Revues générales

Conduite à tenir devant un glaucome qui progresse

RÉSUMÉ : La situation d'un glaucome qui progresse trop rapidement sous traitement n'est pas rare et nécessite une prise en charge adéquate et diligente. La première étape est d'objectiver et de quantifier la vitesse de progression des déficits structuraux grâce à l'OCT et fonctionnels grâce à l'étude du champ visuel. Les techniques modernes d'analyse nous aident à distinguer une progression réelle d'une simple variabilité physiologique des résultats et, le cas échéant, à quantifier et à prédire le rythme futur de dégradation en l'absence de changement de traitement. La deuxième étape est de vérifier le diagnostic, afin d'éliminer une forme particulière de glaucome ou une neuropathie optique non glaucomateuse, et également l'observance du patient au traitement prescrit. Enfin, une fois ces vérifications réalisées, un renforcement du traitement hypotonisant doit être envisagé.
Le traitement du glaucome est un traitement gradué, réalisé par étapes successives, dont le but est d'atteindre une PIO suffisamment basse pour éviter une dégradation trop rapide de la fonction visuelle, mais sans exposer le patient à des effets secondaires disproportionnés. Un passage à une multithérapie est souvent envisagé en première intention, éventuellement complétée d'une trabéculoplastie laser. Les solutions chirurgicales sont plutôt envisagées en cas d'échec ou d'insuffisance d'une multithérapie, mais avec néanmoins une tendance actuelle à opérer plus précocement certains cas, en partie du fait de l'émergence de techniques moins invasives.

F. APTEL
Clinique Ophtalmologique Universitaire de Grenoble et Université Grenoble Alpes.

Vérifier la vitesse de progression

Le glaucome est une neuropathie optique progressive. Le traitement de première intention est très souvent un traitement médical sous forme de collyres hypotonisants donnés en monothérapie. Un suivi régulier est ensuite effectué, au minimum deux fois par an, et consiste à vérifier l'absence de progression des déficits fonctionnels et structuraux, ou alors une progression compatible avec l'espérance de vie du patient et la sévérité de son glaucome.

Plusieurs études se sont intéressées à la vitesse de progression chez des sujets glaucomateux traités et suivis en pratique clinique courante. Dans une étude des dossiers médicaux de 583 patients atteints de glaucomes primitifs à angle ouvert (GPAO) ou de glaucomes exfoliatifs traités, Heijl *et al.* ont mesuré une vitesse de progression moyenne de –0,80 dB/an sur une période moyenne de 7,8 ans de suivi [1]. Le taux de progression variait beaucoup parmi les patients suivis, avec 5,6 % des patients progressant très rapidement – plus de 2,5 dB/an de perte – malgré un traitement hypotonisant.

Dans une autre étude de 841 dossiers médicaux conduite aux États-Unis, De Moraes *et al.* ont mesuré sur une période moyenne de 6,4 ans une perte moyenne de –0,48 dB/an chez des patients atteints de GPAO, –0,65 dB/an chez des patients atteints de glaucomes exfoliatifs et

Revues générales

–0,33 dB/an chez des patients atteints de glaucome à pression normale [2, 3].

Dans l'étude de cohorte française PROG-F, 441 yeux atteints d'hypertonie ou de GPAO et suivis au minimum 6 ans ont été étudiés [4]. Chez les glaucomateux, le taux de progression moyen était de –0,32 dB/an (–0,83 % VFI/an) en cas de glaucome débutant, –0,52 dB/an (–1,81 % VFI/an) en cas de glaucome modéré, – 0,54 dB/an (–2,35 % VFI/an) en cas de glaucome évolué et –0,45 dB/an (–1,97 % VFI/an) en cas de glaucome sévère (***tableau I***). Une progression significative était détectée chez 159 des 320 yeux glaucomateux (49,7 %) en analyse de tendance et 183 des 320 yeux (57,2 %) en analyse d'événements. Cette étude confirmait donc que le glaucome est très souvent une neuropathie évolutive même sous traitement avec, pour une part importante des sujets, un taux de progression trop rapide lorsqu'il est rapporté à l'espérance de vie.

L'étude de la structure par OCT (couche des fibres optiques péripapillaires, complexe ganglionnaire maculaire, anatomie de la papille) permet de rechercher une évolution et de la quantifier. Elle est particulièrement intéressante au stade de glaucome prépérimétrique (sans atteinte du champ visuel) ou débutant et, à l'inverse, moins performante aux stades de glaucome modéré ou sévère, du fait d'un "effet plancher" entraînant une absence d'évolution significative des paramètres OCT même lorsque le champ visuel se dégrade. Des techniques d'analyse de la progression sont disponibles sur la

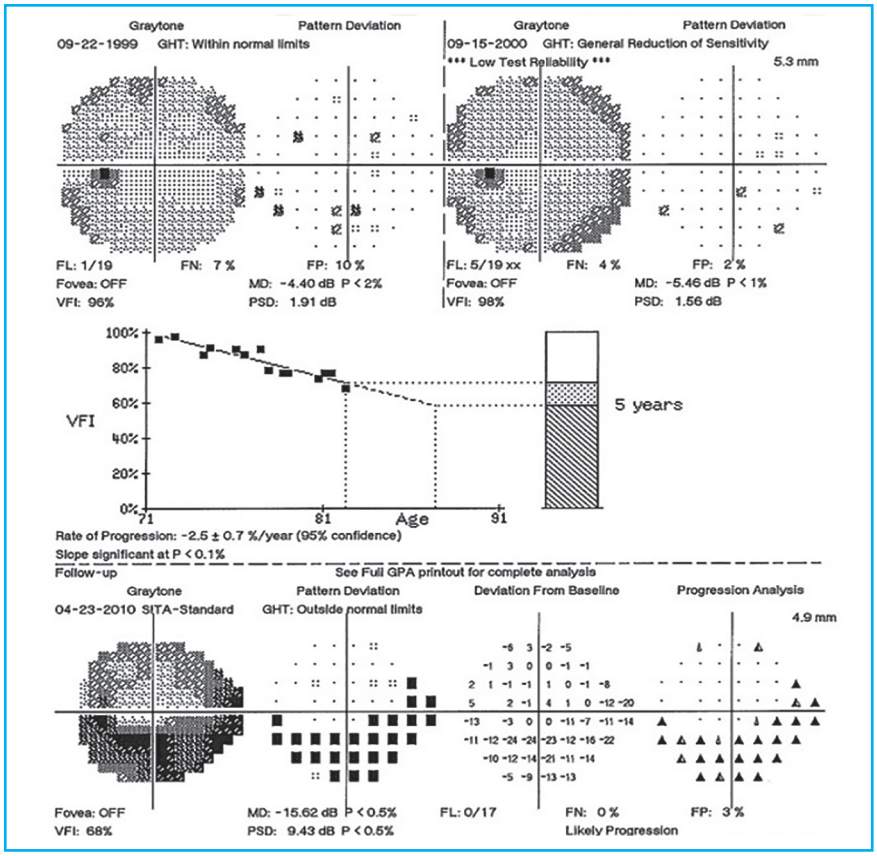

Fig. 1 : Analyse de progression appliquée au champ visuel (*Glaucoma Progression Analysis*). Dans tous les cas, l'interprétation dépend de l'âge et de l'espérance de vie du sujet, de l'atteinte initiale et de la vitesse d'évolution. Ces trois données permettent de prédire l'état futur de la fonction visuelle et d'indiquer un éventuel renforcement de traitement.

plupart des appareils commercialisés (*Glaucoma Progression Analysis*), et réalisent une analyse de tendance (étude de l'évolution d'un paramètre global tout au long du suivi du patient, permettant de mesurer la vitesse d'évolution) et une analyse d'événements (comparaison des deux examens initiaux au dernier réalisé, avec une étude de l'ensemble des régions péripapillaires et maculaires permettant de mettre en évidence une progression localisée). L'utilisation de ces outils est fortement conseillée. Dans la plupart des cas, un examen est réalisé deux fois par an.

L'étude du champ visuel est particulièrement intéressante pour rechercher

		Diagnostic initial				
Taux de progression		**HTO**	**Glaucome précoce**	**Glaucome modéré**	**Glaucome avancé**	**Glaucome sévère**
VFI (%/an)	Moyenne	–0,17	–0,83	–1,81	–2,35	–1,97
	Écart type	0,47	1,62	2,29	1,93	2,03
	IC 95 %	–0,25 ; –0,08	–1,06 ; –0, 59	–2,49 ; –1,12	–2,95 ; –1,74	–2,57 ; –1,37
MD (dB/an)	Moyenne	–0,09	–0,32	–0,52	–0,54	–0,45
	Écart type	0,24	0,54	0,61	0,45	0,56
	IC 95 %	–0,13 ; –0,05	–0,39 ; –0,24	–0,70 ; –0,34	–0,68 ; –0,40	–0,61 ; –0,28

Tableau I : Taux de progression de sujets hypertones ou glaucomateux traités en fonction du stade de sévérité (d'après [4]). HTO : hypertension oculaire.

Revues générales

et quantifier une évolution aux stades de glaucome modéré ou sévère. L'effet plancher rencontré avec l'OCT n'affecte pas le champ visuel et celui-ci permet de mettre en évidence une évolution de la sensibilité rétinienne même en cas de neuropathie évoluée. De façon similaire, des logiciels d'analyse de la progression (analyse de tendance et d'événements) sont disponibles et doivent être utilisés (***fig. 1***).

Les interfaces informatiques récentes des appareils OCT et des périmètres proposent des analyses combinées de l'évolution de la structure et de la fonction, qui permettent une visualisation simultanée de l'ensemble des paramètres utilisables pour suivre un glaucome et autorisent ainsi un gain de temps et de précision lors du suivi d'un patient.

Vérifier le diagnostic

Un tableau clinique atypique peut faire envisager une pathologie autre, neurologique ou neuro-ophtalmologique : papilles plus pâles qu'excavées, déficits périmétriques croisant la ligne horizontale, atteintes de la fonction sans atteinte de la structure, évolution unilatérale rapide, céphalées ou autres signes neurologiques associés. Dans ces cas, une imagerie cérébrale et un bilan de neuropathie optique (inflammatoire, auto-immun, infectieux, génétique, métabolique) doivent être envisagés. Ces situations atypiques sont résumées dans le ***tableau II***.

Vérifier l'observance au traitement

Comme dans toutes les pathologies chroniques pouvant être freinées ou stabilisées par une thérapeutique pharmacologique prise sur une longue période voire souvent à vie, l'efficacité du traitement dépend très largement de l'observance thérapeutique [5].

Le glaucome présente de nombreuses spécificités pouvant influencer l'observance thérapeutique. C'est une maladie très longtemps voire parfois toujours asymptomatique. Ce caractère paucisymptomatique n'aide pas à la compréhension des conséquences potentielles de la maladie et ne motive pas les patients à prendre leur traitement. Deuxièmement, le glaucome est très souvent une affection du sujet âgé. Ces patients ont souvent d'autres pathologies chroniques associées (cardiovasculaires, métaboliques) nécessitant des traitements contraignants et pouvant conduire le patient à négliger son glaucome. Les effets secondaires des traitements topiques sont généralement plus fréquents chez ces patients.

Troisièmement, l'annonce du diagnostic de glaucome puis, à un stade plus tardif, l'apparition de déficits périmétriques ont souvent un caractère anxiogène en faisant craindre aux patients une évolution vers la cécité. Ces retentissements de la maladie sur la qualité de vie peuvent entraîner des prises médicamenteuses inadaptées, aussi bien des surdosages que des arrêts de traitement par désespoir. De même, le caractère uniquement stabilisateur du traitement du glaucome, mais jamais curatif, peut diminuer la croyance des patients en l'efficacité ou l'utilité des traitements.

Enfin, l'instillation correcte des collyres anti-glaucomateux ajoute une difficulté supplémentaire, en dehors de toute mauvaise observance, et est nécessaire à l'efficacité optimale de la thérapeutique.

De très nombreuses études se sont attachées à quantifier l'observance des patients glaucomateux [6], avec des méthodes objectives ou subjectives variées. Ces études ont globalement démontré une observance médiocre et il peut être estimé que 30 à 50 % des sujets glaucomateux n'utilisent pas ou pas régulièrement les collyres qui leurs sont prescrits. Ces études montrent également qu'il est assez difficile d'identifier le profil type des sujets faiblement observants et que le médecin qui suit un patient donné est souvent peu

Signes cliniques/circonstances	Bilan complémentaire
Pâleur papillaire importante Papille peu excavée malgré des déficits périmétriques importants Déficits périmétriques verticaux plus qu'horizontaux Hémianopsie ou quadranopsie Évolution très rapide Atteinte unilatérale Baisse d'acuité visuelle précoce Céphalées ou autres signes neurologiques associés	Imagerie cérébrale et des voies optiques (IRM, TDM) Bilan de neuropathie optique (inflammatoire, auto-immun, infectieux, génétique, toxique et métabolique)
Ronflements nocturnes, sommeil fragmenté, réveils nombreux, somnolence diurne	Questionnaire sur le sommeil Polysomnographie
Hypertension artérielle traitée Hypotension orthostatique	Holter tensionnel 24 h
Atteinte unilatérale avec une papille pâle et des déficits périmétriques atypiques et non évolutifs	Bilan cardiovasculaire et métabolique (bilan de neuropathie optique ischémique)

Tableau II : Situations cliniques nécessitant un bilan complémentaire.

performant dans son estimation de l'observance de ce dernier.

En cas de progression trop rapide sous traitement, il est donc important de questionner le patient sur son observance et les obstacles possibles à un respect optimal du traitement, avec des questions ouvertes permettant au patient d'exprimer facilement son ressenti sur le traitement qui lui est donné. Il est également indispensable de rappeler les bonnes techniques d'instillation, avec une démonstration de la méthode optimale.

Quel est l'effet d'une baisse pressionnelle additionnelle ?

Deux études récentes ont formellement démontré l'effet d'une baisse pressionnelle additionnelle par renforcement du traitement anti-glaucomateux pour ralentir l'évolution d'un glaucome déjà traité. Cela est vrai quelle que soit la modalité thérapeutique : augmentation du nombre de classes thérapeutiques, trabéculoplastie laser additionnelle ou chirurgie filtrante.

L'étude *Canadian Glaucoma Study* comprenait essentiellement des sujets atteints de glaucomes primitifs à angle ouvert nouvellement diagnostiqués [7]. Le protocole de prise en charge initiale était laissé à l'appréciation de l'ophtalmologiste, mais devait permettre de réduire de 30 % au moins la pression intraoculaire (PIO cible de 1re intention). En analyse multivariée, chaque millimètre de mercure de réduction de la PIO réduisait de 19 % le risque d'évolution. Lorsque des critères prédéfinis de progression étaient atteints, un renforcement de traitement également laissé à l'appréciation de l'ophtalmologiste (multithérapie, trabéculoplastie laser, chirurgie filtrante) devait permettre une réduction pressionnelle additionnelle de 20 % (PIO cible de 2e intention). Une réduction importante et significative du taux de progression a été observée (taux de progression de –0,36 dB/an avant *versus* –0,11 dB/an après, ***fig. 2***).

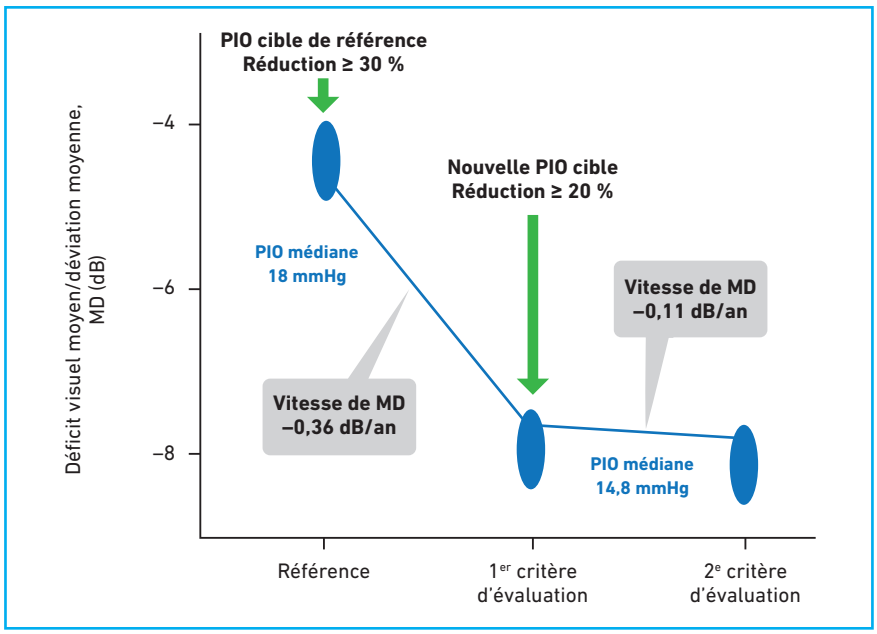

Fig. 2 : Effet d'une réduction pressionnelle additionnelle dans la *Canadian Glaucoma Study* (20 %, d'après [7]).

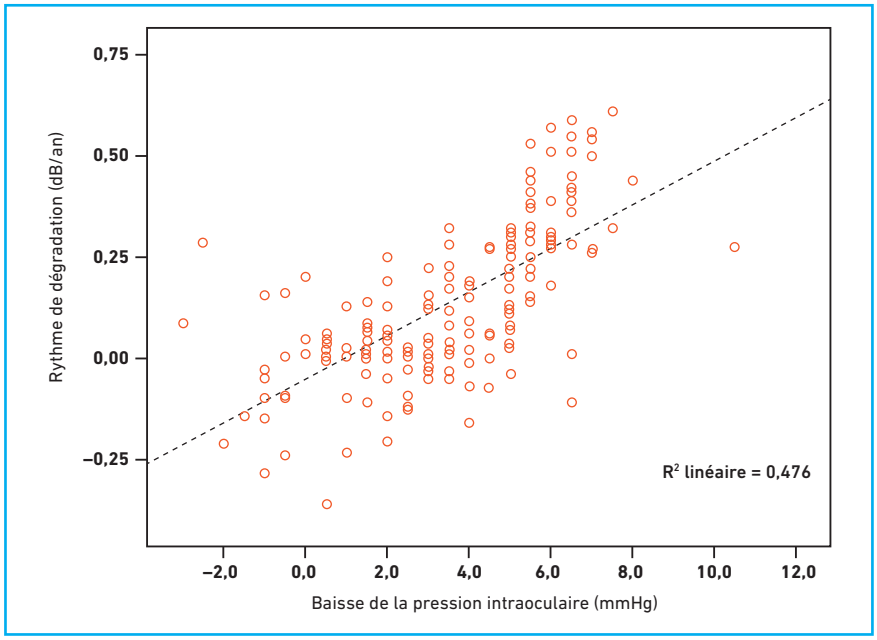

Fig. 3 : Lien positif entre baisse pressionnelle additionnelle et ralentissement du rythme de dégradation (d'après [8]).

Une deuxième étude réalisée en France a montré, chez 139 sujets glaucomateux sous traitement médical et ayant bénéficié d'une majoration de traitement, qu'une baisse additionnelle de 11,1 % de la PIO réduisait la vitesse d'évolution de –0,57 à –0,29 dB/an, avec une relation quasiment linéaire entre la baisse pressionnelle induite par le changement

Revues générales

de traitement et le ralentissement de la vitesse d'évolution (***fig. 3***) [8].

Quelles options thérapeutiques ?

1. Majoration du traitement médical

Les quatre classes thérapeutiques utilisées dans le domaine du glaucome (analogues de prostaglandines, bétabloquants, alpha2agonistes et inhibiteurs de l'anhydrase carbonique) ont des mécanismes d'actions ou cibles moléculaires différents et, de ce fait, leur combinaison a un effet synergique. Il n'est en revanche pas conseillé d'associer plusieurs molécules d'une même classe thérapeutique ou d'augmenter les doses d'une molécule au-delà de la posologie préconisée, le risque étant une augmentation des effets secondaires sans gain d'efficacité.

Lorsqu'un deuxième traitement est nécessaire, l'utilisation d'une association fixe – formulation associant plusieurs principes actifs dans un même flacon – est très souvent privilégiée et recommandée par la Société européenne du glaucome [9]. Les avantages des associations fixes par rapport à la prescription séparée des principes actifs qui les composent sont en effet nombreux : simplification du schéma thérapeutique et amélioration de l'observance des patients au traitement prescrit, absence de risque de *wash-out* du premier collyre par un deuxième instillé juste après et, enfin, diminution de la quantité de conservateur administrée et donc de la toxicité potentielle pour la surface oculaire.

Qu'attendre de la majoration du traitement ? Dans l'étude française discutée ci-dessus, le passage d'une monothérapie à une bithérapie permettait une baisse supplémentaire de 9,8 % de la PIO (réduction du taux de progression de –0,35 à –0,24 dB/an), le passage d'une bithérapie à une trithérapie une baisse supplémentaire de 10,2 % (réduction du taux de progression de –1,01 à –0,48 dB/an) et le passage direct d'une monothérapie à une trithérapie une baisse supplémentaire de 20,8 % (réduction du taux de progression de –1,04 à –0,35 dB/an) [8].

POINTS **FORTS**

- Le suivi d'un glaucome doit être réalisé au moins deux fois par an et doit combiner une étude de la structure (OCT) et de la fonction (champ visuel blanc à blanc).
- Les logiciels d'analyse de la progression (*Glaucoma Progression Analysis*) doivent être utilisés pour distinguer une progression réelle de simples fluctuations des résultats et pour mesurer la vitesse d'évolution.
- Le taux de progression doit être interprété au vu de l'âge du patient, de son espérance de vie, du stade du glaucome et du caractère unilatéral ou bilatéral des déficits, avant de décider d'une éventuelle majoration de traitement.
- Il existe un lien direct entre réduction pressionnelle et réduction de la vitesse d'évolution d'un glaucome.
- Le traitement du glaucome est un traitement gradué et réalisé par étapes successives. En cas d'évolution sous monothérapie, un passage à une multithérapie est souvent envisagé, éventuellement complété d'une trabéculoplastie laser. La chirurgie est plutôt envisagée en cas d'échec ou d'insuffisance d'une multithérapie, mais avec néanmoins une tendance actuelle à opérer plus précocement certains cas (intolérance aux traitements, altération de la surface oculaire, cataracte associée) du fait de l'émergence de techniques moins invasives.

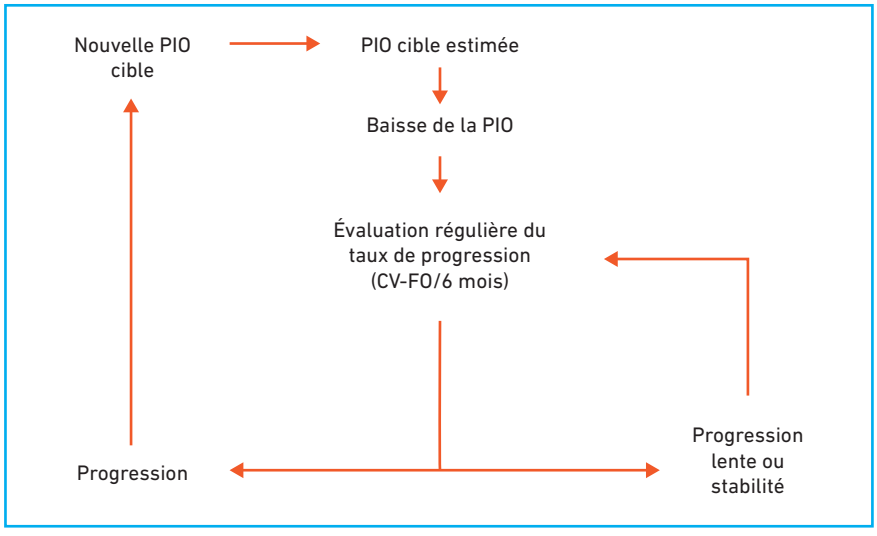

Fig. 4 : Ajustement de la pression intraoculaire en fonction du taux de progression.

Revues générales

2. Trabéculoplastie laser

Une trabéculoplastie laser peut être réalisée en complément à un traitement médical qui sera poursuivi. Les études ne semblent pas montrer de diminution de l'effet de la trabéculoplastie chez les sujets sous traitement médical comparativement aux sujets naïfs de tout traitement. Ainsi, dans l'étude de cohorte citée ci-dessus, une trabéculoplastie additionnelle permettait une réduction supplémentaire de 9,4 % de la PIO (réduction du taux de progression de –0,60 à –0,24 dB/an) [8].

3. Chirurgies du glaucome

Lorsque la progression reste trop rapide sous traitement médical maximal (notion dépendante du nombre de collyres utilisés mais également de la tolérance à ces collyres) éventuellement complété d'une trabéculoplastie laser, une chirurgie du glaucome ou une chirurgie combinée cataracte et glaucome peut être envisagée. Le choix de la technique dépend de nombreux facteurs dont le type de glaucome, le stade de sévérité, l'état de la surface oculaire, le souhait du patient [9], etc. Il est à noter que les nouvelles techniques chirurgicales moins invasives (en France les dispositifs iStent, Xen et Preserflo peuvent être utilisés) étendent probablement les indications du fait d'un meilleur profil de sécurité que les chirurgies conventionnelles (***fig. 4***).

BIBLIOGRAPHIE

1. Heijl A, Buchholz P, Norrgren G *et al.* Rates of visual field progression in clinical glaucoma care. *Acta Ophthalmol*, 2013;91:406-412.
2. De Moraes CG, Liebmann JM, Liebmann CA *et al.* Visual field progression outcomes in glaucoma subtypes. *Acta Ophthalmol*, 2013;91:288-293.
3. De Moraes CG, Liebmann JM, Park SC *et al.* Optic disc progression and rates of visual field change in treated glaucoma. *Acta Ophthalmol*, 2013;91:e86-e91.
4. Aptel F, Aryal-Charles N, Giraud JM *et al.* Progression of visual field in patients with primary open-angle glaucoma - ProgF study 1. *Acta Ophthalmol*, 2015;93:e615-e620.
5. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care*, 2004;42:200-209.
6. Schwartz GF. Compliance and persistency in glaucoma follow-up treatment. *Curr Opin Ophthalmol*, 2005;16:114-121.
7. Chauhan BC, Mikelberg FS, Balaszi AG *et al.* Canadian Glaucoma Study Group. Canadian Glaucoma Study: 2. risk factors for the progression of open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 2008;126:1030-1036.
8. Aptel F, Bron AM, Lachkar Y *et al.* Change in visual field progression following treatment escalation in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma*, 2017; 26:875-880.
9. Terminology and Guidelines for Glaucoma (European Guidelines), 4th edn. Savona: DOGMA, 2014, www.eugs.org/eng/guidelines.asp

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : consultant pour les laboratoires Aerie, Allergan, EyeTechCare, Glaukos, Novartis, Santen et Théa.