>
Pages consultées le 15 octobre 2003.
- 83- Site internet du groupe Glaucom de la société suisse d'ophtalmologie.
www.glaukompatienten.ch
Rubrique traitements alternatifs.
Pages consultées le 15 octobre 2003.
- 84- POZZI D., GIRAUD C., CALLANQUIN M.
Médicaments et risque de glaucome par fermeture de l'angle.
J Fr Ophthalmol., 2002 ; 25, 1,91-101.
- 85- DOROSZ 2003
Glaucome et médicaments, page 1750.
- 86- LEFRANCOIS A.
Quels conseils donner au patient ?
Le moniteur des pharmacies : cahier II du n°2325 du 30 octobre 99, 13-15.
- 87- NAACKE H., BAUDOIN C.
Le patient glaucomateux et son traitement : qu'en est-il réellement ?
J Fr Ophthalmol., 1999 ; 22, 1, 99-101.
- 88- HAMELIN N., BLATRIX C., BRION F., MATHIEU C., GOEMAERE I., NORDMANN J-P.
Comment les patients réagissent-ils à la découverte d'un glaucome ?
J Fr Ophthalmol., 2002 ; 25, 8, 795-798.

89- BAUDOUIN et al.

Intérêt de la mesure de la qualité de vie et de l'observance thérapeutique chez les patients atteints de glaucome chronique à angle ouvert.

J Fr Ophthalmol., 2000 ; 23, 10, 1057-1064.

90- Site internet de l'International Glaucoma Association.

www.iga.org.uk.

Pages consultées le 15 octobre 2003.

91- Site internet cocnet.

www.cocnet.org/med/focaliop.html.

Pages consultées le 15 octobre 2003.

92- BERTHELEMY S.

Dossier : les lentilles de contact.

Actualités pharmaceutiques, septembre 2003, 422, 13-22.

93- MALET F., LUREAU M-A, PEYRE C.

Glaucome et lentilles de contact.

8^{ème} *symposium Recherche & Glaucome*, Dallas, 22 octobre 2000, 69-76.

94- MALET F.

Lentilles de contact et glaucome.

Réflexions ophtalmologiques, mai 2003, 65, 32-34.

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|----|
| INTRODUCTION | 16 |
| 1 - ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE | 18 |
| 1.1 - Rappel anatomique | 19 |
| 1.1.1 - Les tuniques | 20 |
| 1.1.1.1 - La tunique de protection : la sclère ou sclérotique | 20 |
| 1.1.1.2 - La tunique nutritive : l'uvée | 20 |
| 1.1.1.3 - La tunique neurosensorielle : la rétine | 22 |
| 1.1.2 - Les milieux transparents | 23 |
| 1.1.2.1 - Le vitré ou corps vitré | 23 |
| 1.1.2.2 - Le cristallin | 24 |
| 1.1.2.3 - L'humeur aqueuse | 24 |
| 1.1.3 - L'angle irido-cornéen | 24 |
| 1.1.3.1 - La paroi antéro-externe | 25 |
| 1.1.3.2 - La paroi postéro-interne (irido-ciliaire) | 26 |
| 1.1.3.3 - Le sommet de l'angle | 26 |
| 1.1.3.4 - Le trabeculum | 26 |
| 1.1.3.5 - Le canal de Schlemm | 27 |
| 1.2 - Physiologie de l'humeur aqueuse | 27 |
| 1.2.1 - Composition chimique | 27 |

| | |
|--|----|
| 1.2.2 - Production | 28 |
| 1.2.2.1 - Diffusion simple | 29 |
| 1.2.2.2 - Diffusion facilitée | 29 |
| 1.2.2.3 – Ultrafiltration | 29 |
| 1.2.2.4 - Sécrétion active | 30 |
| 1.2.2.5 - Place de l'adénylate cyclase | 32 |
| 1.2.3 - Circulation | 32 |
| 1.2.4 - Excrétion de l'humeur aqueuse | 33 |
| 1.2.4.1 - La voie trabéculocanaliculaire | 33 |
| 1.2.4.2 - La voie uvéosclérale | 34 |
| 1.2.5 - Rôles de l'humeur aqueuse | 35 |
| 1.2.5.1 - Rôle nutritionnel | 35 |
| 1.2.5.2 - Rôle tensionnel | 35 |
| 1.3 - Système neurovégétatif de l'œil | 37 |
| 1.3.1 - Système nerveux parasympathique | 37 |
| 1.3.2 - Système nerveux sympathique | 37 |
| 2 - LES GLAUCOMES | 40 |
| 2.1 – Généralités | 41 |
| 2.2 - Les glaucomes primitifs | 41 |
| 2.2.1 - Le glaucome par fermeture de l'angle | 41 |
| 2.2.1.1 – Epidémiologie | 41 |
| 2.2.1.2 – Physiopathologie | 43 |
| 2.2.1.3 - Les formes cliniques | 44 |

| | |
|--|-----------|
| 2.2.1.4 - Traitement du glaucome par fermeture de l'angle | 45 |
| 2.2.2 - Le glaucome chronique à angle ouvert | 46 |
| 2.2.2.1 – Définition | 46 |
| 2.2.2.2 – Epidémiologie | 47 |
| 2.2.2.3 – Physiopathologie | 48 |
| 2.2.2.4 - Diagnostic et surveillance clinique | 53 |
| 2.2.2.5 - Autres formes cliniques de GCAO | 57 |
| 2.2.3 - Le glaucome congénital | 58 |
| 2.3 - Les glaucomes secondaires | 59 |
| 2.3.1 - Le glaucome traumatique | 59 |
| 2.3.2 - Le glaucome secondaire à une pathologie | 59 |
| 2.3.2.1 - Le glaucome post-uvéite | 60 |
| 2.3.2.2 - Le glaucome post-cataracte | 60 |
| 2.3.2.3 - Glaucome et processus tumoral | 60 |
| 2.3.2.4 - Le glaucome néovasculaire | 60 |
| 2.3.3 - Le glaucome cortisonique | 61 |
| 2.3.3.1 - Mécanisme d'action | 61 |
| 2.3.3.2 – Etiologie | 61 |
| 2.3.3.3 - Description de l'hypertonie cortisonique | 62 |
| 3 - THERAPEUTIQUE DU GCAO | 63 |
| 3.1 - Traitement médical | 64 |
| 3.1.1 – Médicaments diminuant la production d'humeur aqueuse | 64 |
| 3.1.1.1 – Les bêtabloquants | 64 |

| | |
|---|----|
| 3.1.1.2 – Les agonistes α_2 -adrénergiques | 73 |
| 3.1.1.3 – Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC) | 76 |
| 3.1.2 – Médicaments facilitant l'évacuation d'humeur aqueuse | 79 |
| 3.1.2.1 – Médicaments sympathomimétiques (mydriatiques) | 79 |
| 3.1.2.2 – Les myotiques parasymphomimétiques | 81 |
| 3.1.2.3 – Les prostaglandines | 82 |
| 3.1.3 – Les associations | 87 |
| 3.1.3.1 – Association d'un bêtabloquant et de pilocarpine | 88 |
| 3.1.3.2 – Association d'un bêtabloquant et d'un IAC | 88 |
| 3.1.3.3 – Association d'un bêtabloquant et d'une prostaglandine | 88 |
| 3.1.4 – Collyres antiglaucomateux et tolérance oculaire | 89 |
| 3.1.4.1 – Tolérance oculaire des collyres | 89 |
| 3.1.4.2 – L'heure des collyres sans conservateur | 90 |
| 3.2 – Traitement au laser | 91 |
| 3.2.1 – Les trabéculoplasties au laser | 92 |
| 3.2.1.1 – Mécanisme d'action | 92 |
| 3.2.1.2 – Indications | 93 |
| 3.2.1.3 – Techniques | 93 |
| 3.2.1.4 – Complications | 94 |
| 3.2.2 – Les cyclophotocoagulations au laser | 94 |
| 3.2.2.1 – Mécanisme d'action | 94 |
| 3.2.2.2 – Indications | 94 |
| 3.2.2.3 – Techniques | 94 |
| 3.2.2.4 – Complications | 95 |

| | |
|---|-----|
| 3.3 – Traitement chirurgical | 95 |
| 3.3.1 – La trabéculéctomie | 95 |
| 3.3.2 – La sclérectomie profonde non perforante | 96 |
| 3.3.2.1 – Définition | 96 |
| 3.3.2.2 – Technique | 96 |
| 3.3.2.3 – Complications | 97 |
| 3.3.2.4 – Intérêts des adjuvants opératoires | 97 |
| 3.3.3 – Cas des glaucomes réfractaires | 98 |
| 3.4 – Perspectives thérapeutiques | 99 |
| 3.4.1 – Neuroprotection | 99 |
| 3.4.1.1 – Les anticalciques | 100 |
| 3.4.1.2 – Les antagonistes des récepteurs au NMDA | 100 |
| 3.4.1.3 – Les antioxydants | 100 |
| 3.4.1.4 – Les inhibiteurs de la NO-Synthase | 100 |
| 3.4.1.5 – Les neurotrophines | 101 |
| 3.4.1.6 – Une neuroprotection par vaccination ? | 101 |
| 3.4.2 – Thérapie génique | 101 |
| 4 - STRATEGIE THERAPEUTIQUE | 103 |
| 4.1 - Notion de pression cible | 104 |
| 4.2 - Qui traiter ? | 106 |
| 4.3 - Stratégie thérapeutique | 107 |
| 4.3.1 - Schéma thérapeutique global | 107 |
| 4.3.2 - Hiérarchisation du traitement médical | 109 |

| | |
|---|-----|
| 4.4 - Approche économique | 112 |
| 5 - LA PLACE DU PHARMACIEN FACE AU GLAUCOME | 116 |
| 5.1 - Rôle du pharmacien dans la prévention de la maladie | 117 |
| 5.1.1 - Prévention de la maladie dans la population générale | 117 |
| 5.1.1.1 - Inciter au dépistage systématique | 117 |
| 5.1.1.2 - Attitude à l'officine devant un œil rouge | 117 |
| 5.1.2 - Prévention de « l'accident » chez des sujets glaucomateux | 118 |
| 5.1.2.1 - Rappel des différences fondamentales entre le GCAO et le GAFA | 118 |
| 5.1.2.2 - Détection des contre-indications médicamenteuses | 120 |
| 5.2 - Rôle du pharmacien dans l'initiation et le suivi du traitement | 128 |
| 5.2.1 - Conseils pratiques d'utilisation des collyres | 128 |
| 5.2.1.1 - Comment instiller le collyre ? | 128 |
| 5.2.1.2 - Changement de traitement | 129 |
| 5.2.2 - Insister sur l'observance du traitement | 129 |
| 5.2.2.1 - Facteurs influençant l'observance du traitement | 129 |
| 5.2.2.2 - Inciter à l'observance | 131 |
| 5.2.3 - Questions courantes à l'officine | 133 |
| 5.2.3.1 - Sur la maladie et la conduite à tenir | 134 |

| | |
|-----------------------------|-----|
| 5.2.3.2 - Sur le traitement | 135 |
| CONCLUSION | 142 |
| ABREVIATIONS | 145 |
| LEXIQUE | 146 |
| BIBLIOGRAPHIE | 148 |
| TABLE DES MATIERES | 156 |
| SEMENT DE GALIEN | 163 |

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 307

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

Le glaucome demeure la quatrième cause de cécité mondiale. Il s'agit d'une neuropathie optique caractérisée le plus souvent par la triade : hypertension oculaire, excavation papillaire et altération du champ visuel.

On distingue classiquement deux types de glaucome : les glaucomes aigus par fermeture de l'angle irido-cornéen et les glaucomes chroniques à angle ouvert.

Le glaucome à angle fermé, déclenché par une semi-mydriase, résulte d'un rétrécissement brusque de l'angle, empêchant l'évacuation de l'humeur aqueuse par la voie trabéculaire. C'est une urgence ophtalmologique nécessitant une prise en charge médicale puis chirurgicale ou par laser.

Le glaucome à angle ouvert résulte, lui, d'une obstruction progressive donc insidieuse du réseau trabéculaire, n'entraînant de symptômes qu'au bout de quelques années d'évolution. Son caractère chronique nécessite un traitement médical à vie, traditionnellement à base de collyres bêtabloquants même s'ils sont de plus en plus concurrencés par les nouvelles classes d'antiglaucomeux (inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, α_2 -agonistes, analogues de prostaglandines). Le traitement par laser ou chirurgical, autrefois secondaire, est aujourd'hui davantage proposé grâce aux récentes techniques plus sûres. La neuroprotection et la thérapie génique sont des voies de recherche pour des traitements futurs.

Le but du traitement est de préserver la fonction visuelle en fixant un objectif pressionnel pour chaque patient : la pression intra-oculaire cible.

Face à cette pathologie, prévention, suivi du traitement et conseils sont les maîtres-mots du pharmacien d'officine qui veillera particulièrement aux nombreuses contre-indications médicamenteuses potentielles et au rappel de l'importance capitale d'une bonne observance du traitement.

MOTS CLES

Ophthalmologie

Glaucome

Antiglaucomeux

Prostaglandines

Pharmacien