

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	11
LISTE DES FIGURES.....	13
LISTE DES TABLEAUX	14
INTRODUCTION.....	15
PREMIERE PARTIE : QU'EST-CE QUE LE GLAUCOME ?	16
1. PHYSIOLOGIE DE L'OEIL	17
<i>1.2 Les membranes du globe oculaire</i>	<i>18</i>
2. DEFINITION ET CLASSIFICATION DES GLAUCOMES	27
<i>2.1. Définition.....</i>	<i>27</i>
<i>2.2. Classification.....</i>	<i>28</i>
3. PHYSIOPATHOLOGIE DU GPAO	30
4. CLINIQUE.....	36
5. EPIDEMIOLOGIE	36
<i>5.1 Prévalence du GPAO.....</i>	<i>36</i>
<i>5.2 Incidence du GPAO</i>	<i>37</i>
<i>5.3 Les facteurs de risques du GPAO.....</i>	<i>39</i>
DEUXIEME PARTIE : PRISE EN CHARGE DU GLAUCOME PRIMITIF A ANGLE OUVERT, DU DEPISTAGE AU TRAITEMENT.....	43
1. DEPISTAGE DU GPAO	44
<i>1.1 Rappels statistiques.....</i>	<i>44</i>
<i>1.2 Méthodes de dépistage du glaucome</i>	<i>45</i>
2. TRAITEMENT DU GPAO	50
<i>2.1 Traitement médicamenteux.....</i>	<i>51</i>
<i>2.2 Les traitements physiques.....</i>	<i>68</i>
<i>2.3 Les traitements chirurgicaux.....</i>	<i>70</i>
TROISIEME PARTIE : RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LE GPAO	73
1. ROLE D'INFORMATION POUR LE DEPISTAGE	74
2. ROLE DU SUIVI DU PATIENT	75
<i>2.1 Observance du patient</i>	<i>75</i>
<i>2.2 Les pistes pour améliorer l'observance</i>	<i>76</i>
<i>2.3 Un point sur la problématique des conservateurs dans les collyres.....</i>	<i>80</i>
3. CONSEILS ASSOCIES AU PATIENT.....	83
<i>3.1 Conseils généraux devant tout patient glaucomateux.....</i>	<i>83</i>
<i>3.2 Conseils pour limiter les facteurs de risques.....</i>	<i>84</i>
<i>3.3 Automédication chez le patient glaucomateux</i>	<i>85</i>
<i>3.4 Conservation des collyres</i>	<i>85</i>
CONCLUSION	86
BIBLIOGRAPHIE.....	88
ANNEXES.....	97
SERMENT DE GALIEN.....	103

LISTE DES ABREVIATIONS

AA : Agonistes α -mimétiques
ANR : Anneau neuro-rétinien
BAC : chlorure de benzalkonium
BB : Béta-bloquants
BDNF : Brain derived neurotrophic factor
CAI : Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique
CDR : Rapport excavation / disque optique
CGR : Cellules ganglionnaires rétinienne
CNTF : Ciliary neurotrophic factor
DHA : Acide docosahexaénoïque
EPA : Acide eicosapentaénoïque
EPR : Épithélium pigmentaire rétinien
FN : Faux négatif
FP : Faux positif
FSO : Flux sanguin oculaire
GAFA : Glaucome aigu par fermeture de l'angle
GDNF : Glial cell line derived neurotrophic factor
GDx-NFA : Polarimétrie par balayage laser
GPAO : Glaucome primitif à angle ouvert
HA : Humeur aqueuse
HIO : hypertension intraoculaire
HRT : Tomographie par balayage laser
IMC : Indice de masse corporelle
LP : Libération prolongée
MPP : Métaloprotéinase
MPR : Médical possession ratio

NGF : Nerve growth factor
NMDA : Acide N-méthyl-D-aspartique
NO : Monoxyde de carbone
NT-3 : Neurotrophin 3
NT-4-5 : Neurotrophin 4-5
OCT : Tomographie par cohérence optique
PGA : Analogue des prostaglandines
PIO : Pression intraoculaire
ROS : Reactive oxygen species
SPNP : Sclérotomie profonde non perforante
TNF α : Tumor necrosis factor α
TNO : Tête du nerf optique
VN : Vrai négatif
VP : Vrai positif
VPN : Valeur prédictive négative
VPP : Valeur prédictive positive

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Anatomie de l'œil (1).....	17
Figure 2 : Schéma de l'anatomie de l'œil humain vu en coupe sagittale médiane (3).....	17
Figure 3 : Mécanisme de l'accommodation de l'œil.....	20
Figure 4 : Schéma de la rétine – les photorécepteurs (6).....	21
Figure 5 : Répartition des photorécepteurs (cônes et bâtonnets) dans la rétine (6)	22
Figure 6 : Structure de l'angle iridocornéen	23
Figure 7 : Circulation de l'humeur aqueuse (2).....	24
Figure 8 : Les quatre facteurs d'agression favorisant la neurodegenerescence de la CGR. (2)32	
Figure 9 : Prévalence du glaucome en fonction de l'âge, du genre et de la race (38).....	38
Figure 10 : Corrélation entre l'âge et l'hypertonie oculaire (39).....	39
Figure 11 : Interprétation d'un résultat d'un OCT tête de nerf optique et analyse des fibres nerveuses rétinienne (60)	47
Figure 12 : Interprétation d'un résultat d'un OCT tête de nerf optique et analyse des fibres nerveuses rétinienne (60)	48
Figure 13 : Hyperpigmentation de l'iris irréversible sous prostaglandine par voie locale (80)54	
Figure 14 : Hypertrichose sous prostaglandines par voie locale (80)	55
Figure 15 : Bonnes pratiques d'utilisation des collyres (100).....	78
Figure 16 : Bonnes pratiques d'utilisation des collyres (100).....	78
Figure 17 : Dispositif d'aide à l'instillation de collyres (2).....	79
Figure 18 : Schéma du Système Abak (108)	81
Figure 19 : Schéma du système Comod (109).....	82
Figure 20 : Conservation des médicaments ophtalmiques (117)	99
Figure 21 : Conservation des médicaments ophtalmiques (117)	100
Figure 22 : Brochure à distribuer au comptoir (113).....	101
Figure 23 : Brochure à distribuer au comptoir (113).....	102

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les facteurs de prédisposition, de risques d'apparition et d'aggravation du glaucome (les facteurs de risques majeurs sont en gras) liste non exhaustive (40)	42
Tableau 2 : Effets du blocage des récepteurs adrénergiques bêta selon leur type et leur localisation	56
Tableau 3 : Les traitements médicaux disponibles à l'heure actuelle	97

INTRODUCTION

Le terme glaucome regroupe un ensemble de neuropathies optiques progressives responsables d'une détérioration irréversible du champ visuel, pouvant aller jusqu'à la cécité. Ils sont la deuxième cause de cécité dans le monde derrière la cataracte (1). On estime à 80 millions le nombre de personnes atteintes de glaucome en 2020, dont 75 % atteintes du glaucome à angle ouvert (GPAO) (2). Il s'agit de la forme la plus fréquente de glaucome en France. Cette prévalence croissante en fait un véritable enjeu de santé publique.

Le glaucome primitif à angle ouvert, que nous allons étudier tout au long de cette thèse, est une pathologie caractérisée par une atrophie du nerf optique conduisant progressivement et irréversiblement à une altération du champ visuel et dont le principal facteur de risque est défini par l'augmentation de la pression intraoculaire.

Bien que la physiopathologie du glaucome ne soit pas encore complètement élucidée, de nombreuses recherches ont été faites ces dernières années sur les processus mis en jeu dans la neurodégénérescence rétinienne glaucomateuse. Une approche globale de ces processus pourrait un jour ouvrir la voie vers de nouvelles thérapies de neuroprotection.

A l'heure actuelle, le glaucome est une pathologie prise en charge par des traitements médicamenteux, physiques ou chirurgicaux. Elle reste toutefois une pathologie chronique qui est très inconfortable et handicapante notamment lorsqu'elle atteint un stade avancé. L'accompagnement du patient est donc primordial pour l'aider à accepter sa maladie et ses traitements et ainsi favoriser l'observance du patient.

La première partie de la présente thèse abordera des notions de physiologie oculaire essentielles à la compréhension de la physiopathologie du glaucome. La seconde partie sera, quant à elle, consacrée au dépistage et aux différents traitements disponibles à l'heure actuelle. Finalement, la dernière partie présentera le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du glaucome.

PREMIERE PARTIE : QU'EST-CE QUE LE GLAUCOME ?

1. PHYSIOLOGIE DE L'OEIL

1.1 Rappels anatomiques et physiologiques de l'œil

L'œil est formé d'une paroi constituée de différentes tuniques, d'un contenu composé de milieux transparents, et d'annexes. Organe de la vue, il permet à l'être humain de détecter et d'analyser la lumière, de percevoir les formes et les couleurs. L'œil est un organe de faible volume ($6,5 \text{ cm}^3$) qui pèse 7 g environ. Il a la forme d'une sphère de 24 mm de diamètre, complétée d'une autre demi-sphère vers l'avant la cornée. (Figure1 et Figure2). Ce globe oculaire est logé dans la cavité orbitaire (3).

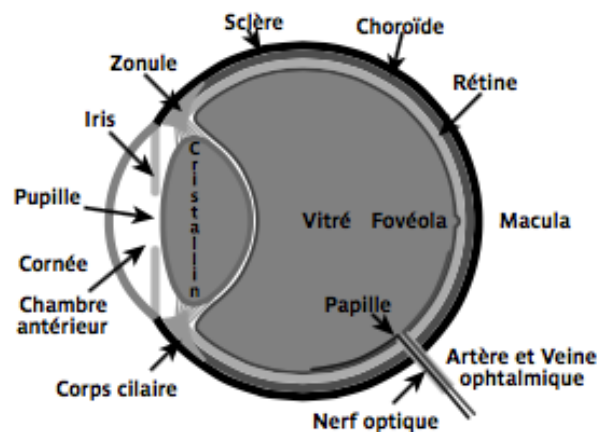


Figure 1 Anatomie de l'œil (1)

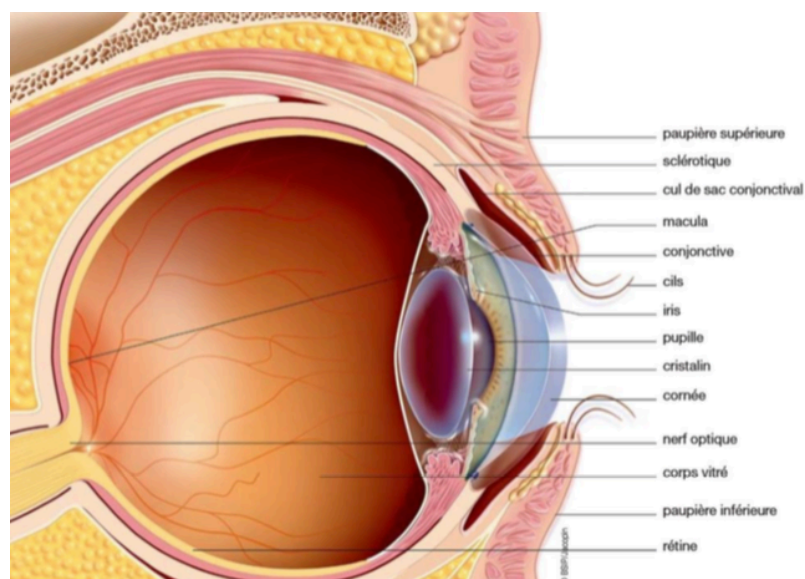


Figure 2 : Schéma de l'anatomie de l'œil humain vu en coupe sagittale médiane (3)

1.2 Les membranes du globe oculaire

Le globe oculaire est composé de trois membranes : de l'extérieur vers l'intérieur : la coque cornéo-sclérale, l'uvée et la rétine.

1.2.1 La tunique fibreuse ou la coque cornéo – sclérale :

La coque cornéo-sclérale est la tunique la plus extérieure du globe oculaire : elle se compose de la sclérotique et de la cornée.

La sclérotique entoure les 4/5 postérieurs du globe oculaire et en assure l'intégrité. C'est une structure fibreuse, inextensible à l'âge adulte qui a pour rôle de maintenir la pression interne de l'œil et de le protéger contre les agressions mécaniques. Elle est traversée en arrière par le nerf optique et latéralement par des orifices destinés aux vaisseaux et aux nerfs. L'insertion des muscles oculomoteurs se fait sur elle. C'est elle qui est à l'origine de la couleur blanche de l'œil.

La cornée est la partie transparente du globe oculaire située en avant de l'iris (colorée) et de la pupille. La cornée forme une lentille protectrice très richement innervée (c'est le tissu le plus innervé de l'organisme) ce qui lui confère une très grande sensibilité (douleurs au contact). Elle n'est pas vascularisée (l'humeur aqueuse et le film lacrymal assurent la distribution de l'oxygène et des nutriments). Elle constitue la lentille principale du système optique oculaire.

Les propriétés optiques de la cornée sont la réflexion de la lumière, la réfraction de la lumière (elle assure les 2/3 du pouvoir réfractif total de l'œil) et la transmission de la lumière au cristallin et à la rétine.

Elle a aussi une fonction mécanique de par sa composition riche en fibrilles de collagène assurant ainsi le maintien de la structure du globe oculaire.

1.2.2 La tunique uvéale ou l'uvéa (tunique intermédiaire)

Elle est composée de trois éléments : l'iris en avant, le corps ciliaire et la choroïde en arrière.

L'iris est une membrane en forme de lentille perforée en son centre par la pupille.

La couleur de l'iris dépend de l'épaisseur de la couche pigmentée postérieure et de l'intensité de la pigmentation du stroma : plus le stroma est riche en pigments plus l'iris est foncée (4). Il peut y avoir des variations de la couleur de l'iris d'origine iatrogène : imipramine, antidépresseurs tricycliques, prostaglandines en collyres (selon une étude de 2001, l'augmentation de pigmentation de l'iris avec le Latanoprost serait due à l'augmentation de l'expression de la tyrosinase (5)).

L'iris contient en son sein deux muscles lisses, les muscles sphincters et dilatateurs de l'iris innervés par le système nerveux autonome. Le sphincter par le système parasympathique et le dilatateur par le système sympathique. Cette double innervation permet de modifier le diamètre de la pupille en fonction de l'intensité lumineuse. Ainsi si la lumière est trop forte la pupille se contracte (myosis) alors qu'en cas d'obscurité elle se dilate (mydriase).

Comme beaucoup de structures oculaires, l'iris a une innervation et une vascularisation importantes. Sa face postérieure, en avant de la rétine, sert d'écran.

Le corps ciliaire, situé en couronne derrière l'iris, se divise en deux parties :

- Les procès ciliaires, richement vascularisés, produisent une substance liquide nommée humeur aqueuse (HA) qui remplit l'espace entre la cornée et le cristallin. Continuellement renouvelée, l'humeur aqueuse maintient la pression oculaire avec le corps vitré. Elle est produite par le corps ciliaire et filtrée par le trabeculum dans l'angle irido-cornéen.

- Le muscle ciliaire est un muscle lisse qui par sa contraction modifie la courbure du cristallin permettant ainsi de focaliser les rayons lumineux sur la rétine et d'assurer ainsi la vision. Il a donc un rôle essentiel dans l'accommodation (Figure3).

Mécanisme de l'accommodation :

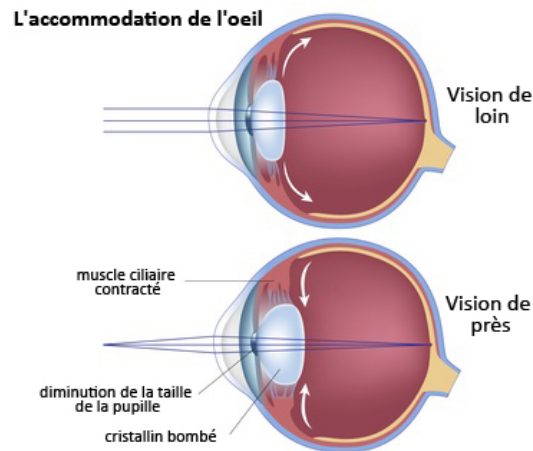


Figure 3 : Mécanisme de l'accommodation de l'œil

Lorsque l'œil regarde un objet qui est loin, les muscles ciliaires sont relâchés permettant au cristallin d'être en forme d'ellipse pour focaliser les rayons sur la rétine. Lorsque l'œil regarde un objet de près, les muscles ciliaires se contractent pour que le cristallin soit de forme sphérique afin de focaliser l'image sur la rétine.

La choroïde est la membrane nourricière de l'œil. Riche en cellules pigmentées, en éléments vasculaires et nerveux.

1.2.3 La tunique nerveuse ou la rétine (tunique la plus intérieure)

C'est la tunique sensorielle capable de transformer les rayons lumineux en un signal nerveux et de le transmettre au système nerveux central via les fibres nerveuses.

Organe sensoriel de la vision, épaisse de 0,15 à 0,45 mm, la rétine est composée de 10 couches cellulaires renfermant les photorécepteurs (à type de cônes et bâtonnets) et l'épithélium pigmentaire rétinien.

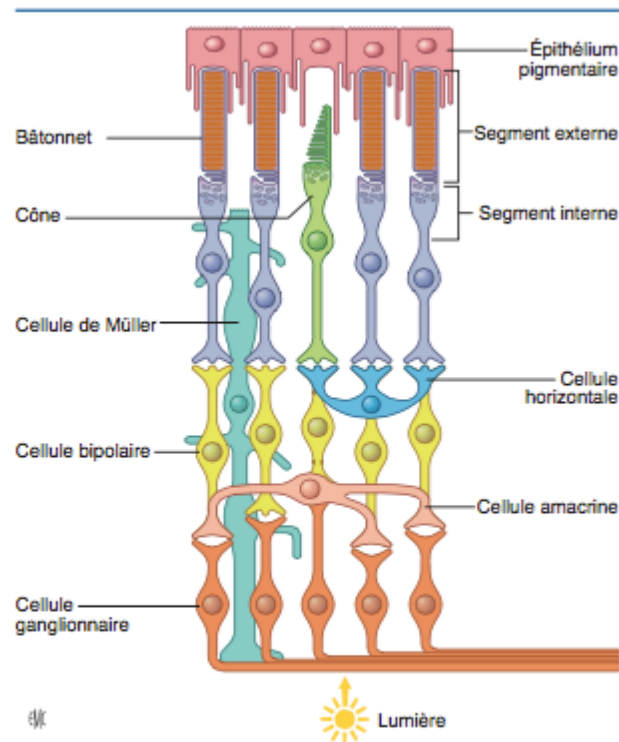


Figure 4 : Schéma de la rétine – les photorécepteurs (6)

On sépare la rétine en deux portions :

- La rétine neuronale composée des cellules nerveuses (photorécepteurs et les cellules horizontales, amacrines, bipolaires et ganglionnaires) et des cellules gliales (cellules de Muller)
- L'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) qui a un rôle de barrière sang-rétine (jonction intercellulaires serrées qui permettent l'échange de nutriments et métabolites avec les photorécepteurs, la sécrétion de mélanine et l'adhésion de la rétine neuronale au fond du globe oculaire. La présence de mélanine dans l'EPR permet d'éliminer la lumière éparse non absorbée et d'éviter la réflexion de la lumière.)

La lumière traverse les couches des cellules nerveuses de la rétine neurale et est absorbée par les photorécepteurs ou ensuite par la mélanine de l'EPR.

Dans la rétine les photorécepteurs (cônes et bâtonnets) servent à l'absorption de la lumière et à la transmission du signal aux autres cellules nerveuses de ce tissu qui l'acheminent ensuite au cerveau. (Figure4). Les bâtonnets servent à la vision de la lumière atténuée alors que les cônes

permettent la vision des couleurs et des détails. Les bâtonnets sont donc plus sensibles mais la photoréponse des cônes est dix fois plus rapide. Les bâtonnets sont répartis dans toute la rétine excepté dans la région de la macula qui est essentiellement composée des cônes surtout en son centre dans une petite dépression appelée la fovéa. Cette dépression résulte de l'absence de vascularisation ainsi que du déplacement des couches de cellules nerveuses de la rétine neurale vers le pourtour de la fovéa. Par conséquent la lumière atteignant cette région ne subit pas de diffusion, ce qui favorise la vision des détails par les cônes (Figure5).

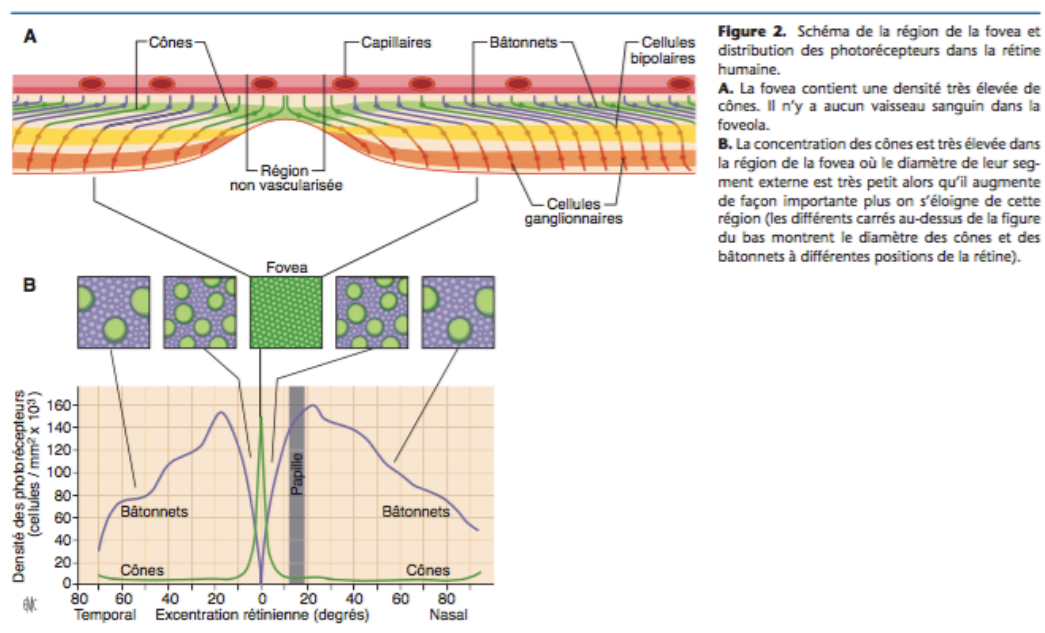


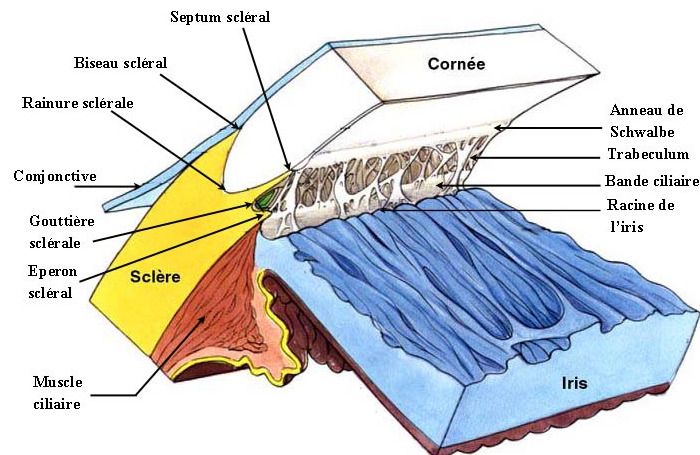
Figure 5 : Répartition des photorécepteurs (cônes et bâtonnets) dans la rétine (6)

1.3 Les milieux transparents du globe oculaire :

1.3.1 L'humeur aqueuse

L'humeur aqueuse est un liquide transparent produit par les corps ciliaires et filtrée ensuite par le trabéculum dans l'angle irido cornéen. Continuellement renouvelée elle permet de

remplir l'espace entre la cornée et le cristallin et maintient donc la pression oculaire avec le corps vitré.



Structure de l'angle iridocornéen

Figure 6 : Structure de l'angle iridocornéen

L'angle iridocornéen est issu de la réunion de trois tissus d'origine embryologique différente : la cornée, la sclère et l'iris (Figure6). Il a une importance physiologique essentielle : l'évacuation de l'humeur aqueuse. Le dysfonctionnement de l'angle irido cornéen explique la genèse de certains glaucomes.

La pression intraoculaire résulte de l'équilibre entre le contenu du globe oculaire (cristallin, vitré, uvée et humeur aqueuse) et son contenant (coque cornéosclérale). L'humeur aqueuse étant le seul paramètre sujet aux variations, la pression intraoculaire est donc principalement déterminée par la production et l'élimination de l'HA. La PIO physiologique est comprise entre 7 et 21 mmHg.

Secrétée dans la chambre postérieure par l'épithélium ciliaire qui recouvre les procès ciliaires, l'humeur aqueuse chemine ensuite autour du cristallin puis entre le cristallin et l'iris puis en chambre antérieure pour être finalement éliminée en dehors de l'œil. L'élimination se fait principalement par voie trabéculaire et accessoirement au travers des tissus du stroma irien et de la base du corps ciliaire jusqu'à l'espace suprachoroïdien (voie uvéosclérale) (Figure 7). Le trabéculum, situé à la jonction entre l'iris et la cornée est donc responsable de 70 à 90 % de l'évacuation de l'humeur aqueuse. Constitué de mailles de collagène séparées d'espaces vides qui permettent la filtration de l'HA, il joue le rôle de régulateur. Celle-ci est ensuite collectée

au niveau du canal de Schlemm qui rejoint ensuite de nombreuses petites veines aqueuses, permettant ainsi le retour de l'HA dans la circulation sanguine générale.

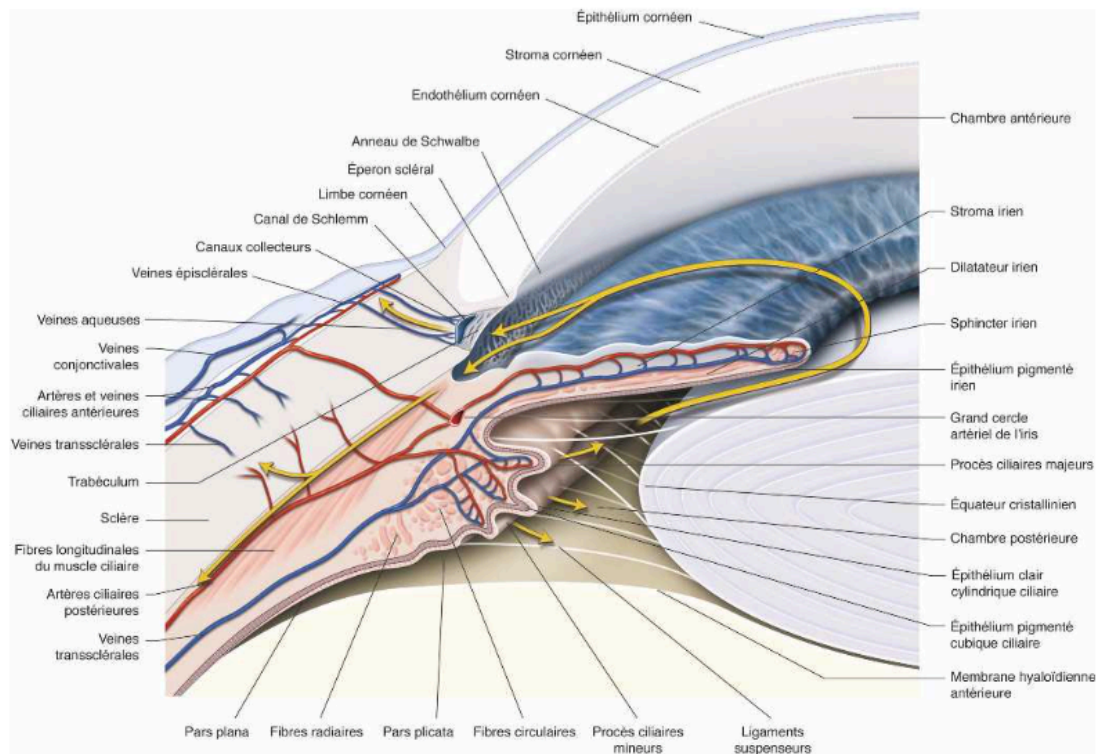


Figure 7 : Circulation de l'humeur aqueuse (2)

L'humeur aqueuse, liquide transparent et incolore permet également la propagation des rayons lumineux et apporte différents substrats métaboliques et de l'oxygène au cristallin, à l'endothélium cornéen et au trabéculum et permet l'élimination des déchets issus de leur métabolisme.

Mécanismes de formation de l'humeur aqueuse :

L'HA est essentiellement sécrétée par la portion antérieure du corps ciliaire. Au niveau de l'épithélium ciliaire, plusieurs mécanismes vont permettre aux éléments sanguins, présents dans le stroma et les espaces intercellulaires, de traverser les membranes cellulaires, franchissant ensuite la barrière hémato-aqueuse pour produire l'HA dans la chambre postérieure. Certains sont passifs tels que la diffusion et l'ultrafiltration et d'autres actifs comme la sécrétion active :

- La diffusion : Mécanisme passif tendant à équilibrer les concentrations de certaines substances essentiellement liposolubles de part et d'autre d'une membrane semi-perméable.
- Ultrafiltration : Séparation des molécules contenues dans un liquide en fonction de leur taille moléculaire. La part de l'ultrafiltration dans la formation de l'HA est mineure (10 à 15 %)
- Sécrétion active : Transfert d'une molécule contre un gradient de concentration.

Il existe un rythme nycthéméral dans la sécrétion d'HA avec un débit plus important en journée. Les mécanismes exacts ne sont pas connus mais il semblerait que l'activité diurne du système sympathique soit le déterminant majeur de ces variations.

Mécanismes d'excrétion de l'humeur aqueuse :

L'élimination de l'HA se fait majoritairement par voie trabéculaire (70 à 90 % de l'évacuation). Constitué de mailles de collagène séparées d'espaces vides qui permettent la filtration de l'HA, celle-ci est ensuite déversée dans le canal de Schlemm puis retourne dans la circulation sanguine générale.

Mineure, la voie uvéosclérale consiste au passage de l'HA au travers du stroma au niveau de la racine de l'iris. Puis son passage au travers des faisceaux musculaires du corps ciliaires jusqu'aux espaces supraciliaires et suprachoroïdiens. Elle traverse ensuite la sclère directement. Hors de l'œil, dans le tissu orbitaire, l'HA est réabsorbée par les vaisseaux sanguins orbitaires ou drainée via les vaisseaux lymphatiques de la conjonctive. La voie uvéosclérale est responsable de 10 à 30 % de l'élimination de l'HA, sa part relative diminuant avec l'âge.

1.3.2 Le cristallin

Le cristallin est un organe solide et transparent. C'est une lentille biconvexe située en arrière de l'iris et en avant du vitré. La modification de sa forme, par la contraction du muscle ciliaire lors du phénomène de l'accommodation, lui permet de focaliser les rayons lumineux sur la rétine. Le cristallin n'est pas innervé ni vascularisé et mesure environ 10 mm de diamètre pour 4,5 mm d'épaisseur au repos.

1.3.3 Le corps vitré

C'est un tissu transparent avasculaire qui représente 60 % du volume oculaire. Composé d'acide hyaluronique, de fibre de collagène, de hyalocyte et d'eau (98 %), il permet le maintien de la rétine contre les parois de l'œil.

2. DEFINITION ET CLASSIFICATION DES GLAUCOMES

2.1. Définition

La définition du glaucome a beaucoup évolué au cours des dernières décennies mais il n'y a toujours pas de consensus mondial. D'abord défini par une pression intraoculaire élevée, cette dernière a ensuite été identifiée comme un facteur de risque du glaucome. La définition actuelle selon l'American Academy of Ophthalmology est « le GPAO est une neuropathie optique chronique progressive de l'adulte où la PIO et d'autres facteurs encore inconnus contribuent à la maladie et pour qui, en l'absence d'autres causes non identifiées, il existe une atrophie caractéristique du nerf optique et une perte des cellules ganglionnaires et de leurs axones » (6). La définition actuelle de l'European Glaucoma Society est quant à elle : « Une neuropathie optique chronique progressive qui a comme particularité commune des modifications morphologiques de la tête du nerf optique et des fibres nerveuses rétinienne en l'absence d'autres maladies oculaires ou de pathologies congénitales. Des pertes progressives des cellules ganglionnaires rétinienne et du champ visuel sont associées à ces modifications » (7). Selon l'OMS le glaucome peut être considéré comme « un groupe de pathologies oculaires ayant en commun une perte acquise caractéristique des cellules ganglionnaires rétinienne, à des niveaux au-delà de la perte normale due à l'âge, et à une atrophie correspondante du nerf optique » (8) qui note aussi que l'absence de consensus mondial est une perte fondamentale pour la recherche sur le glaucome. Pour cette thèse, nous allons nous appuyer sur la définition française qui est selon l'Haute Autorité de Santé : « Le glaucome est une neuropathie localisée au niveau de la papille optique, lieu de rassemblement des fibres visuelles rétinienne. Sa définition est anatomo-clinique : il se caractérise par l'association d'une atrophie du nerf optique (l'excavation du nerf optique étant le premier signe visible) et d'une altération du champ visuel, une pression intraoculaire (PIO) élevée ou normale. Bien que l'élévation de la pression intraoculaire soit un facteur de risque majeur, une personne ayant une hypertonie oculaire ne peut être considérée comme ayant un glaucome si les deux autres signes pathognomoniques ne sont pas associés » (9).

Dans cette pathologie, les terminaisons nerveuses du nerf optique sont abîmées au niveau de la rétine et le nerf optique perd progressivement ses fibres. Il en résulte une atteinte progressive

irréversible du champ visuel. Cette atteinte peut néanmoins être ralentie par des traitements si le diagnostic est réalisé avant la perte des fibres optiques.

2.2. Classification

Le glaucome peut se manifester sous une multitude de formes. D'après le dernier rapport de la HAS sur le glaucome (9) on peut établir un classement selon les trois types majeurs du glaucome : le glaucome à angle ouvert, le glaucome à angle fermé et le glaucome congénital.

2.2.1 Les glaucomes à angle ouvert

Dans les glaucomes à angle ouvert, la structure de l'angle irido-cornéen est ouvert, l'humeur aqueuse est donc en contact avec le trabéculum, c'est la texture même du trabéculum qui devient imperméable (glaucome primaire) ou alors une cause mécanique qui obstrue le trabéculum (glaucome secondaire).

2.2.1.1 Glaucome primaire à angle ouvert

Dans le glaucome primaire à angle ouvert, l'humeur aqueuse a accès au trabéculum, c'est la structure du tissu du trabéculum qui ne remplit plus ses fonctions physiologiques.

Il existe deux formes de glaucome primaire à angle ouvert :

- Le glaucome primitif à angle ouvert (GPAO) ou à pression intraoculaire élevée : Le trabéculum devient de moins en moins perméable ce qui conduit à l'augmentation de l'humeur aqueuse dans l'œil et donc à l'augmentation de la pression intraoculaire.
- Le glaucome à pression normale ou sans élévation de pression : Dans cette forme, il existe une atteinte du nerf optique et une altération du champ visuel sans que la PIO augmente.

2.2.1.2 Glaucome secondaire à angle ouvert

Ces formes sont nombreuses mais beaucoup moins fréquentes.

- Glaucome pigmentaire : Il est provoqué par une accumulation de pigment provenant de la face postérieure de l'iris qui obstruent le système d'écoulement de l'humeur aqueuse.
- Glaucome pseudo-exfoliatif : Il est provoqué par la production et le dépôt anormal de matériel fibrillaire pseudo-exfoliatif au niveau du trabéculum. Il en résulte une altération de la filtration de l'humeur aqueuse par obstruction mécanique.
- Glaucome post-traumatique : Après un choc, l'accumulation d'hématies dans l'angle irido-cornéen peut engendrer une altération de la filtration de l'humeur aqueuse au niveau du trabéculum.
- Glaucome cortisonique : L'administration de corticoïdes par voie locale (pommade ophtalmique, collyre) ou par voie systémique à fortes doses pendant une période prolongée peut engendrer une élévation de la pression intraoculaire.

2.2.2 Les glaucomes à angle fermé

Ils peuvent être primaires ou secondaires, l'occlusion de l'angle par l'iris peut être chronique, intermittente ou aigue. Les glaucomes chroniques par fermeture de l'angle associent un angle irido-cornéen étroit, la présence de goniosynéchies, une atteinte du nerf optique et un déficit du champ visuel (9).

Pour rappel, le trabéculum se situe à l'angle où l'iris et la cornée se rejoignent. Cet angle mesure 45° et pour que l'humeur aqueuse soit filtrée, elle doit entrer en contact avec le trabéculum. Plus l'angle sera étroit, moins l'humeur aqueuse parviendra au trabéculum. Dans les glaucomes à angle fermé l'iris s'appose contre le trabéculum et l'obstrue.

Contrairement aux formes de glaucome à angle ouvert où la pression augmente progressivement et lentement, dans les formes de glaucome aigu à angle fermé, la pression augmente en quelques heures. Dans la plupart des cas, la crise aiguë du glaucome est très douloureuse (maux de tête, vertiges, nausées, vomissements, œil rouge et déformé), il s'agit d'une urgence médicale car le patient peut perdre la vue définitivement.

Il existe deux formes de glaucome à angle fermé : le glaucome primitif par fermeture de l'angle ou glaucome aigu par fermeture de l'angle (GAFA) et les glaucomes secondaires à angle fermé.

2.2.3 Les glaucomes congénitaux

C'est une forme rare du glaucome dont l'apparition survient avant 3ans. On parle de glaucome infantile précoce chez le nouveau-né, de glaucome infantile chez l'enfant et de glaucome juvénile chez les enfants de plus d'un an.

Les glaucomes les plus fréquents dans le monde sont le GPAO et le GAFA avec des répartitions différentes selon les ethnies. Pour les caucasiens le plus fréquent est le GPAO, c'est celui que nous allons étudier tout au long de cette thèse.

3. PHYSIOPATHOLOGIE DU GPAO

Le GPAO est une neuropathie chronique, progressive engendrant une excavation de la papille suite à une destruction des fibres optiques. Longtemps asymptomatique (ce qui peut conduire à un retard de diagnostic), elle conduit ensuite inexorablement à une altération du champ visuel pouvant évoluer vers la cécité en l'absence de traitement. La neuropathie glaucomateuse est une pathologie complexe, génétique et multifactorielle dont les mécanismes restent à ce jour très mal compris.

Cependant deux principales hypothèses biomécaniques peuvent en expliquer les signes cliniques : la théorie mécanique liée à l'augmentation de la pression intraoculaire (hypertonie intraoculaire) et la théorie vasculaire liées au flux sanguin dans la portion laminaire de la tête du nerf optique (TNO) (1).

Selon la théorie mécanique, l'hypertonie intraoculaire, due dans le cas du GPAO à un défaut de perméabilité du trabéculum, entrainerait un remodelage de la structure de la tête du nerf optique

(TNO) à l'origine de la destruction des cellules rétinienne (10). La papille ou TNO est un point faible dans l'enveloppe cornéosclérale, ce serait le site principal des lésions des axones des cellules ganglionnaires rétiniennes (CGR) dans le glaucome (11). En cas d'augmentation de la PIO, les tissus de la lame criblée s'étirent, se compressent et se réarrangent au sein de la tête du nerf optique (12). La compression de ces tissus entraînerait une compression des axones des CGR et ainsi la destruction des fibres nerveuses rétiniennes.

Selon la théorie vasculaire, des dysrégulations vasculaires au sein du nerf optique aggraverait les atteintes histologiques et cliniques de la neuropathie optique glaucomateuse. L'hypoperfusion du nerf optique serait due à la réduction de la pression de perfusion oculaire et/ou atteinte de l'autorégulation vasculaire. De nombreuses études rapporte une pression de perfusion oculaire diminuée chez les patients atteints du glaucome (13). Une meilleure connaissance des réponses vasculaires au cours du GPAO permettraient d'identifier des cibles thérapeutiques.

Les recherches de ces dernières décennies se focalise essentiellement sur la neurodegenescence rétinienne glaucomateuse en étudiant les mécanismes impliqués dans la mort par apoptose. L'amélioration de nos connaissances sur ces mécanismes pourrait ouvrir la voie à de nouvelles thérapies neuroprotectrices.

Ils existent plusieurs voies permettant de mettre en jeu le processus d'apoptose (mort cellulaire programmée) :

- La voie extrinsèque via les récepteurs membranaires TNF- α . L'activation du récepteur va, via une cascade de réactions, induire une apoptose. Il a été montré une surexpression de TNF- α dans la rétine et le vitré chez les patients atteint du glaucome (14). La voie extrinsèque fonctionne aussi avec le récepteur Fas/CD95 où le fas-ligand vient se lier. Le complexe fas/Fas-ligand est impliqué dans certaines réactions inflammatoires et dans le contrôle de la prolifération et de l'apoptose cellulaire.
- La voie intrinsèque (voie mitochondriale) : la mitochondrie assure la chaîne respiratoire cellulaire et permet donc à la cellule de survivre. Sa perméabilité est assurée par la famille Bcl-2. La perméabilisation pathologique de la membrane

mitochondriale libère des protéines apoptotiques telles que le cytochrome c. Cette perméabilisation pathologique pourrait être induite par l'élévation de la PIO et l'ischémie de la tête du nerf optique (15).

Outre les mécanismes mis en jeu lors du processus de l'apoptose, quatre facteurs majeurs d'agression favorisant la neurodégénérescence rétinienne glaucomateuse ont été à ce jour identifiés (figure8) (16):

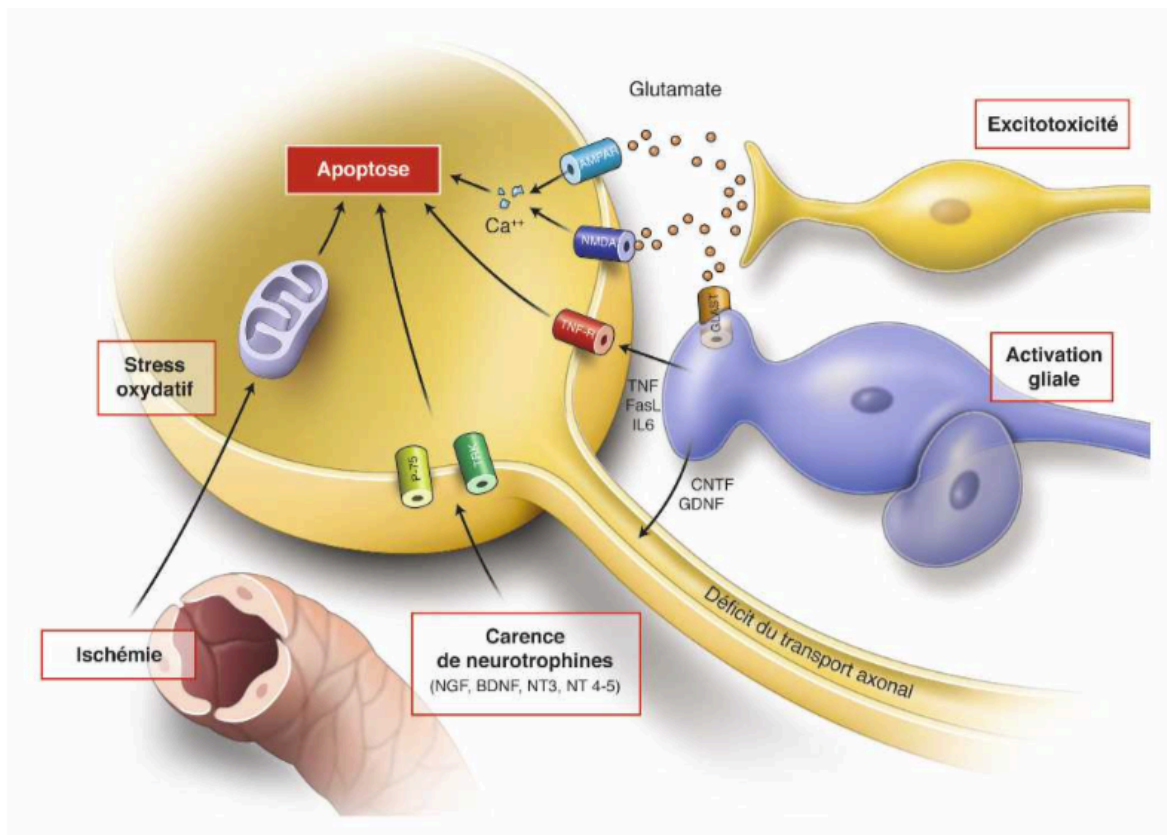


Figure 8 : Les quatre facteurs d'agression favorisant la neurodégénérescence de la CGR. (2)

- La carence en neurotrophines :

Les neurotrophines sont des protéines de bas poids moléculaires qui régulent le développement, la viabilité et les fonctions des neurones. Les quatre principales neurotrophines d'origine neuronale sont le nerve growth factor (NGF) ; le brain-derived neurotrophic factor (BDNF) ; la neurotrophine 3 (NT-3) ; la neurotrophine 4/5 (NT-4/5)

La majorité des neurotrophines sont d'origine centrale, elles sont synthétisées au niveau du colliculus pour les CGR puis transportées de façon rétrograde le long de l'axone jusqu'à la

terminaison nerveuse. Un déficit de ce transport rétrograde serait à l'origine de la privation en neurotrophines (17). Une étude de 2000 a montré chez les rats que l'élévation de la PIO inhibait le transport axonal de BDNF (18).

Une perspective de thérapie serait donc un apport en neurotrophines. Un apport complémentaire de BDNF par injection intravitréenne ou par transfection de vecteurs viraux améliorerait la morphologie, la fonction et la survie des cellules ganglionnaires rétiniennes (19).

Il a été montré sur une étude de 3 patients glaucomateux en 2009 que l'apport de NGF par voie topique réduirait l'apoptose neuronale et améliorerait la fonction visuelle (20).

La complexité des voies de signalisations (l'équilibre entre la viabilité et l'apoptose des cellules ganglionnaires rétiniennes) en réponse à l'apport de neurotrophines et la variabilité d'expression des récepteurs TrK à la surface des CGR fait obstacle aujourd'hui à la généralisation de telles thérapeutiques. Les recherches se tournent vers le complexe neurotrophine/ récepteur BDNF/Trk.

Dans la rétine, deux autres facteurs neurotrophiques ont été identifiés comme acteurs potentiels de l'apoptose au cours du glaucome : le ciliary neurotrophic factor (CNTF) et le glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF).

Le CNTF se lierait aux récepteurs CNTF- α et favoriserait la survie des cellules ganglionnaires rétiniennes en activant la voie de signalisation STAT3 (21). En expérimentation, l'apport de CNTF exogène par transfection virale aurait permis de protéger la neuro rétine lors d'ischémie et d'hypertonie chez l'animal, voire de favoriser la repousse axonale (22). Une thérapie associant un apport de CNTF et de BDNF favorisait ainsi la survie des CGR et la repousse axonale de manière complémentaire.

- L'excitotoxicité du glutamate

Le glutamate participe à la neurotransmission entre les photorécepteurs et les cellules bipolaires d'une part, et à la neurotransmission entre les cellules bipolaires et les CGR d'autre part. Sa recapture neuronale s'effectue majoritairement par les récepteurs NMDA. L'hypothèse de l'excitotoxicité est basée sur le fait qu'un excès de glutamate provoquerait une mort cellulaire des CGR par activation des signaux pro-apoptiques (17).

Certaines études ont montré une augmentation du glutamate dans le vitré chez les patients atteints du GPAO (23). Cependant, d'autres études n'ont pas réussi à identifier cette élévation. Nos connaissances dans l'éventuel rôle d'un excès de glutamate dans la neurodégénérescence

des CGR sont encore minces. Actuellement, l'apport de mémantine par voie orale (antagoniste des récepteurs NDMA) s'est soldé par un échec (24) mais une étude expérimentale sur des souris montre qu'une administration intravitreuse de Mémantine après une dégénérescence du nerf optique a un effet glioprotecteur sur le nombre d'astrocytes rétinien (25). De plus une étude de 2017 montre que l'activation des récepteurs mGlu1 joue un rôle clef dans la dégénérescence des CGR et encourage l'étude de ces récepteurs (26).

- Le stress oxydant et l'ischémie

Le stress oxydant résulte d'un excès d'espèces réactive de l'oxygène (= ROS = Reactive oxygen species) secondaire à une dysfonction mitochondriale. Les ROS dégradent les protéines et l'ADN conduisant à une mort cellulaire. Dans le GPAO, l'HIO et les troubles de la perfusion du nerf optique contribuerait aux stress oxydants rétinien. Certaines ROS et les dommages intracellulaires qui en résultent ont été identifiés chez l'animal et chez certains patients atteints de GPAO (27). La mitochondrie, en situation d'hypoxie, est à l'origine d'une cascade de réaction conduisant à la sécrétion d'érythropoïétine, de la protéine Hsp-27 et de VGF. Des concentrations élevées de ces derniers ont été retrouvés dans l'humeur aqueuse de patients atteints de GPAO (28). Les cellules disposent de nombreux mécanismes antioxydants dont la dysfonction pourrait jouer un rôle dans la neurodégénérescence rétinienne.

Le bleu de méthylène est un neuroprotecteur aux propriétés antioxydantes directes au sein de la mitochondrie. Il pourrait à l'avenir être utilisé contre la neurodégénérescence rétinienne. Les études en sont à l'état expérimental chez l'animal (29).

- L'activation gliale

Les astrocytes, composante de la macroglie, sont physiologiquement en étroite relation avec les cellules ganglionnaires rétiniennes. L'activation de la macroglie est caractérisée dans le glaucome par la prolifération et l'hypertrophie cellulaire (astrocytose), l'expression de marqueurs d'activation et la dérégulation de l'expression de certains gènes en rapport avec la sécrétion et la dégradation de la matrice extracellulaire (30). L'ensemble de ces altérations astrocytaires provoquerait un remodelage pathologique de la TNO responsable d'une ischémie rétinienne par compression vasculaire comme vu précédemment. Les astrocytes seraient aussi sensibles à certaines molécules retrouvées en excès dans la pathologie glaucomateuse : le

monoxyde de carbone (NO), certaines interleukines, le TNF- α et les endothélines. Il a été montré que l'excès d'endothéline-1 entraînerait une ischémie et une mort neuronale chez l'animal (31).

Les cellules gliales de Müller ont un rôle déterminant dans la régulation de l'homéostasie rétinienne (32). Elles assurent une protection neuronale en condition physiologique en produisant des anti-oxydants et des neurotrophines, en régulant le flux d'ions et d'eau et en recyclant le glutamate. Dans le GPAO, l'élévation de la pression intraoculaire induirait une activation cellulaire, une dérégulation de leurs fonctions protectrices physiologique, voir la sécrétion de facteurs neurotoxiques (NO, TNF et α 2macroglobine) (33).

Une activation de la microglie (ensemble des cellules immunes rétinienne) a été détecté chez l'homme glaucomateux (34). Cela entraînerait une sécrétion de facteurs neurotoxiques (NO, TNF α , endothélines et interleukines) et un défaut de clairance des débris cellulaires et radicaux libres. Une future stratégie thérapeutique sera l'inhibition de cette activation.

Une approche globale de ces processus permettra de développer une stratégie thérapeutique neuroprotectrice et anti-inflammatoire.

4. CLINIQUE

Le GPAO est une maladie longtemps asymptomatique, ce qui complique son diagnostic. Néanmoins les signes cliniques peuvent se résumer par cette triade :

- L'élévation pathologique de la PIO (définie par une mesure supérieure à 21 mmHg). Néanmoins l'hypertonie peut être absente du tableau clinique, ce n'est donc pas un critère d'exclusion.
- Les altérations du champs visuel, signe infaillible de l'évolution de la maladie.
- L'élargissement de l'excavation de la papille.

5. EPIDEMIOLOGIE

5.1 Prévalence du GPAO

Les glaucomes sont la deuxième cause mondiale de cécité derrière la cataracte. Ils constituent la première cause de cécité irréversible.

Il est difficile d'établir une épidémiologie car il n'y a pas de consensus sur la définition même du glaucome. Sa définition a changé au cours des dernières décennies : au début du XXème siècle seule la pression intraoculaire était considérée alors que maintenant on prend en compte également les anomalies du champ visuel et de la papille optique.

Depuis 2002 les études de prévalence se reposent sur la définition du glaucome selon l'ISGEO (International Society for geographical and epidemiological Ophtalmology) (35) qui est :

- Catégorie 1 (atteinte de la structure et de la fonction) : anomalies structurales avec cup/disc ratio (CDR) ou asymétrie du CDR $> 97,5^e$ percentile de la population normale, ou un anneau neurorétinien $< 0,1$ CDR entre 11 heures et 1 heure ou 5 heures et 7 heures associées à des anomalies fonctionnelles du champ visuel consistantes avec un glaucome.

- Catégorie 2 (atteinte sévère de la structure sans preuve fonctionnelle) : si un champ visuel est non fiable ou non réalisé, anomalies structurelles avec CDR ou asymétrie du CDR > 99,5^e percentile de la population normale. Pour les catégories 1 et 2, les atteintes oculaires entraînant un déficit du champ visuel ou une modification de l'excavation autres que le glaucome doivent être éliminées.
- Catégorie 3 (papille non vue, champ visuel impossible) : acuité visuelle basse (inférieure à 2/10) et PIO > 99,5^e percentile, ou évidence de chirurgie du glaucome, ou documentation antérieure sur dossier médical.

La prévalence du glaucome varie selon les études de 0,71 à 7 % (1).

5.2 Incidence du GPAO

Le principal facteur de variation est l'origine ethnique ce qui peut s'expliquer probablement par les différences génétiques et environnementales. D'une façon très globale selon une méta analyse combinant les résultats de 46 études publiées en 2006 la prévalence du GPAO est estimée à 2,1 % (IC₉₅ % : 1,6-2,7) pour la population caucasienne, 4,2 % (IC₉₅ % : 3,1-5,8) pour la population noire et 1,4 % (IC₉₅ % : 1-2) pour la population asiatique (36).

D'après une étude publiée dans l'Arch Ophtalmol en 2004, la prévalence du glaucome augmente avec l'âge. En effet chez les sujets blancs, la prévalence du glaucome chez les sujets de 50 à 54 ans est de 0,89 %, puis de 2,16 % chez les 70 à 74 ans et 6,94 % chez les 80 ans et plus.

Chez les sujets noirs, la prévalence du glaucome est de 2,24 % chez les 50 à 54 ans, 5,89 % pour les 70 à 74 ans et 9,82 % chez les 80 ans et plus (Figure9) (37). Au vu de la population vieillissante, le glaucome va, de par sa prévalence croissante et son coût, devenir une préoccupation majeure de santé publique.

Prevalence of Glaucoma by Age, Gender, and Race*

Age, y	Prevalence/100 Population (95% CI)		
	White Subjects	Black Subjects	Hispanic Subjects
Women			
40-49	0.83 (0.65-1.06)	15.1 (0.94-2.41)	0.34 (0.15-0.72)
50-54	0.89 (0.78-1.02)	2.24 (1.59-3.14)	0.65 (0.37-1.15)
55-59	1.02 (0.89-1.16)	2.86 (2.16-3.78)	0.98 (0.61-1.58)
60-64	1.23 (1.07-1.41)	3.65 (2.83-4.69)	1.49 (0.97-2.28)
65-69	1.58 (1.37-1.82)	4.64 (3.54-6.05)	2.24 (1.43-3.49)
70-74	2.16 (1.87-2.49)	5.89 (4.28-8.05)	3.36 (2.00-5.60)
75-79	3.12 (2.68-3.63)	7.45 (5.06-10.84)	5.01 (2.68-9.15)
≥80	6.94 (5.40-8.88)	9.82 (6.08-15.48)	10.05 (4.35-21.52)
Men			
40-49	0.36 (0.27-0.47)	0.55 (0.31-0.95)	0.39 (0.18-0.85)
50-54	0.61 (0.50-0.74)	1.71 (1.25-2.32)	0.69 (0.39-1.25)
55-59	0.85 (0.72-1.00)	3.06 (2.30-4.04)	1.00 (0.61-1.64)
60-64	1.18 (1.02-1.37)	4.94 (3.69-6.59)	1.44 (0.92-2.24)
65-69	1.64 (1.40-1.91)	7.24 (5.40-9.63)	2.07 (1.32-3.23)
70-74	2.27 (1.90-2.72)	9.62 (7.29-12.59)	2.97 (1.79-4.89)
75-79	3.14 (2.53-3.90)	11.65 (8.81-15.25)	4.23 (2.32-7.60)
≥80	5.58 (4.15-7.47)	13.21 (7.85-21.38)	7.91 (3.53-16.77)

Abbreviation: CI, confidence interval.

* Glaucoma indicates primary open-angle glaucoma.

Figure 9 : Prévalence du glaucome en fonction de l'âge, du genre et de la race (38)

Dans une étude française de 2006 (38), l'analyse de régression logistique a montré que l'âge et une augmentation de la pression intraoculaire (PIO) était positivement associé au risque de survenue d'un glaucome. Une PIO supérieure à 21 mmHg est observée chez 10,1 % des hommes et 6,4 % des femmes. Cette prévalence augmente avec l'âge : de 5,3 % pour les hommes âgés de 18-39 ans à 15,5 % chez les plus de 59 ans (Figure10). Pour les femmes la prévalence passe de 3 % chez les 18-39 ans à 7,5 % chez les plus de 59 ans. Le diagnostic de glaucome était établi chez 2,2 % des hommes et 3 % des femmes. La prévalence du glaucome est de 0,8 % chez les hommes les plus jeunes et 5,7 % chez les plus âgés (respectivement dans la même classe d'âge de 0,6 % et 4,7 % pour les femmes). Cette étude confirme l'augmentation de la PIO avec l'âge, et la nature liée à l'âge des deux affections que constituent l'hypertonie oculaire et les glaucomes à pression élevée.

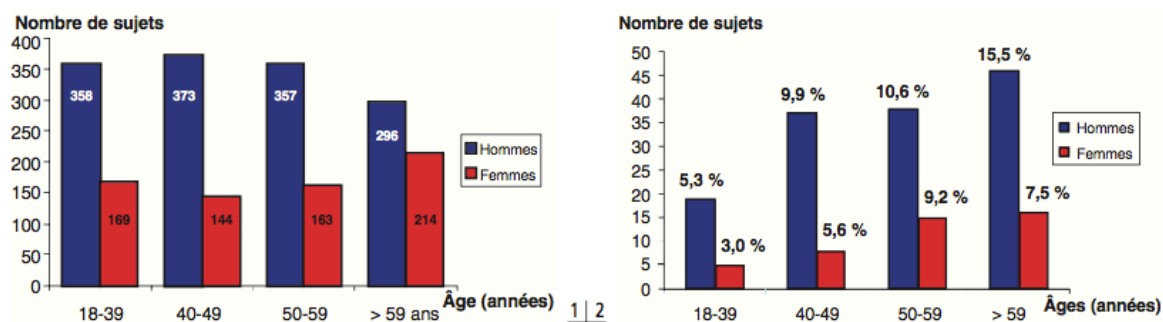


Figure 1 : Répartition par classe d'âge des sujets ayant eu la tonométrie oculaire (n = 2 074).
Figure 2 : Nombre et pourcentage de sujets avec une PIO supérieure à 21 mmHg, par tranches d'âge.

Figure 10 : Corrélation entre l'âge et l'hypertonie oculaire (39)

5.3 Les facteurs de risques du GPAO

Les facteurs de risques du GPAO sont nombreux et complexes. Ils n'influent pas tous au même stade de la maladie, un facteur de risque favorisant l'apparition du glaucome n'aggrave pas forcément la pathologie une fois développée. Nous pouvons classer les facteurs de risques en trois catégories : Les facteurs de prédispositions chez un sujet sain, les facteurs de risques d'apparition chez un sujet hypertone et les facteurs d'aggravation du glaucome (39). Outre l'âge et l'hypertonie oculaire (cf 5.2), d'autres facteurs de risques du glaucome ont été identifiés :

- Origine ethnique :

L'origine ethnique est un fort facteur prédisposant (cf 5.2) mais ne semble pas être un facteur de risque de progression (40).

- Les antécédents et facteurs génétiques :

Plusieurs études ont montré une corrélation positive entre l'apparition du glaucome et antécédents familiaux (41) (42). Une étude de 2007 montre que la famille apparentée du premier degré d'une personne atteinte du glaucome a 22 % de chance de développer un glaucome tandis que le risque est de 2 à 3 % dans la population générale (43). L'existence d'antécédents familiaux ne semble pas pour autant être un facteur de progression du glaucome (44). Différents gènes ont été identifiés tels que la mutation du gène de la myociline que l'on retrouve plus fréquemment chez les patients atteints du glaucome dont le rôle n'est pas encore élucidé.

- Le rapport excavation/disque optique (C/D) élevé :

Un rapport d'excavation/disque optique $> 0,7$ est associé à un risque d'apparition du glaucome multiplié par 7,9 (IC_{95%} : 4,4 ; 14,1) (41). Une étude a montré que la présence d'une hémorragie peripapillaire serait un facteur d'aggravation du GPAO (45). Selon une étude datant de 2005, l'existence d'un disque optique suspect, défini par un rapport C/D $> 0,6$ et/ou une hémorragie peripapillaire et/ou une asymétrie des rapport C/D, serait corrélé à un risque de progression du glaucome 2,9 fois plus élevé (IC_{95%} : 1,34 ; 6,30) (46).

- L'épaisseur cornéenne $< 588\mu\text{m}$:

Les techniques de mesures de la PIO (tonomètre à aplanation, tonomètre à air) sont sensibles à l'épaisseur de la cornée : les mesures effectuées sur une cornée fine peuvent être sous-estimées. Partant de ce principe, les patients ayant une cornée fine peuvent être exposés à un risque plus important d'apparition et de progression du glaucome en raison d'un traitement hypotonisant insuffisant (39).

- La myopie :

Le risque d'apparition du glaucome semble plus élevé chez les patients myopes (47). Il a été montré que chez des patients hypertones, les myopes avait un risque d'apparition du glaucome 1,5 plus élevé que la population normale (IC_{95%} : 1,0 ; 2,2) (48). Cependant la myopie ne semble pas avoir d'influence sur la progression de la maladie (39).

- Syndrome exfoliatif

Le risque de développer un glaucome est augmenté en cas de syndrome exfoliatif (41). Il a été également montré que la présence d'un syndrome exfoliatif était un risque d'aggravation du glaucome avec un risque de dégradation du champ visuel multiplié par 2,2 (IC_{95%} : 1,31 ; 3,74) (49).

- Le diabète

Les études sur la corrélation entre diabète et glaucome sont contradictoires. Certaines ont trouvé un risque d'apparition du GPAO plus élevé chez les diabétiques (50) (51) tandis que d'autres n'ont pas trouvé de corrélation entre les deux pathologies (41). Les études s'accordent toutefois à considérer que le diabète n'est pas un facteur aggravant du GPAO (40).

- L'hypothyroïdie

Les études sur l'association entre hypothyroïdie et glaucome sont très controversée : la plupart n'ont trouvé aucun lien entre les deux (52) mais quelques études suggèrent un lien possible (53).

- L'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle, contrôlée ou non, est un facteur d'augmentation de la pression intraoculaire (54). Cependant, le rôle de l'hypertension artérielle comme facteur d'apparition du glaucome n'est pas clair : certaines études suggèrent une corrélation entre une hypertension artérielle et le GPAO (55) tandis que d'autres n'y voient aucun lien significatif (56).

Des études sur la pression de perfusion, définie comme la différence entre la pression artérielle et la pression intraoculaire, ont toutefois montré qu'une pression de perfusion basse était un facteur important d'apparition du glaucome (57).

Tableau 1 : Les facteurs de prédisposition, de risques d'apparition et d'aggravation du glaucome (les facteurs de risques majeurs sont en gras) liste non exhaustive (40)

Facteurs de prédisposition du glaucome chez un sujet sain	Facteurs de risque d'apparition chez un sujet sain	Facteurs d'aggravation du glaucome
Âge	Âge	Âge
Antécédents familiaux	Ethnie	Niveau de la PIO / Fluctuation de la PIO
Ethnie	Épaisseur cornéenne diminuée	Rapport C/D élevé / Asymétrie
PIO élevée	Niveau de la PIO / Fluctuation de la PIO	Hémorragies peripapillaires
Rapport C/D élevé	Rapport C/D élevé	Ethnie
Myopie	Diabète	Pression de perfusion basse
Hypothyroïdie	Pression de perfusion basse	
Diabète	Myopie	
HTA		

DEUXIEME PARTIE : PRISE EN CHARGE DU GLAUCOME PRIMITIF A ANGLE OUVERT, DU DEPISTAGE AU TRAITEMENT

1. DEPISTAGE DU GPAO

1.1 Rappels statistiques

Avant d'exposer les diverses méthodes permettant de faire le diagnostic du GPAO, il convient de faire un rappel des évaluations statistiques puisqu'on se repose sur elles pour déterminer la valeur d'une méthode de dépistage :

Spécificité : Capacité d'un test à donner un résultat négatif lorsque l'hypothèse n'est pas vérifiée. Aptitude d'un test à dire que quelqu'un est sain.

Sensibilité : capacité d'un test à donner un résultat positif lorsque l'hypothèse est vérifiée. Aptitude d'un test à dire que quelqu'un est malade

	Malade	Non Malade
Test positif	VP	FP
Test négatif	FN	VN

Les vrais positifs (VP) représentent le nombre d'individus malade avec un test positif

Les faux positif (FP) représentent le nombre d'individu non malade avec un test positif

Les faux négatif (FN) représentent le nombre d'individu malade avec un test négatif

Les vrais négatifs (VN) représentent le nombre d'individu malade avec un test négatif

Valeur prédictive positive (VPP) : c'est la probabilité que la maladie soit présente lorsqu'un test est positif. $VPP = \frac{VP}{VP+FP}$

Valeur prédictive négative (VPN) : c'est la probabilité que la maladie ne soit pas présente si un test est négatif. $VPN = \frac{VN}{VN+FN}$

1.2 Méthodes de dépistage du glaucome

La recherche de glaucome doit se faire pour tout examen oculaire de routine puisqu'il s'agit souvent d'une maladie asymptomatique. Les recommandations françaises suggèrent de faire un dépistage chez tous les sujets âgés de plus de 40 ans consultant pour une presbytie. Lorsqu'elle devient symptomatique (perte de vision), la maladie est déjà très avancée. Or l'atteinte fonctionnelle des nerfs optiques peut être évitée ou retardée grâce aux traitements du glaucome à condition que la destruction des cellules nerveuses n'ait pas encore eu lieu. Le diagnostic précoce est donc indispensable.

Un dépistage systématique et régulier est recommandé à partir de 40 ans, surtout chez les sujets à risques. L'ensemble des recommandations actuelles préconisent quatre examens diagnostiques du glaucome (9) :

1.2.1 Tonométrie ou mesure de la pression intraoculaire :

Le principe est de déterminer le tonus oculaire en appliquant une dépression sur la cornée. La technique de référence est la tonométrie à aplanation de Goldmann. Une PIO > 21mmHg est considérée comme élevée. Selon une étude (58), la VPP de la pression-intraoculaire utilisée comme test diagnostic du glaucome varie de 0,09 à 0,48. Cela est lié au fait que le glaucome ne se développe pas chez tous les sujets présentant une HIO.

De plus il est important de noter que différents éléments influent sur la PIO : le cycle circadien, l'épaisseur de la cornée, la prise de toxiques, la pression artérielle systolique, l'âge, l'exercice physique pré-examen et enfin la posture du patient lors de l'examen.

1.2.2 Exploration de la tête du nerf optique :

Le degré de l'atteinte du nerf optique permet de guider les objectifs du traitement initial. Il peut être observé via divers examens :

L'ophtalmoscopie ou fond d'œil permet d'examiner l'aspect, la forme, la couleur de la papille. La papille, réunion des fibres optiques, est un disque à bord nets présentant une excavation physiologique. L'augmentation de cette excavation, signe du glaucome, peut être mesurée par le rapport cup/disc (rapport de la largeur de l'excavation sur la largeur de la

papille). Le risque de développer un glaucome à 5 ans est élevée lorsque le rapport cup/disc (C/D) est $> 0,7$. Le VPP du ratio cup/disc pour le diagnostic du glaucome varie de 0,06 à 0,41 (58). Cependant chez les ophtalmologistes expérimentés, l'examen de la papille au fond d'œil aurait une sensibilité et une spécificité élevées (0,90).

L'exploration automatisée de la tête du nerf optique via la polarimétrie par balayage laser (GDx-NFA), la tomographie par cohérence optique (OCT), la tomographie par balayage laser (HRT) :

Le tomographie confocale par balayage laser (HRT) utilise un balayage laser pour obtenir des coupes frontales et calculer une topographie moyenne du disque optique.

Le GDx-NFA, basée sur la propriété de biréfringence des fibres rétiniennes, permet d'en mesurer l'épaisseur.

L'OCT permet de mesurer l'épaisseur du nerf optique et des fibres nerveuses rétiniennes. C'est une technique basée sur la réfraction de rayons lasers ce qui permet de visualiser des structures anatomiques en coupe avec une précision de 5 à 10 μm . L'imagerie rétinienne par OCT permet de réaliser une analyse quantitative de l'épaisseur de la couche des fibres du nerf optique mais également d'autres structures potentiellement touchées dans le glaucome comme la surface de l'anneau neuro-rétinien, le volume de l'excavation. Ces valeurs quantitatives, comparées à une base de données normative permettent de poser le diagnostic et de réaliser un suivi évolutif des paramètres avec le temps. Au niveau de la tête du nerf optique, les premiers paramètres modifiés dans le glaucome sont l'épaisseur verticale de l'anneau rétinien, la surface globale de l'anneau rétinien (représenté sur la figure 11 par l'aire de l'ANR) et le rapport vertical C/D (Figure 11). Au niveau des fibres nerveuses rétiniennes, les paramètres qui permettent d'évaluer le stade du glaucome sont l'épaisseur des fibres rétiniennes dans la zone temporale inférieure, l'épaisseur des fibres rétiniennes dans le quadrant inférieur et l'épaisseur moyenne des fibres rétiniennes. (Figure 12) (59). D'après le rapport de la HAS de 2007 c'est une technique qui a une forte efficacité (forte sensibilité, forte spécificité) pour le diagnostic du GPAO, cette efficacité augmente avec la gravité de la maladie (60). Du fait de la simplicité et de la rapidité de ce test, il est devenu le test de référence avec l'examen du champ visuel.

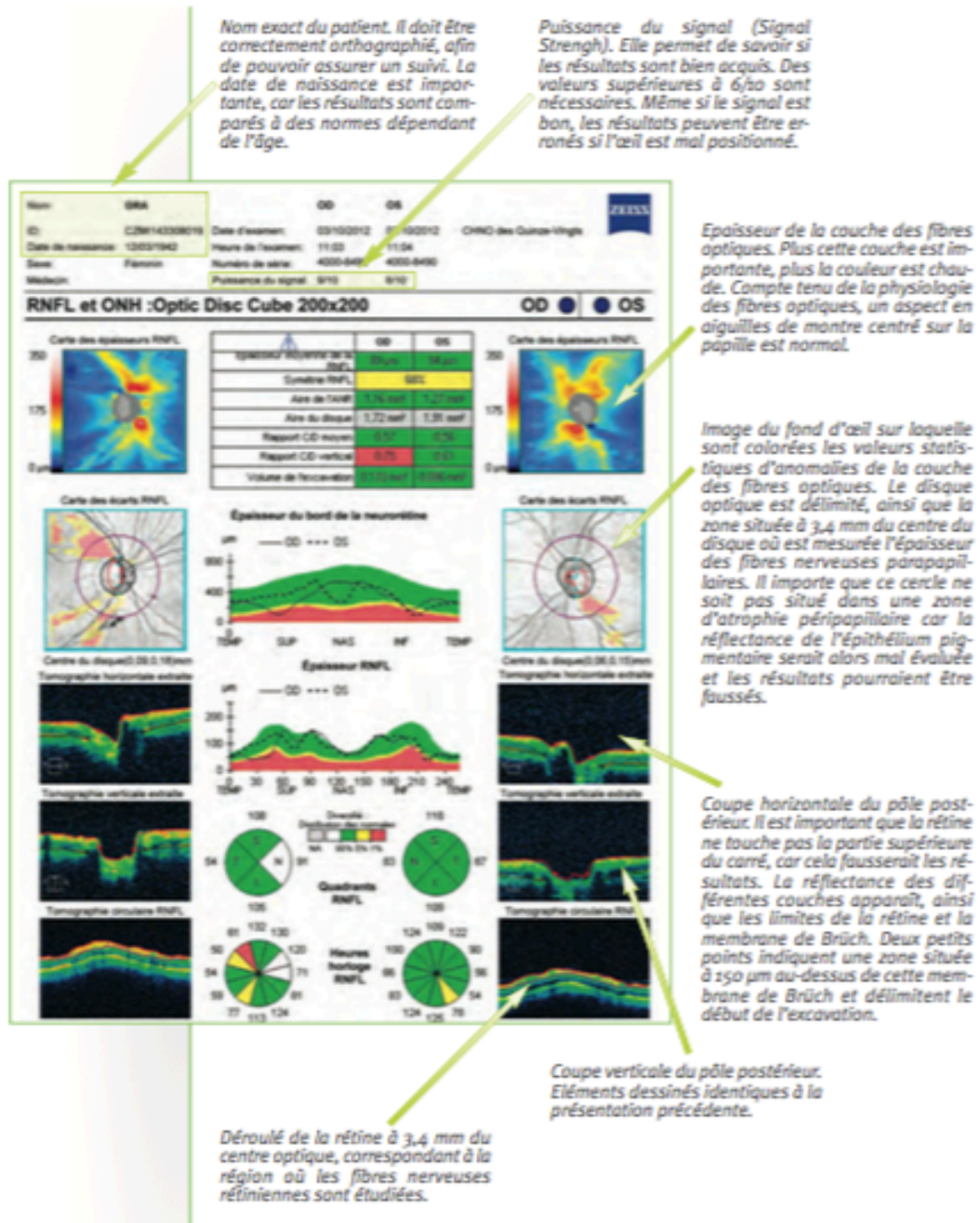


Figure 11 : Interprétation d'un résultat d'un OCT tête de nerf optique et analyse des fibres nerveuses rétiniennes (60)

1.2.3 Examen du champ visuel ou périmétrie :

Le champ visuel est la partie de l'espace qu'un œil peut percevoir autour du point qu'il fixe. L'examen de ce champ permet de cartographier cet espace et donc de repérer un éventuel point noir ou scotome. Il existe deux sortes de périmétrie (61):

La périmétrie cinétique : Réalisée à l'aide l'appareil de Goldmann., la technique repose sur la projection d'un point lumineux de taille et d'intensité lumineuse donnée déplacé de la périphérie vers le centre jusqu'à la visualisation de ce point par le patient. La manœuvre est répétée plusieurs fois sur différents méridiens sur 360°. La sensibilité et la spécificité de cette méthode sont élevées et la reproductibilité est forte.

La périmétrie statique : Dans cette méthode le point lumineux est fixe mais l'intensité lumineuse est augmentée jusqu'à sa perception par le patient. C'est une méthode plus précise mais plus longue.

1.2.4 Gonioscopie ou examen de l'angle irido-cornéen :

Cette technique permet d'évaluer la structure de l'angle irido-cornéen et donc de préciser le type de glaucome. Elle repose sur l'utilisation d'un verre de contact et d'une lampe à fente permettant la visualisation de l'angle irido-cornéen.

1.2.5 Réflexions sur la pertinence d'un programme national de dépistage

La prévalence du glaucome étant relativement basse en France (0,4 à 9 % avant 60 ans, 3 à 23 % à partir de 80 ans), il convient de réfléchir à la nécessité d'un programme national de dépistage systématique dans la population générale. Si la nécessité d'un traitement instauré précocement n'est pas à remettre en cause, il n'a pas été montré un réel bénéfice à instaurer un traitement chez des patients à un stade infraclinique (HIO mais pas de lésions). En 2006, la HAS n'a pas évalué pertinent de mettre en place un programme national de dépistage. Pour améliorer la performance du dépistage, il faudrait qu'il soit instauré dans une population cible où la prévalence du glaucome est supérieure à celle de la population générale. (Populations connues dans le cas du GPAO : myopes, antécédents familiaux cf facteurs de risques)

2. TRAITEMENT DU GPAO

Une fois le diagnostic du glaucome à angle ouvert posé, plusieurs stratégies thérapeutiques s'offrent au praticien. L'objectif étant de ralentir la perte progressive des fibres visuelles afin de maintenir l'acuité visuelle du patient.

Trois solutions thérapeutiques sont disponibles à ce jour : les traitements médicamenteux, les traitements par laser et les traitements chirurgicaux.

Classiquement, le traitement de première intention est la prescription médicamenteuse. Le choix de la molécule reposera sur les caractéristiques de la molécule (efficacité pressionnelle, tolérance, contres indications), les caractéristiques du patient (âge, facteurs de risques, observance, mode de vie) et les caractéristiques de la neuropathie elle-même (stade évolutif, vitesse de progression). Le praticien déterminera en fonction de ces nombreux facteurs le traitement à mettre en place.

En cas d'inefficacité du traitement médicamenteux, un traitement physique puis chirurgical doit alors être envisagé.

Il est important de noter que le traitement du GPAO s'inscrit dans la durée, c'est un traitement chronique. Le praticien doit donc évoquer les différentes thérapeutiques avec son patient et prendre en compte l'impact sur la qualité de vie et l'adhésion de son patient au traitement afin d'en améliorer l'observance. De plus, grâce aux nombreuses avancées de ces dernières années sur les traitements physiques et chirurgicaux, il est possible que ces derniers soient proposés plus précocement dans certaines situations cliniques (mauvaise observance, problème de surface oculaire...)

De nombreuses recherches sont en cours sur de nouveaux traitements médicamenteux mettant en jeu une neuroprotection (cf première partie 3) qui permettrait de stopper la perte progressive des fibres nerveuses rétiniennes et même les restaurer lorsqu'elles ont disparu. Cependant, à l'heure actuelle, même si de nombreuses études sont faites sur les agents neuroprotecteurs, ces derniers n'ont pas encore démontrés leur efficacité.

2.1 Traitement médicamenteux

L'introduction d'un traitement médicamenteux est, comme vu précédemment, généralement recommandé en première intention. Les traitements pharmacologiques actuels reposent sur la diminution de la pression intraoculaire en agissant de deux manières distinctes : Ils peuvent diminuer la production d'humeur aqueuse ou bien augmenter son élimination (Annexe 1). En abaissant la PIO, ils ralentissent la destruction des fibres nerveuses optiques.

C'est un traitement chronique puisqu'il ne permet pas une rémission de la pathologie mais permet d'en limiter l'avancée. Pour une bonne efficacité, les collyres doivent être instillés tous les jours, l'observance du traitement doit être bonne et les contrôles fréquents.

Plusieurs études ont démontré l'efficacité de ces traitements. Une réduction de 20 % de la PIO initiale entraîne une réduction de la conversion vers le glaucome de 54 % chez des patients présentant une hypertonie intraoculaire (62) et une réduction de 25 % de la PIO réduit de 45 % la progression du glaucome sur un suivi de 5 ans (63). Le consensus actuel cible un abaissement de la PIO de 20 %.

Ces notions, applicables à la population générale, doivent être adaptées à chaque patient par l'ophtalmologue. Il doit déterminer la PIO cible en tenant compte de la valeur de la PIO de départ, de l'importance des altérations glaucomateuses au moment du diagnostic, de l'âge et de l'espérance de vie, du taux de progression de la pathologie, de la présence de facteurs de risques et de la préférence de traitement du patient (7 p. 135).

Il convient également de contrôler les facteurs de risques modifiables tels que l'artériosclérose (via un arrêt du tabac, une diminution de l'hypertension artérielle, un accompagnement pour lutter contre la sédentarité), le diabète...

L'efficacité du traitement doit être évaluée régulièrement et les contrôles doivent être fréquents.

2.1.1 Les collyres contenant des prostaglandines

Les analogues des prostaglandines, introduites en 1996, sont à ce jour recommandés en première intention du fait de leur efficacité, de leur profil de tolérance et de leur profil pharmacocinétique (posologie simplifiée) (64). Le Latanoprost 0,005 % a été approuvé comme la molécule de premier choix dans le GPAO par l'European Medicines Evaluation Agency (EMA) et la Food and Drug Administration (FDA) (65).

Mécanisme d'action :

Les prostaglandines sont des molécules secrétées physiologiquement de manière autocrine ou paracrine par la plupart des cellules nucléées et agissent localement en produisant divers effets selon leur localisation.

Les analogues des prostaglandines (PG) sont des métabolites de l'acide arachidonique, acide gras poly insaturé. En ophtalmologie, les analogues des prostaglandines F2 α abaissent la pression intraoculaire principalement en augmentant l'efflux de l'humeur aqueuse par la voie uvéosclérale et avec des effets mineurs sur l'écoulement trabéculaire et aqueux (cf 1.3.1) (66).

Les prostaglandines entraînent un remodelage de la matrice extracellulaire du corps ciliaire et de la sclère. En détruisant certains composants de la matrice (collagène de type I, III et IV, fibronectine) via une activation des métalloprotéinase (MPP), les prostaglandines dérèglent le renouvellement de la matrice et en modifient la perméabilité. Il en résulte un élargissement des espaces musculaires ciliaires, permettant un passage facilité de l'HA par la voie uvéosclérale (67).

Les prostaglandines seraient également à l'origine d'une modification de la forme du muscle ciliaire avec une redistribution géographique de la vinculine et de l'actine induisant une relaxation du muscle ciliaire (66).

Pharmacocinétique :

L'action des prostaglandines débute deux heures après l'instillation du collyre et est maximale 8 à 12 heures après (68). Une méta-analyse a montré une réduction de la PIO pendant plus de 24 heures et cette réduction semble uniforme durant le rythme circadien, ce qui permet d'éviter les importantes fluctuations de PIO (69). L'efficacité des prostaglandines est meilleure

durant la journée avec une administration le soir, on préférera donc une administration journalière au coucher (70).

Une étude a montré une meilleure réduction de la PIO avec Latanoprost 0,005 % comparé au Timolol aux différentes heures de la journée (mesures effectuées à 3,00 am, 6,00 am, 9,00 am, 12,00 am, 9,00 pm et minuit) (71). Une méta-analyse montre également que les prostaglandines ont une meilleure efficacité sur 24 heures comparée aux autres traitements disponibles (réduction de la PIO de 31 % au pic et 28 % au creux comparé au Timolol 27 % au pic et 26 % au plus bas) (72).

Le Latanoprost et le Travoprost sont des prodrogues qui subissent une transformation enzymatique dans la cornée aboutissant à des métabolites actifs qui peuvent alors se lier aux récepteurs des prostaglandines. Le Bimatoprost est une prodrogue amine, structuralement décrit comme une prostamide.

Une étude a montré qu'une administration journalière de Latanoprost 0,05 % permet une meilleure réduction de la PIO (27 %) comparé au Timolol à raison de 2 administrations journalières (20 %) après six mois de traitement (73).

Pour le Travoprost, une étude a montré une baisse de la PIO de 25 à 32 % durant 24 heures (74). De plus une méta-analyse de 2006 montre une efficacité supérieure du Travoprost 0,004 % comparé au Timolol 0,5 % (75).

Pour le Bimatoprost, une étude a montré qu'il réduisait de 29 % la PIO à 24 heures (69) et une méta-analyse a également montrée une efficacité supérieure du Bimatoprost comparé au Timolol 0,5 % (76).

Les études effectuées sur une courte durée (< 12 semaines) montrent une différence d'efficacité entre les différentes molécules. La pression intraoculaire nocturne pour le Travoprost et le Latanoprost à deux semaines est de 18 mmHg vs 18,9 mmHg, respectivement et de 18,6 mmHg vs 18,7 mmHg respectivement à 12 mois (77). Cette étude suggère que le Travoprost pourrait avoir une efficacité plus rapide mais sur le long terme l'efficacité est identique.

Une méta-analyse des différentes études portant sur les différences entre les prostaglandines montre qu'il n'y a pas de différences significatives d'efficacité dans les études qui utilisent un modèle statistique rigoureux et des critères d'inclusion scientifiques (78) (68). Le maximum d'efficacité est atteint en 3 à 5 semaines, due au remodelage progressif du muscle ciliaire. Certaines études ont montré qu'un switch de molécule d'un analogue des prostaglandines à l'autre, surtout chez un patient non-répondeur, peut montrer des résultats (78).

Effets indésirables :

Le profil de tolérance des effets systémiques des prostaglandines est bon, mais elles sont associées à des effets indésirables locaux, généralement sans danger, mais qui peuvent réduire l'observance et l'adhérence du traitement.

Locaux :

- Hyperhémie conjonctivale : Vasodilatation des vaisseaux de la conjonctive provoquant un rougissement caractéristique des yeux. C'est l'effet indésirable le plus fréquent, il apparaît rapidement et disparaît progressivement avec le temps chez certains patients. L'effet est plus observé avec le Bimatoprost (45 %) et le travoprost (49 %) et moindre avec le latanoprost (28 %) (68) (64).
- Hyperpigmentation de l'iris :

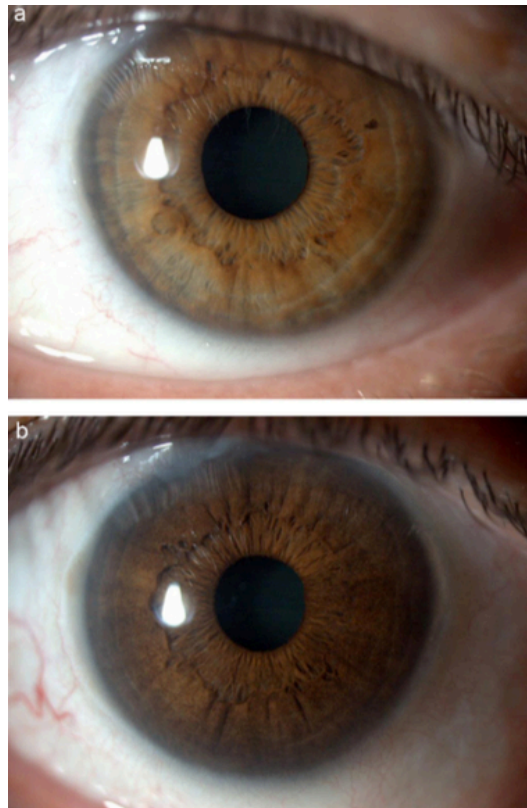


Figure 13 : Hyperpigmentation de l'iris irréversible sous prostaglandine par voie locale (80)

Due à une augmentation du nombre de mélanosomes au sein des mélanocytes. C'est un effet irréversible qui augmente de fréquence en fonction du degré de pigmentation initial (plus fréquent avec les yeux foncés que clairs). Il n'a pas été montré d'augmentation de risque de carcinome de mélanome oculaire puisque ce changement est lié à une sécrétion intracellulaire de mélatonine sans multiplication cellulaire.

- Hypertrichose :

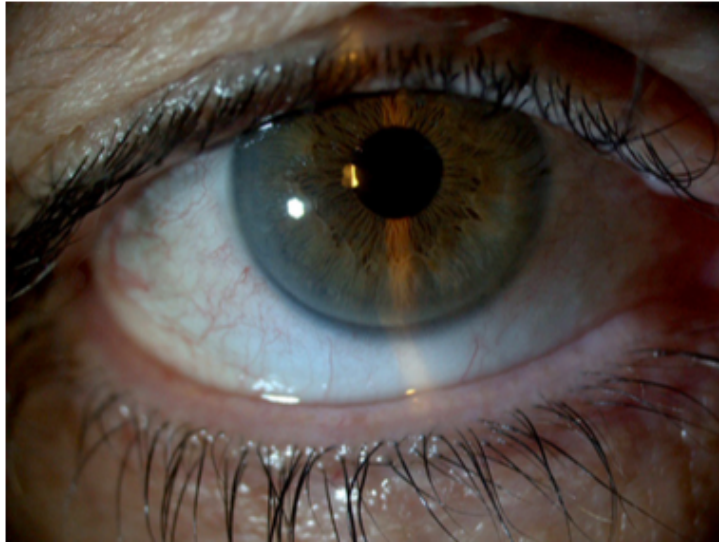


Figure 14 : Hypertrichose sous prostaglandines par voie locale (80)

C'est une élongation et un épaississement des cils réversible à l'arrêt du traitement qui peut être parfois unilatéral. La fréquence semble plus importante avec le Bimatoprost.

- Hyperpigmentation du tissu cutané palpébral : C'est un effet indésirable assez rare qui est réversible à l'arrêt du traitement.
- Irritation des yeux : Cela se manifeste par des yeux secs, qui peuvent gratter, brûler.

Systémiques : Généralement très bien tolérées, du fait de la faible dose administrée et du très faible passage systémique, il existe très peu d'effets indésirables et ils sont très rares :

- Exacerbation d'une crise d'asthme
- Effets cardiovasculaires

Contres indications absolues :

Hypersensibilité, grossesse, allaitement

Interactions : Aucune

2.1.2 Les collyres contenant des bêtabloquants

Apparus à la fin des années 70, les collyres bêtabloquants ont été les collyres les plus prescrits jusqu'à l'émergence des collyres contenant des prostaglandines et restent aujourd'hui largement prescrits.

Mécanisme d'action :

Les récepteurs adrénergiques se composent de trois grandes classes de récepteurs : les récepteurs α , les récepteurs α_2 et les récepteurs β . Les récepteurs β peuvent être divisés en trois sous types : β_1 , β_2 et β_3 à l'origine de différents effets selon leur localisation (tableau 2).

Tableau 2 : Effets du blocage des récepteurs adrénergiques bêta selon leur type et leur localisation

Récepteurs adrénergiques	Localisation	Effets du blocage des récepteurs par un bêtabloquant
β_1	Cœur	Inotrope négatif (diminue la force de contraction cardiaque) et chronotrope négatif (diminution de la fréquence cardiaque) → diminution de la pression artérielle
	Rein	Diminue la sécrétion de rénine → formation angiotensine II → Baisse de la pression artérielle
β_2	Vaisseaux	Vasoconstriction
	Bronches	Bronchoconstriction
	Œil	Diminution de la production de l'humeur aqueuse → Baisse de la PIO
β_3	Tissu adipeux	Lipolyse

Physiologiquement, les catécholamines (adrénaline et noradrénaline) se fixent sur les récepteurs β -adrénergiques membranaires et stimulent l'enzyme adénylcyclase. Cette enzyme, via une cascade de réaction, active la protéine PKA qui va être à l'origine de l'effet biologique en fonction du type de cellule. Au niveau oculaire, l'activation de PKA va entraîner une augmentation de l'activité de l'enzyme Na^+/K^+ ATPase qui va être à l'origine d'une excrétion

de Na⁺ dans la chambre postérieure et donc de la formation d'humeur aqueuse par appel osmotique.

Les β bloquants, antagonistes, se fixent sur les récepteurs β et inhibent cet effet.

Pharmacocinétique :

L'action des collyres débute 20 minutes après l'instillation et atteint son pic en 2 à 4 heures. L'action peut perdurer plus de 24 heures (79).

Une méta-analyse de 2005 comparant l'efficacité des différentes classes pharmacologiques disponibles montre chez les bétabloquants un abaissement pressionnel de 30 % (inférieur aux prostaglandines) (80). Une étude sur l'efficacité sur 24 heures du Timolol a montré une efficacité divisée par deux lors de la nuit comparée à l'efficacité journalière (81). Une autre étude montre que la solution sous forme d'hydrogel a raison d'une administration par jour avait la même efficacité journalière que le latanoprost durant la journée mais seul le latanoprost réduisait la PIO nocturne des patients (82). Le mécanisme d'action des bétabloquants (diminution de la production d'humeur aqueuse) peut expliquer ce phénomène du fait d'une production d'humeur aqueuse physiologiquement moindre durant la nuit.

L'efficacité sur l'abaissement de la pression intraoculaire est sensiblement identique d'une molécule à l'autre, même si elle semble un peu moindre pour le betaxolol (β 1 sélectif) (83). Grâce aux nouvelles formes à libération prolongée (Timoptol® 0,25 et 0,5 LP, Geltim® LP 1 mg/g), les collyres β bloquants peuvent être instillés une seule fois dans la journée. L'administration se fera de préférence le matin puisque la PIO a tendance à diminuer durant la nuit.

Propriétés pharmacologiques :

Activité sympathomimétique intrinsèque : Physiologiquement, lorsque les récepteurs β sont bloqués, toute action sympathomimétique est inhibée. Certains β bloquants (Cartéolol) ont une action double, en occupant ces récepteurs (antagonistes) mais aussi en provoquant une réponse sympathomimétique modérée (agonistes partiels).

L'utilisation de ce β bloquant en collyre permettrait d'en limiter certains effets indésirables : au niveau local, cela permettrait une meilleure tolérance au niveau de la perfusion oculaire et au

niveau général, cela permettrait d'obtenir une diminution de l'effet bradycardisant et un effet limité sur les résistances pulmonaires (84).

Cardiosélectivité : La plupart des β bloquants agissent sur les récepteurs β_1 et β_2 indifféremment. Le blocage des récepteurs β_2 peut entraîner des complications broncho-pulmonaires et une augmentation des résistances vasculaires périphériques (tableau 2) à l'origine de différents effets indésirables tels qu'un syndrome de Raynaud, une diminution du débit sanguin coronaire ou une ischémie du nerf optique.

Le Betaxolol, β_1 sélectif, a moins de risque de produire des effets indésirables. Le risque broncho-pulmonaire n'est toutefois pas exclu, puisque la cardiosélectivité est dose dépendante ce qui permet d'expliquer son efficacité au niveau des procès ciliaires composés majoritairement de récepteurs β_2 .

Effets indésirables :

Locaux : Généralement bien toléré, ils peuvent cependant être responsables exceptionnellement de réactions allergiques (larmolements, irritations). Une diminution de la sécrétion lacrymale est fréquente.

Généraux : Dus au passage dans la circulation systémique, ils sont moins fréquents mais à prendre en compte néanmoins.

- Complications cardiaques : De par leur action sur les récepteurs β_1 cardiaques, ils peuvent être responsables de bradycardies, arythmie voir de syncopes.
- Complications broncho-pulmonaires : De par leur action sur les récepteurs β_2 pulmonaires, ils peuvent être responsables de bronchoconstriction et donc être à l'origine de crises d'asthme.
- Complications vasculaires : Ils peuvent être responsables de syndrome de Raynaud
- Il a également été signalé d'autres effets indésirables : asthénie, diminution de la libido, troubles dépressifs, modification du profil lipidique, difficulté à l'équilibre d'un diabète...

Contres indications absolues :

- Asthmes
- Bronchospasmes
- Insuffisance cardiaque décompensée
- Blocs auriculoventriculaires 2^e et 3^e degrés
- Bradycardie symptomatique
- Syncopes de cause inconnues

Interactions médicamenteuses :

Associations contre indiqués :

- Floctafénine : En cas de choc ou d'hypotension due à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation
- Sultopride : Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive), par addition des effets bradycardisants

Associations déconseillées :

- Amiodarone : Troubles de la contractilité de l'automatisme et de la conduction

2.1.3 Les collyres α_2 -mimétiques

La découverte et la mise sur le marché de deux nouvelles molécules sympathomimétiques, l'apraclonidine (Iopidine 0,5 % collyre en 1995) et puis la Brimonidine (Alphagan 0,2 % en 1998), a permis d'élargir l'arsenal thérapeutique dans le traitement pour le glaucome à angle ouvert.

Mécanisme d'action :

Les sympathomimétiques agissent sur les récepteurs α_1 et α_2 de l'épithélium non pigmenté des procès ciliaires, des parois vasculaires du trabéculum et du sphincter de l'iris. La stimulation de ces récepteurs permet une diminution de la PIO en réduisant la sécrétion d'HA et en augmentant l'écoulement de la voie uvéosclérale. La brimonidine est plus sélective des récepteur α_2 évitant certains effets indésirables liés à la stimulation des récepteurs α_1 (rétraction des paupières, vasoconstriction et mydriase)

Pharmacocinétique :

L'apraclonidine 0,5 et 1 % atteint sa concentration maximale en deux heures et sa demi vie est de huit heures.

L'apraclonidine 1 % instillée à raison de deux fois par jour a montré une baisse de la pression intraoculaire de 22 % à la première heure, de 40 % à la cinquième heure et jusqu'à 25 % au-delà de la douzième heure (1). Cette efficacité sur le long terme explique son indication pour la prévention des hypertensions intraoculaire survenant au cours des séances de laser du traitement du glaucome.

L'apraclonidine 0,5 % est indiqué dans le traitement additionnel du GPAO chez des patients sous traitement maximal pour induire une baisse de la PIO afin de retarder le traitement par laser ou chirurgical.

La Brimonidine 0,2 % a un taux de fixation aux protéines de 29 %. 75 % de la dose administrée est excrétée dans les urines dans les 5 jours. La Brimonidine, 28 fois plus α_2 sélective, a une action plus ciblée sur la baisse de la PIO en entraînant moins d'effets indésirables à type de mydriase, vasoconstriction et rétraction des paupières. La baisse de la PIO au pic d'efficacité est de 22 à 28 %, inférieure au Timolol (25 à 29 %), au Latanoprost (29 à 33 %) et au Bimatoprost (31 à 35 %) mais supérieure au Dorzolamide (20 à 24 %) et au Betaxolol (22 à 25 %) (80).

Effets indésirables :

Apraclonide : essentiellement locaux

- . Lié à la stimulation des récepteurs $\alpha 1$: Blanchissement conjonctival, relèvement de la paupière, mydriase
- . Hyperhémie, prurit, larmoiement
- . Troubles du rythme, bradycardie, hypotension orthostatique
- . Troubles du sommeil, dépression
- . Sècheresse bouche-nez, dysgueusie, troubles digestifs

Brimonidine : moins fréquent que pour l'apraclonide

- Sècheresse buccale, dysgueusie et asthénie
- Hyperhémie
- Prurit oculaire
- Allergies

Contres indications absolues :

Apraclonide :

- Atteinte cardiovasculaire
- Insuffisance cardiaque
- Angor
- Pathologie coronarienne
- Hypertension artérielle
- Arythmies
- Troubles de la conduction

Brimonidine : Aucune

Interactions médicamenteuses :

Apraclonide :

- Inhibiteurs de la monoamine oxydase → Contre indiqué
- Sympathomimétiques systémiques → Contre indiqué
- Antidépresseurs tricycliques → Contre indiqué

Brimonidine :

- Inhibiteur de la monoamine oxydase → Contre indiqué
- Antidépresseur tricyclique et Miansérine → Contre indiqué

2.1.4 Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (AIC)

Le seul traitement disponible par voie orale du GPAO est l'acétazolamide (Diamox). L'introduction de formes collyres qui permettent d'en limiter les effets indésirables en 1995 du Dorzolamide (Trusopt) et quelques années plus tard du Brinzolamide (Azopt) confère une place de choix aux AIC dans le traitement pour le GPAO.

Mécanisme d'action :

L'anhydrase carbonique (AC) est une métalloenzyme qui a pour rôle de catalyser la réaction réversible qui hydrate de CO_2 pour créer du bicarbonate. Les AC II et IV sont impliqués dans le transport de fluide et d'ions au niveau oculaire. Ces deux enzymes jouent un rôle majeur dans la sécrétion de l'HA, en maintenant un pH adéquat pour un transport actif maximal de Na^+ . Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (AIC), en bloquant cette réaction, permettent une baisse de la production de l'humeur aqueuse et donc une chute de la PIO (1).

Pharmacocinétique :

Acétazolamide (Diamox®) : L'acétazolamide parvient à son site d'action par voie systémique et provoque une chute rapide de la PIO. Il réduit la sécrétion aqueuse de 40 à 60 %. Sa durée d'action est d'environ 6 heures et sa demi vie plasmatique de 5 heures, la posologie usuelle est d'un demi comprimé (125 mg) deux à trois fois par jour. La baisse de la PIO observée est de 20 à 40 % (85).

Dorzolamide (Trusopt®) et Brinzolamide (Azopt®) : Ils ont une action directe sur l'AC II et IV. Le Dorzolamine a une action qui débute une heure après l'administration du collyre et dure 8 heures. La posologie usuelle est d'une goutte trois fois par jour pour une baisse de la PIO de

20 à 24 % (80). L'efficacité est la même pour le brinzolamide mais il nécessite qu'une goutte deux fois par jour.

Effets indésirables :

Acétazolamine :

- Fuite potassique (constipation, fatigues, paresthésies)
- Complications cardiaques (perturbation de l'ECG, potentialisation de la digoxine)
- Acidose métabolique (anorexie, perte de la libido)
- Coliques néphrétiques
- Myopie transitoire et brutale
- Complications hématologiques (anémie, agranulocytose)

Dorzolamide et brinzolamide : Bien tolérés, ils présentent surtout des effets indésirables locaux tels qu'une conjonctive allergique ou une réaction palpébrale.

Contres indications absolues :

Acétazolamine :

- Hypersensibilité
- Insuffisance hépatique
- Insuffisance rénale chronique
- Insuffisance surrénalienne
- Colique néphrétique
- Grossesse et allaitement

Dorzolamide et brinzolamide :

- Hypersensibilité
- Insuffisance rénale chronique
- Acidose

Interactions médicamenteuses :

Acétazolamine :

- Carbamazépine : augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine et risque de surdosage
- Quinidinines (Hydroquinine et quinidine) : augmentation des concentrations plasmatiques de quinine et risque de surdosage
- Lithium : Diminution de la lithiémie avec risque d'échappement thérapeutique

Dorzolamide et brinzolamide : Aucune

2.1.5 Les collyres parasympathomimétiques

La pilocarpine, largement prescrite avant l'émergence des nouvelles classes thérapeutiques, est aujourd'hui très peu utilisé du fait de ces effets indésirables.

Mécanisme d'action :

La pilocarpine est un alcaloïde muscarinique extrait des feuilles d'un arbuste : le *Pilocarpus microphyllus*. Elle a été isolée en 1875.

Elle agit sur les récepteurs muscariniques M3 et stimule au niveau oculaire les fibres longitudinales du muscle ciliaire et le sphincter de l'iris. La contraction du muscle ciliaire entraîne leur ouverture et l'élargissement concomitant des espaces intertrabéculaires permet une diminution de la résistance à l'écoulement. L'écoulement de l'HA est ainsi facilité, ce qui permet une baisse de la PIO.

Pharmacocinétique :

D'une bonne efficacité avec une baisse de la PIO de 12 à 40 %, la pilocarpine est synergique avec les autres traitements. L'effet sur la PIO est à son maximum au bout de 2 heures et persiste 8 heures. Il convient de faire 4 instillations quotidiennes (1).

Effets indésirables :

Systémiques :

- Hypersudation
- Hypersialarhée
- Bradycardie
- Troubles digestifs

Locaux

- Dus à la contraction du sphincter irien : Myosis, effet stenopique, diminution de la vision nocturne
- Dus à la contraction du muscle ciliaire créant un spasme d'accommodation durant 2 heures avec une pseudomyopie et des céphalées. Cette contraction peut également provoquer des décollements de la rétine.
- Dus à la stimulation des glandes lacrymales : larmolement et irritation palpébrale

Contres indications absolues :

- Hypersensibilité
- Grossesse
- Iridocyclite (inflammation de l'iris et du corps ciliaire)

Interactions médicamenteuses :

La pilocarpine peut potentialiser les effets des curares lors d'anesthésies générales.

2.1.6 Recommandations pour les traitements médicamenteux

Il est recommandé d'introduire en première intention un bêtabloquant (BB) ou un analogue des prostaglandines (PGA) de par leur efficacité et leur profil de tolérance favorable.

A l'heure actuelle, les PGA sont les plus prescrites car elles présentent plusieurs avantages : une meilleure efficacité (une méta analyse de 2017 a montré qu'en monothérapie,

les PGA ont une efficacité supérieure au BB qui eux même ont une efficacité supérieure aux agonistes alpha mimétique (AA) eux même supérieur aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (CAI) (86)), une seule instillation quotidienne, une persistance de l'efficacité durant la nuit (contrairement aux bêtabloquants) et une excellente tolérance systémique. Les PGA présentent néanmoins des inconvénients : une mauvaise tolérance locale avec des effets indésirables essentiellement cosmétiques (allongements des cils, hyperpigmentation de l'iris) mais qui peuvent en réduire l'observance ainsi que des précautions d'emploi chez les sujets asthmatiques et chez les femmes enceintes.

Les bêtabloquants (BB) possèdent des avantages : une excellente tolérance locale (ce qui doit être pris en compte pour l'observance des patients), des formes LP disponibles permettent une seule instillation quotidienne et il existe de nombreuses formes sans conservateurs. Il faut toutefois prendre en compte les nombreuses contre-indications (asthme, BPCO, blocs auriculoventriculaires de 2 et 3^{ème} degrés) et il faut noter une baisse des performances sportives chez les sportifs de haut niveau.

Dans le cas rare, mais possible, où un patient présente des contre indications pour les BB et les PGA, les collyres de deuxième intention pourront être prescrits en monothérapie. Le choix se portera sur les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ou la Brimonidine.

Un contrôle sera fait 2 à 3 semaines après l'introduction de la monothérapie. Ce délai permet d'évaluer l'efficacité du traitement et sa tolérance (certains effets indésirables, notamment l'hyperhémie conjonctivale avec les PG disparaissent au bout de quelques jours). Si la valeur de la PIO cible n'est pas atteinte, il est recommandé de switcher de monothérapie même s'il est possible de changer de molécule au sein même d'une classe pharmacologique.

Si la valeur de la PIO cible n'est toujours pas atteinte, il est recommandé d'introduire une bithérapie. Pour les bithérapies, il a été montré qu'une association des analogues des prostaglandines avec une autre classe était plus efficace qu'une association sans PGA. Les bithérapies les plus efficaces sont :

- PGA + AA
- PGA + BB (Timolol + Latanoprost -> Xalacom® ; Timolol + Travoprost -> DuoTrav® ; Timolol + Bimatoprost -> Ganfort®)
- PGA + CAI. (86)

Pour les bithérapies, il est recommandé de privilégier les associations fixes disponibles qui présentent plusieurs avantages :

- Simplification de la posologie avec une diminution du nombre d'instillations,
- Diminution de l'apport de conservateur tel que le chlorure de benzalkonium, ammonium quaternaire, qui peut être responsable d'hyperhémie.
- Meilleure tolérance de la molécule

Après quelques années, il est parfois nécessaire de rajouter une autre molécule pour atteindre la valeur cible de la PIO. Les recommandations pour les trithérapies sont de privilégier les combinaisons fixes afin de simplifier le schéma posologique. Il est à noter qu'au-delà de trois molécules le bénéfice pressionnel est faible voir nul et les effets indésirables, se cumulant, deviennent importants. La notion de traitement maximal tolérable est à évaluer chez chaque patient et lorsqu'il est atteint, il convient alors de proposer un traitement physique ou chirurgical.

2.2 Les traitements physiques

Les traitements au laser sont généralement proposés en seconde intention après échec du traitement médicamenteux. Il existe deux types d'interventions au laser dans le cadre de la prise en charge du GPAO :

- La trabéculopathie au laser Argon ou au laser sélectif :

Cette méthode est proposée soit en complément ou substitution d'un traitement médical insuffisant soit en première intention chez les patients qui ont des contre indications pour les traitements médicaux (87).

Le trabéculum est organisé sous forme de lamelles tissulaires avec une disposition grillagée. La chaleur produite par le laser entraîne une contraction de ces lamelles et permet donc un élargissement des espaces intertrabéculaires facilitant ainsi l'écoulement de l'humeur aqueuse.

Le laser permet également une augmentation de la division cellulaire entraînant une prolifération et une migration cellulaire vers les points cicatriciels traités. Il en résulte une restauration de la fonction cellulaire trabéculaire (en produisant une nouvelle matrice) et un rétablissement du flux d'excrétion d'HA (grâce au recrutement des macrophages qui phagocytent la maille trabéculaire)

Dans le cadre d'une trabéculoplastie au laser Argon, le patient doit continuer son traitement hypotonisant jusqu'à stabilisation de l'effet pressionnel. Lors d'une séance, 50 spots de laser sont réalisés permettant ainsi de traiter 180° de la circonférence trabéculaire. Généralement, cette technique permet une réduction de la PIO de 25 %. Si la PIO n'est pas suffisamment abaissée, il est possible de renouveler l'opération quatre à six semaines après, tout en sachant que la deuxième intervention est d'efficacité moindre.

Dans le cadre d'une trabéculopathie au laser sélectif, la préparation et l'installation du patient sont similaires à celle d'une trabéculopathie au laser argon. Les réglages du laser sont plus simples, et le laser fonctionne en mode impulsif (pas en continu comme le laser à argon). La tolérance est meilleure et l'efficacité identique. Il est possible de renouveler plusieurs

fois l'intervention contrairement à la trabéculoplastie au laser Argon où le nombre limite est de deux opérations.

Ces techniques induisent un abaissement pressionnel efficace à court terme mais l'effet se relâche avec le temps. La complication la plus fréquente est une poussée pressionnelle due à la libération de cellules inflammatoires.

Indications :

- Sujet âgé > 55 ou 60 ans,
- Inefficacité ou intolérance des traitements médicamenteux hypotonisant,
- Traitement complémentaire avant ou après une chirurgie filtrante.

Contre-indications :

- Synéchies iridocristalliniennes,
- Sujet jeune
- La cyclophotocoagulation :

Ces méthodes sont réservées aux glaucomes réfractaires aux méthodes chirurgicales conventionnelles du fait de leurs effets indésirables graves.

La cyclodestruction a pour objectif de détruire les procès ciliaires afin de réduire la production d'humeur aqueuse. Plusieurs techniques ont été utilisées : la destruction via la chaleur (lasers, micro-ondes ou ultrasons) ou via la congélation (cryothérapie).

La méthode de référence est la cyclophotocoagulation trans-sclérale par laser diode qui est plus facile à réaliser, aussi efficace et mieux tolérée que les autres méthodes. Les lasers diode délivrent un faisceau détruisant l'épithélium ciliaire ce qui conduit à une diminution de la production de l'humeur aqueuse. La sclère amincie et l'augmentation du flux uvéoscléral du au remodelage des tissus augmente l'évacuation de l'HA.

L'effet indésirable à court terme le plus fréquent est la survenue de pics d'hypertonie, nécessitant l'introduction d'un traitement anti-inflammatoire et le maintien du traitement hypotonisant jusqu'à la stabilisation de la PIO. Le principal risque à long terme (dus aux

dommages structuraux adjacents) est la survenue d'hypotonie majeure (PIO < 5 mmHg) avec évolution vers la phtyose du globe oculaire (=atrophie du globe oculaire) (1).

2.3 Les traitements chirurgicaux

Les traitements chirurgicaux sont les plus efficaces pour abaisser la PIO, mais ils présentent des complications et la reprise d'un traitement médical d'appoint est possible. Ils sont donc indiqués en dernière intention lorsque les traitements par laser et/ou médicaux sont insuffisants ou mal tolérés ou lorsque le glaucome évolue et nécessite un abaissement tensionnel supplémentaire. Ils peuvent toutefois être indiqués d'emblée en cas de contres indications aux traitements médicaux, de glaucome juvénile ou de glaucome évolué, hypertensif ou évoluant rapidement (88).

Les procédures chirurgicales sont nombreuses et le choix de la technique repose sur la valeur de la PIO initiale, le stade du glaucome, le degré d'ouverture de l'angle iridocorneen, l'état des tissus oculaires et les risques encourus.

En première intention sont pratiquées les chirurgies filtrantes en préférant la sclérectomie profonde non perforante si l'AIC est bien ouvert et le cristallin clair. Les chirurgies mini invasives (MIGS) sont indiquées si le glaucome est modéré et surtout en cas d'indication de chirurgie combinée cataracte/glaucome :

- La trabéculéctomie

Cette technique consiste à réséquer une portion du filtre trabéculaire pour créer une fistule protégée (appelée bulle de filtration), entre la chambre antérieure de l'œil et les espaces sous conjonctivaux, permettant une évacuation de l'humeur aqueuse. L'intégrité de la bulle de filtration dépend de la cicatrisation tissulaire. Il est nécessaire de la surveiller afin d'éviter qu'elle ne se rompe ou ne s'infecte. Pour éviter une cicatrisation trop importante, il est possible d'utiliser le 5-fluoro-uracile (5-FU) et la mitomycine C (MMC), deux antimitotiques qui inhibent la prolifération des fibroblastes responsables de la cicatrisation (1).

La trabéculéctomie abaisse la PIO de 13 mmHg chez 80 % des patients avec 90 % de succès à 20 ans (88).

Les principales complications sont une hypotonie précoce, des remontées tensionnelles principalement dues aux problèmes de cicatrisations, une infection des bulles de filtrations et le développement d'une cataracte. Il convient donc de réaliser un suivi régulier après l'opération.

- La sclérectomie profonde non perforante (SPNP)

Cette technique consiste en une ablation sélective de la membrane trabéculaire externe sans ouverture de la chambre antérieure. Elle limite donc les risques d'hypotonie oculaire et de cataracte (88).

Cette technique est préférée à la trabéculéctomie si le cristallin est clair. Elle doit être réservée aux glaucomes dont l'angle iridocorneen est ouvert sans risque de fermeture.

L'abaissement pressionnel est équivalent à la trabéculéctomie et les complications sont moins fréquentes (89).

La complication la plus fréquente peropératoire est la perforation de la membrane trabéculodescémétique. En post opératoire, les complications les plus fréquentes sont une rupture de la membrane trabéculodescémétique et une incarceration de l'iris.

Il est possible, si la PIO remonte ou si la PIO cible n'est pas atteinte, de réaliser à la suite de la SPNP une goniopuncture. Il s'agit d'une ouverture au laser de la membrane trabéculaire interne (jusque-là intacte dans cette chirurgie) afin d'abaisser la PIO (1).

- Chirurgie micro-invasive (MIGS)

Ces techniques sont indiquées en première intention à condition que le glaucome soit modéré et la PIO peu élevée ou en combinaison avec une chirurgie de la cataracte.

Plusieurs procédures ont été développées depuis quelques années pour améliorer le profil de sécurité de la chirurgie filtrante basées sur l'amélioration de l'écoulement aqueux par voie physiologique.

Les chirurgies avec implants de dérivations (valves et drains) sont réservées aux glaucomes réfractaires :

Ce sont des dispositifs filtrants composés d'un tube de silicone creux positionné en chambre antérieure. Le tube est relié à un plateau fixé dans les espaces sous conjonctivaux postérieurs. La technique repose sur l'écoulement de l'humeur aqueuse via le dispositif. Les valves, contrairement aux drains, possèdent un système de résistance à l'écoulement de l'HA permettant de réduire les risques d'hypotonie postopératoire (1).

Il existe différents modèles de différentes tailles et composés de différents matériaux :

Le drain de Molténo, le drain de Baerveldt et les valves d'Ahmed et de Krupin. Le choix des tailles et matériaux permet de s'adapter à tous les patients et à toutes les situations cliniques.

Les complications les plus fréquentes sont les hypotonies postopératoires, les atteintes cornéennes, les troubles de la mobilité (spécialement lorsque l'implantation est proche des muscles obliques) (88).

Cette technique est réservée aux glaucomes réfractaires du fait de son coût et du suivi post opératoire complexe. Il a été montré que la chirurgie avec la valve d'Ahmed était très efficace sur la réduction de la PIO dans le cas des glaucomes réfractaires mais l'effet de la chirurgie s'atténue avec le temps (90).

TROISIEME PARTIE : RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LE GPAO

1. ROLE D'INFORMATION POUR LE DEPISTAGE

Le glaucome est un problème majeur de santé publique, il est la première cause de cécité en France. Le glaucome est encore à l'heure actuelle trop fréquemment diagnostiqué à un stade avancé. Nous savons aujourd'hui que la prévalence du glaucome augmente avec l'âge (le diagnostic de glaucome débutant se fait majoritairement chez les moins de 60 ans) et qu'il y a une augmentation de la prévalence de glaucome non détecté avec l'âge (Un tiers des glaucomes diagnostiqués chez les plus de 60 ans sont évolués) (1). Il conviendra donc d'envisager un dépistage régulier à partir de 40 ans et de le renforcer vers 60 ans.

Les pharmaciens d'officines, premiers acteurs de santé, peuvent promouvoir des campagnes d'informations et de dépistages via de multiples moyens :

- Mise à disposition de brochures au comptoir permettant de sensibiliser le plus grand nombre de personne afin d'inciter au dépistage (Annexe 4).
- La prévalence du glaucome étant plus élevée dans certaines populations, les pharmaciens d'officines peuvent identifier ces personnes et les informer de la nécessité d'un dépistage en les orientant vers un ophtalmologiste. Les populations à risque étant les sujets âgés (> 40ans), les sujets myopes, les sujets noirs, les sujets ayant du diabète, de l'hypertension artérielle ou une hypothyroïdie.
- Des campagnes nationales de dépistage ont été mise en place par l'UNADEV (Union nationale des aveugles et déficients visuel) appelé le Bus du Glaucome.

2. ROLE DU SUIVI DU PATIENT

Le traitement du GPAO, de par ses administrations quotidiennes contraignantes, requiert une coopération active (observance, compréhension) du patient. Sans que le patient n'aperçoive de bénéfice, la contrainte du traitement et ses possibles effets indésirables s'ajoutent à son éventuelle baisse de vision et amoindrissent sa qualité de vie. La compréhension du traitement est donc primordiale pour que l'observance soit bonne. Une non-observance expose le patient à des traitements plus lourds et plus contraignants et irrémédiablement à une perte de vision.

2.1 Observance du patient

L'observance du traitement est primordiale dans le traitement du glaucome. En effet les patients avec un faible niveau d'observance ont une incidence plus élevée de progression de la pathologie menant à une perte visuelle. L'observance du traitement repose sur deux notions :

- L'adhérence du patient à son traitement c'est-à-dire la compréhension et l'adéquation du comportement du patient aux prescriptions et recommandations du médecin.
- La persistance correspond au renouvellement des prescriptions par le patient pour le même traitement sur le long terme. Cela peut être évalué par le Medical possession ratio (MPR) qui détermine le rapport entre la quantité de flacon délivrés en pharmacie et le nombre de flacon qu'il aurait dû avoir s'il avait suivi correctement la prescription.

Une méta analyse de 2005 a permis de faire ressortir plusieurs constatations (91) :

Une proportion élevée de patient est confrontée à des problèmes de non-observance. Un quart des patients oublierait la moitié de leurs instillations et 44 % des patients admettent oublier plus de deux doses par semaine (92). Un effet « blouse blanche » est observé, la proportion d'instillation précédent les cinq jours avant une visite médicale est plus élevée et diminue ensuite pendant le mois qui suit (92). L'observance est meilleure lorsque les patients ont moins d'instillations quotidiennes. Une étude a montré qu'un patient à qui on introduit une bithérapie a tendance à instiller son premier traitement moins régulièrement (92).

La persistance du traitement est dans la plupart des études assez basse, variant de 20 à 64 %. D'après une étude auprès de 14000 sujets, les patients avaient pris 64 % de leur médication et le MPR était de 0,64 à un an. Parmi les 59 % des sujets ayant encore un agent hypotonisant à 12 mois, seul 10 % d'entre eux l'avait pris de manière continue (93). Cependant, il faut noter que le taux de persistance varie d'une classe pharmacologique à une autre. Les patients débutant un traitement par Latanoprost ou bétabloquants ont respectivement un taux de persistance de 39 % et 25 % à un an. D'autres études montrent un taux de persistance pour les prostaglandines (33 %) supérieur aux autres classes thérapeutiques (19 %) (93).

Les patients surestiment leur observance au traitement, dans une étude 89 % des patients déclarent être bon observant alors que le MPR est de 0,64 (93) et 50 % des patients n'observent pas la posologie ou utilisent une mauvaise technique d'instillation. Une autre étude a montré que 77 % des patients se déclaraient observant mais seulement 55 % pouvait correctement nommer leurs médicaments et la posologie exacte (94).

Les causes de non adhérence ou non persistance du traitement généralement identifiées sont : les problèmes de tolérance, la difficulté d'administration, le manque d'éducation thérapeutique, les oublis ou le déni. Dans une étude 66 % des patients questionnés spécifiquement sur les difficultés à suivre leur traitement reporte au moins un inconvénient dans la semaine qui a précédée incluant les difficultés d'administrations (44 %), le coût (41 %) et des effets indésirables (16 %). 13 % des patients se font aider par une tierce-personne pour l'administration quotidienne (95). Il a été montré que les patients répondant à un questionnaire sur l'observance avaient des plus hauts taux d'adhérence.

2.2 Les pistes pour améliorer l'observance

Comme vu précédemment, un nombre non négligeable de patient sont peu observant. Des mesures peuvent être mise en place au sein de l'officine afin d'augmenter l'observance et l'adhérence des patients :

Expliquer et écrire des recommandations sur les bonnes pratiques pour l'administration des collyres à dispenser à chaque délivrance (Figure 15 et 16). Comme vu précédemment, de nombreux patients n'instillent pas correctement leur traitement ou ont des difficultés à

l'administrer, il convient donc de rappeler à chaque délivrance comment instiller les collyres (96):

- Au préalable, lavez-vous les mains à l'eau savonneuse et sécher les
- Retirez vos lunettes ou lentilles de contact si vous en portez
- Prenez une position ou vous êtes le plus à l'aise et penchez votre tête en arrière
- Ouvrez les yeux et regardez vers le haut. Abaissez la paupière inférieure à l'aide de l'index et posez la main contenant le flacon sur le nez afin de bien le positionner
- Appuyez sur le flacon afin d'en extraire une goutte de collyre. Faites attention de ne pas toucher l'œil ou les paupières avec l'embout afin d'éviter toute contamination. Il est possible de mettre le collyre quelques minutes au réfrigérateur avant l'instillation afin de sentir la goutte pour vérifier si elle a bien été administrée.
- Relâchez doucement la paupière et appuyer sur l'angle interne de l'œil pendant une à deux minutes afin d'éviter le passage dans la circulation systémique pour minimiser les effets indésirables.
- En cas d'écoulement de produit excédentaire sur la joue, essuyer avec un mouchoir ou une compresse.
- Si vous devez administrer un deuxième collyre, attendez 5 à 10 minutes entre les deux instillations. Les formes à libération prolongée doivent toujours être instillés en dernier.
- Lavez-vous les mains.

Important

Un collyre vous a été prescrit pour le traitement de l'hypertension oculaire dans le but d'empêcher la progression du glaucome. Ce médicament doit être utilisé correctement et régulièrement pour pouvoir développer pleinement son effet.

Utiliser un collyre dans les règles de l'art est important pour deux raisons

- Efficacité suffisante: si les gouttes ressortent de l'œil, seule une partie du médicament peut développer son effet et le traitement est moins efficace.
- Diminution des effets indésirables: en fermant les yeux après l'instillation et en pressant du doigt l'angle interne de l'œil (du côté du nez) pendant une minute, on peut réduire le passage du médicament dans la circulation sanguine et par là-même, la probabilité d'apparition d'effets secondaires.

Attention

- Veuillez prendre note qu'un mode d'emploi particulier doit être observé pour certains types de collyres. De même, certains flacons de collyre doivent être agités avant l'emploi. Demandez à votre ophtalmologue ou à votre pharmacien à quoi vous devez faire attention et lisez la notice d'emballage de votre médicament.

Notice d'utilisation pour les patients

Le bon usage des collyres

Mepha Pharma SA
www.mepha.ch

Les médicaments à l'arc-en-ciel

Les médicaments à l'arc-en-ciel

Mise à jour de l'information: octobre 2012

mepha

mepha

Figure 15 : Bonnes pratiques d'utilisation des collyres (100)

Notice d'utilisation pour les patients

«Le bon usage des collyres»

Procédure recommandée

Méthode recommandée d'administration d'un collyre

1. Préparation

- Lavez-vous les mains avant l'emploi pour éviter que des germes ou de la saleté n'entrent en contact avec votre œil.
- Retirez vos lentilles de contact et ne les remettez qu'au bout d'au moins 15 minutes. En règle générale, les lentilles de contact ne doivent pas être retirées si le collyre utilisé est sans conservateur. Veuillez lire la notice d'emballage.

2. Administration du collyre

- Prenez le flacon ou la monodose dans la main droite si vous êtes droitier, dans la gauche si vous êtes gaucher.
- Inclinez la tête en arrière et, de votre main libre, tirez la paupière inférieure doucement vers le bas.
- Regardez en haut et dirigez votre regard sur un point fixe; vous pourrez réprimer ainsi un clignement de la paupière.
- De votre main libre, tenez le flacon ou la monodose juste au-dessus de votre œil sans toucher la paupière ni les cils.
- Instillez une goutte dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil dont vous avez rabaisé la paupière.
- Fermez ensuite lentement les deux yeux et bougez le globe oculaire pendant quelques secondes en feignant «regarder» en haut, en bas, à droite et à gauche, mais sans plisser les paupières et en évitant de cligner des yeux.
- Selon le médicament utilisé, il peut être recommandé de maintenir l'angle interne de l'œil fermé d'une légère pression du bout du doigt pendant une minute après l'instillation du médicament.
- Si vous utilisez plusieurs collyres, attendez au moins 10 minutes entre deux applications.

3. Remarques générales

- Pour empêcher toute transmission de germe, chaque flacon de collyre ne doit être utilisé que par une seule personne.
- Les collyres ont une durée de conservation limitée; ils ne doivent plus être utilisés au-delà de leur date de péremption.
- Un récipient de collyre entamé ne peut être utilisé que sur une brève durée. Lisez la notice d'emballage à ce sujet.
- Recherchez quelle position, assise ou couchée, vous convient le mieux pour l'instillation du collyre.

1. Regarder en haut, tirer doucement la paupière inférieure vers le bas.

2. Instiller le collyre du côté inférieur de l'œil.

3. Lâcher la paupière.

4. Fermer les yeux.

Figure 16 : Bonnes pratiques d'utilisation des collyres (100)

Identifier les patients non observant : le pharmacien doit à chaque délivrance évaluer la fréquence des délivrances via l'historique du patient (dossier pharmaceutique), demander la date du prochain rendez-vous de suivi, demander de quelle manière et quand sont instillés les collyres. Par des questions ouvertes, le pharmacien peut évaluer l'observance du patient et si besoin proposer un entretien pharmaceutique. L'orientation vers les associations de patient peut être bénéfique pour le patient (Annexe 2).

Mettre en place des entretiens thérapeutiques : le pharmacien peut, dans la zone de confidentialité, réexpliquer la pathologie au patient ainsi que ses traitements. Lors des entretiens, le pharmacien peut, via des questions ouvertes, évaluer le niveau de compréhension du patient sur la pathologie et identifier les facteurs influençant sur l'observance. Il sera important de rappeler les horaires de prise de chaque collyre et si plusieurs collyres doivent être pris quotidiennement, un schéma de prise pourra être proposé. Il faudra rappeler également la conduite à tenir en cas d'oubli de prise (si l'oubli date de quelques heures, la prise peut être rattrapée. Si l'oubli date de plus de 12 heures, il ne faut pas doubler la prise) et insister sur le fait d'associer la prise à des gestes de la vie quotidienne (brossage de dent, lever, coucher...) et si besoin recourir à des alarmes sur le téléphone. Le pharmacien peut également vérifier la technique d'instillation, surtout chez les personnes âgées et conseille si besoin un dispositif d'aide aux instillations (Figure 17).



Figure 17 : Dispositif d'aide à l'instillation de collyres (2)

Les études portant sur l'impact des programmes d'éducation ont montré qu'ils favorisaient l'observance. Dans une étude de 2009 portant sur 66 patients, le nombre de doses instillées chez les personnes suivant un programme d'éducation thérapeutique est passé de 54 à 73 % après 3 mois (97).

2.3 Un point sur la problématique des conservateurs dans les collyres

En 1950, l'introduction des conservateurs dans les collyres a été une avancée majeure permettant de limiter la contamination du flacon après ouverture. La pharmacopée européenne requiert, à ce jour, l'utilisation d'un agent antimicrobien dans toute préparation multidose pour éviter la prolifération microbienne qui pourrait être la cause d'un risque d'infection pour le malade et d'une détérioration de la préparation (98). Le conservateur le plus utilisé à l'heure actuelle est le chlorure de benzalkonium (BAC), un ammonium quaternaire aux propriétés bactéricides, fongicides, spermicides et virucides.

De nombreuses études ont cependant démontrés les effets délétères des conservateurs sur la conjonctive, la cornée, le trabéculum, le cristallin et la rétine entraînant irritations, inflammations et sècheresse oculaire (99). L'utilisation répétée du BAC peut entraîner une sensibilisation et le développement de réactions allergiques se traduisant généralement par une conjunctivite ou une blépharite mais pouvant également induire des réactions d'hypersensibilité retardée de type IV avec des œdèmes épithéliaux. Les conservateurs sont cytotoxiques (le BAC étant le plus toxique), ils altèrent les cellules épithéliales et entraînent une pénétration exagérée de fluide dans le stroma pouvant conduire au développement d'un œdème cornéen. On peut observer une irritation sévère avec larmolement, hyperhémie, photophobie. De par leurs propriétés physico-chimiques, les conservateurs détergents détruisent la couche lipidique du film lacrymal aboutissant à une sècheresse oculaire (99).

Dans le cadre du glaucome, l'instillation oculaire quotidienne pendant plusieurs années de solutions contenant du BAC provoque des effets néfastes non seulement sur le film lacrymal mais également sur la cornée, la conjonctive et les paupières. Il modifie l'équilibre de la flore bactérienne lacrymale et entraîne une déstabilisation du film lacrymal, induit des réactions allergiques et toxiques sur l'épithélium cornéen pouvant entraîner une desquamation, une nécrose ou un œdème ainsi qu'une inflammation pouvant aller jusqu'au développement progressif d'une fibrose avec un risque accru d'échec en cas de chirurgie du glaucome.

Le meilleur moyen de limiter ces complications est d'utiliser des collyres sans conservateur ou à défaut de privilégier les associations fixes disponibles afin d'en limiter l'exposition. Il a été démontré dans de nombreuses études que les formes sans conservateurs avaient un effet moins toxique que les formes avec conservateur (100) (101). De plus la suppression du conservateur n'implique pas une diminution de l'efficacité sur la pression intraoculaire (102).

L'une des alternatives est l'utilisation de conditionnements unidoses mais lorsqu'ils sont disponibles, ils sont plus onéreux à la fabrication, moins écologiques et leur utilisation est parfois difficile pour les personnes âgées ou malhabiles (patients arthrosique).

L'autre alternative consiste à utiliser des conditionnements multidoses sans conservateurs mis au point par certains laboratoires :

Le système ABAK™ (103) est un flacon délivrant 300 gouttes stériles et calibrées (30 µL) à travers une membrane filtrante anti microbienne à 0,2 µ de porosité qui permet de protéger le collyre de toute contamination microbienne. La membrane en polymère hydrophile est rendue en partie hydrophobe par un traitement de surface permettant une réabsorption du liquide résiduel et d'air après la délivrance de la goutte compensant la perte de pression du flacon afin de maintenir l'intégrité du réservoir (Figure 18).

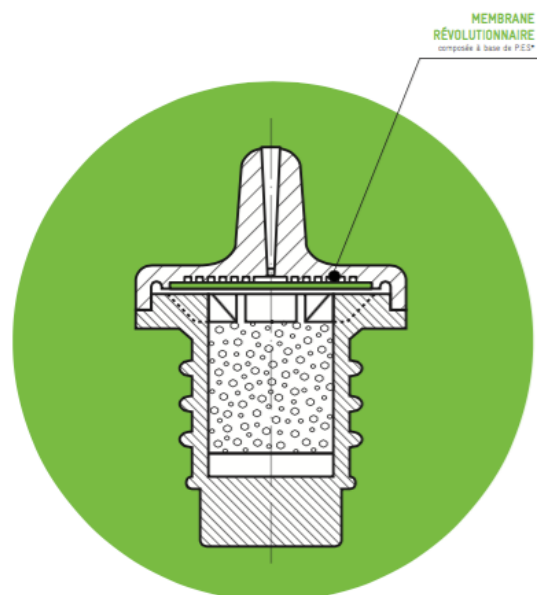


Figure 18 : Schéma du Système Abak (108)

Le Système Comod™ est un flacon délivrant 300 gouttes calibrées grâce à une pompe empêchant l'air ambiant potentiellement contaminé d'entrer en contact avec la solution (Figure 19).

Le pompage comprime le liquide dans le récipient intérieur, une valve à bille sépare la dose instillée du reste du contenu du flacon. Le récipient intérieur est étanche jusqu'à un certain niveau par le ressort de la valve de sortie. Lorsque la pression du ressort atteint les 3 bars, la valve s'ouvre et une quantité de produit calibré transite par le canal de sortie. La valve se referme intégralement après le passage du produit permettant d'éviter l'effet d'aspiration pouvant contaminer le produit. La sortie du produit génère un vide partiel dans le flacon compensé entre la paroi rigide externe et la paroi souple interne (104).

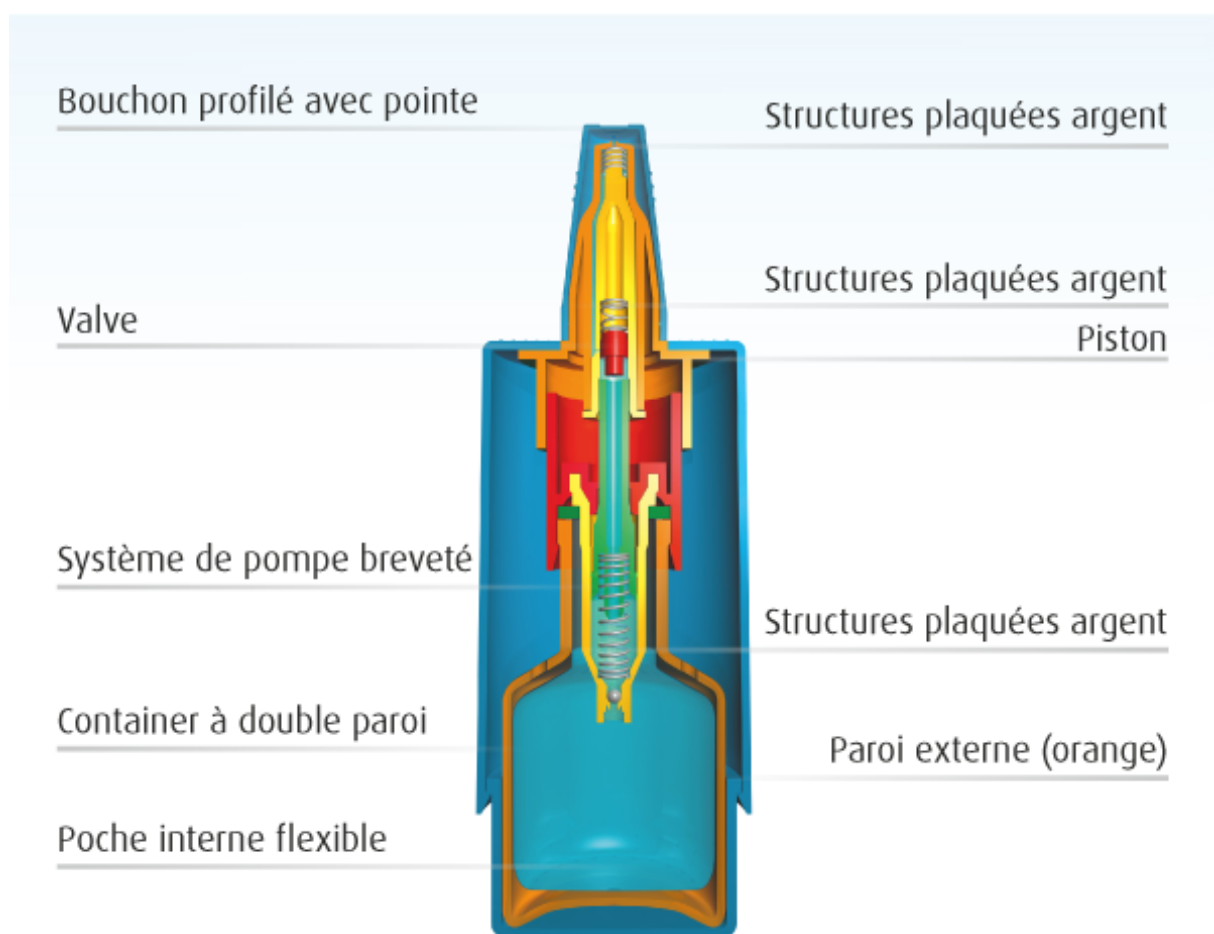


Figure 19 : Schéma du système Comod (109)

3. CONSEILS ASSOCIES AU PATIENT

3.1 Conseils généraux devant tout patient glaucomateux

De nombreuses études mettent en évidence l'importance de l'hygiène de vie et de l'environnement dans la survenue et de développement du glaucome à angle ouvert.

3.1.1 Alimentation

Une étude a mis en évidence une relation entre un rapport oméga 3/oméga 6 élevé et la survenue du GPAO (105). Une autre étude montre que les patients atteints du GPAO ont des déficits en acides gras polyinsaturé oméga3 (EPA et DHA) et par conséquent une balance oméga3/oméga6 élevée (106). L'apport en oméga 3 serait bénéfique pour le patient glaucomateux car il diminuerait la PIO grâce aux prostaglandines (métabolites des acides oméga3) qui augmentent le flux uvéoscléral et trabéculaire de l'humeur aqueuse et entraînent une relaxation des muscles ciliaires.

Il est donc recommandé pour les patients de privilégier les apports en oméga 3 sans déstabiliser le rapport omega3/oméga6 par la consommation de noix, huile de poissons gras, huile de tournesol, mais, graine de lin et huile de soja.

Il est également recommandé d'augmenter nos apports en antioxydant et en vitamines en privilégiant les caroténoïdes présents dans la plupart des fruits (agrumes, pêche...) et des légumes essentiellement crucifères (choux verts, frisé, rouge, choux fleur, rave, navet, radis, cresson...)

3.1.2 Activité physique régulière

Des études ont montré un effet hypotonisant de l'activité physique même si le mécanisme d'action est encore mal élucidé (107). Il est donc recommandé aux patients glaucomateux de pratiquer une activité sportive régulière, minimum 30 minutes 3 à 4 fois par semaine.

3.1.3 Tabagisme

Le rôle du tabagisme reste aujourd'hui controversé. De nombreuses études ne trouvent pas de lien entre le tabac et le glaucome mais une méta-analyse de 2004 suggère qu'il y a un risque modérément plus élevé pour les fumeurs de développer un glaucome. La plupart des études ne prenant pas en compte la relation dose-effet, il serait possible que ce risque augmente chez les sujets avec un tabagisme important (plus de 40 paquets-années) (108). Il convient de recommander un arrêt du tabac chez les patients glaucomateux de par ses effets délétères sur le système cardio-vasculaire et du fait qu'il soit source de stress oxydatif.

3.1.4 Surcharge pondérale

Les études n'ont pas montré de relation forte entre la surcharge pondérale et le glaucome. Il apparait toutefois que chez les femmes, un fort IMC (Indice de masse corporelle) soit associé à un faible risque de développer un glaucome (109). Il convient toutefois de lutter contre l'obésité chez les patients glaucomateux en recommandant une activité physique régulière et une alimentation équilibrée.

3.2 Conseils pour limiter les facteurs de risques

Certains facteurs de risques sont connus et le pharmacien peut les identifier, via les prescriptions médicales, et ainsi prodiguer des conseils :

Nous savons que toute diminution de la pression artérielle moyenne et des résistances vasculaires (diminution du calibre vasculaire, augmentation de la viscosité sanguine) participe à la diminution du FSO dans la tête du nerf optique (110). Ces phénomènes peuvent se retrouver dans plusieurs pathologies telles que l'artériosclérose (diminution du calibre de l'artère ciliaire), l'hyperlipidémie, l'hypertension artérielle, le diabète ou les troubles du rythme (hypoperfusion).

Pour limiter l'hypoperfusion, on peut conseiller de limiter le stress et les vêtements serrant le cou (augmente la pression veineuse episclérale).

Pour limiter l'hypotension orthostatique (diminue la qualité de perfusion oculaire) :

- Éviter les levers brusques
- Si présence de varices, portez des bas de contentions
- Éviter toutes variations barométriques importantes (apnée et altitudes extrêmes)
- Éviter de pratiquer le yoga ou toute activité physique comportant des exercices avec la tête en bas, ce qui entraîne une gêne du retour veineux et une hyperpression oculaire

3.3 Automédication chez le patient glaucomateux

Il est important de rappeler au patient de toujours avertir le pharmacien de ses éventuelles pathologies lors d'une demande de médicament conseils.

Pour le glaucome à angle ouvert, il n'existe pas de contres indications absolues même s'il faut être prudent avec l'usage des corticoïdes car ils peuvent provoquer une élévation de la pression intraoculaire.

En revanche pour le glaucome à angle fermé ou de en cas de suspicion de fermeture de l'angle de nombreuses classes pharmacologiques sont contre indiquées, essentiellement les substances pupillodilatatrices par action parasympholytique ou sympathomimétiques alpha (111).

3.4 Conservation des collyres

Chaque collyre a une température et une durée de conservation selon son principe actif et sa forme. Il est important de rappeler au patient les conditions de conservation à chaque dispensation (Annexe 3).

CONCLUSION

Le glaucome primitif à angle ouvert a longtemps été considéré comme une seule élévation de la pression intraoculaire. Désormais, même s'il n'existe pas de consensus mondial, la plupart des définitions actuelles du glaucome incluent des anomalies du champ visuel et de la papille optique. Le terme de neuropathie optique glaucomateuse, apparu au milieu du XX^{ème} siècle, a fait avancer les recherches sur les facteurs majeurs d'agression conduisant à l'apoptose des cellules ganglionnaires rétiniennes. Il en résulte de nombreuses pistes thérapeutiques et plusieurs facteurs de risques ont ainsi été identifiés. Même si les mécanismes de la physiopathogénie glaucomateuse sont encore aujourd'hui mal compris, les recherches avancent et il convient de les suivre avec intérêt.

Deuxième cause de cécité dans le monde après la cataracte, le dépistage du glaucome est recommandé chez tous les sujets âgés de plus de 40 ans. L'un des principaux enjeux consiste à effectuer un dépistage précoce, avant que les cellules ganglionnaires rétiniennes ne soit atteintes, pour une meilleure prise en charge. Le dépistage repose sur quatre examens diagnostiques : la tonométrie, la tomographie par cohérence optique, la périmétrie et la gonioscopie. Pour améliorer l'efficacité du dépistage, l'une des pistes est de cibler une population où la prévalence du glaucome est plus forte. L'identification de cette population cible est désormais possible grâce à l'identification de plusieurs facteurs de risques.

A l'heure actuelle, la prise en charge du GPAO repose sur trois types de traitement : médicamenteux, physiques et chirurgicaux. Les recommandations sont d'introduire un traitement médicamenteux en première intention et de discuter d'une opération au laser ou d'une chirurgie en cas d'inefficacité du premier traitement. Le glaucome étant une maladie chronique, il est recommandé de prendre en compte tous les aspects de la pathologie : les caractéristiques intrinsèques au patient (âge, facteurs de risques, mode de vie), les caractéristiques du GPAO (stade, vitesse de progression) et celles de la thérapeutique elle-même (efficacité, contres indications).

Le glaucome primitif à angle ouvert est un problème majeur de santé publique, avec une prévalence en constante augmentation du fait de la population vieillissante. Le pharmacien doit avoir des connaissances solides sur cette pathologie très fréquemment rencontrée au comptoir afin d'accompagner au mieux le patient.

Le pharmacien doit s'inscrire dans la prise en charge du glaucome primitif à angle ouvert. A l'heure où notre métier tend à évoluer vers un meilleur accompagnement des patients et où de nouvelles missions nous sont confiées, les pharmaciens doivent montrer leurs compétences et leur rôle important dans cette prise en charge.

Un des problèmes majeurs du GPAO est son diagnostic trop souvent tardif. De nombreuses actions peuvent être menées pour aider au dépistage précoce du GPAO via des campagnes d'informations et l'identification des facteurs de risques permettant l'orientation du patient vers un ophtalmologiste.

Le rôle du pharmacien pourrait également s'inscrire dans le suivi du patient par la mise en place d'entretiens pharmaceutiques, afin d'améliorer la compréhension du patient vis-à-vis de sa maladie et de ses traitements, permettant de favoriser l'observance et l'adhésion du patient et ainsi sa qualité de vie. La meilleure connaissance des facteurs de risques et d'aggravation du glaucome confère également au pharmacien une place de choix dans l'éducation thérapeutique du patient pour un meilleur contrôle de ces facteurs.

Bibliographie

1. **Société Française d'ophtalmologie.** *Glaucome primitif à angle ouvert.* Société Française d'ophtalmologie. s.l. : Elsevier Masson, 2014.
2. **Quigley HA, Broman AT.** The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006, Vol. 90, pp. 262-267.
3. **JC, Behar-Cohen F. Kowalczyk L. Keller N Savoldelli M Azan F Jeanny.** Anatomie de la rétine. 2009.
4. **A, Ducasse.** Anatomie et physiologie de l'iris. *Encyclopédie médico-chirurgicale.* 2002, pp. 1-7.
5. **Lindsey JD, Jones HL, Hewitt EG, Angert M, Weinred RN.** Induction of tyrosine gene transcription in human iris organ cultures exposed to latanoprost. *Arch Ophthalmol.* 2001, Vol. 119, pp. 853-860.
6. **ophthalmology, American Academy of.** Glaucoma panel Preferred practice pattern guidelines primary open angle glaucoma. [En ligne] 2010. www.aao.org/ppp.
7. **society, European glaucoma.** *Terminology and guidelines for glaucoma 4th edition.* Savona : PubliComm, Juin 2014.
8. **Santé, Organisation Mondiale de la.** Prévention de la cécité et des déficiences visuelles - Maladies oculaires prioritaires - Glaucome. *who.it.* [En ligne] [Citation : 7 decembre 2017.] <http://www.who.int/blindness/causes/priority/fr/index7.html>.
9. **Haute autorité de Santé.** *Dépistage et diagnostic précoce du glaucome, problématique et perspectives en France.* Novembre 2006. pp. 38-43.
10. **ROBERT D. FECHTNER, MD, I AND ROBERT N. WEINREB, MD2.** Mechanisms of Optic Nerve Damage in Primary Open Angle Glaucoma. *Survey of ophthalmology.* Juillet-Aout 1994, Vol. 39, pp. 23-42.
11. **Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE.** Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. . *Arch Ophthalmol.* 1981 ; 99 : 635-49. 1981, Vol. 99, pp. 635-649.
12. **Quigley HA, Hohman RM, Addicks EM, et al.** Morphologic changes in the lamina cribrosa correlated with neural loss in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1983, Vol. 95, pp. 673-691.
13. **Plange N, Kaup M, Remky A, Arend KO.** Prolonged retinal arteriovenous passage time is correlated to ocular perfusion pressure in normal tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008, Vol. 246, pp. 1147-1152.
14. **Sawada H, Fukuchi T, Tanaka T, Abe H.** Tumor necrosis factor- α concentrations in the aqueous humor of patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010, Vol. 51, pp. 903-906.
15. **NN., Osborne.** Mitochondria : their role in ganglion cell death and survival in primary open angle glaucoma. . *Exp Eye Res.* . 2010, Vol. 90, pp. 750-757.

16. **Denoyer, Roubeix, Sapienza, réaux le goazigo, melik parsadaniantz, Baudouin.** Dégénérescences rétinienne et trabéculaire dans le glaucome : pathogenèse et perspectives thérapeutiques. *Journal Français d'ophtalmologie*. Février 2015, Vol. 38, pp. 447-356.
17. **Mohammadali Almasieh, Ariel M. Wilson, Barbara Morquette, Jorge Luis Cueva Vargas, Adriana Di Polo.** The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma. *Progress in retinal and eyes reseach*. Décembre 2011.
18. **Harry A. Quigley, Stuart J. McKinnon, Donald J. Zack, Mary Ellen Pease, Lisa A. Kerrigan–Baumrind, Danielle F. Kerrigan, and Rebecca S. Mitchell.** Retrograde Axonal Transport of BDNF in Retinal Ganglion Cells Is Blocked by Acute IOP Elevation in Rats. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. Mars 2000, Vol. 41, pp. 3460-3466.
19. **Weber, Hao Chen¹ and Arthur J.** BDNF Enhances Retinal Ganglion Cell Survival in Cats with Optic Nerve Damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000.
20. **Alessandro Lambiasea, Luigi Aloe, Marco Centofanti, Vincenzo Parisi, Flavio Mantella, Valeria Colafrancesco, Gian Luca Mannic, Massimo Gilberto Buccic, Stefano Boninia,¹ and Rita Levi-Montalcini,¹** Experimental and clinical evidence of neuroprotection by nerve growth factor eye drops: Implications for glaucoma. *PNAS*. Mai 2009, Vol. 106.
21. **Jian-Zhong Ji, Wassim Elyaman Henry K. Yip, Vincent W H Lee Leung Wah Yick, Jacques Hugon Kwok-Fai So.** CNTF promotes survival of retinal ganglion cells after induction of ocular hypertension in rats : the possible involvement of STAT3 pathway. *European Journal of neuroscience*. 2004, Vol. 19, pp. 265-272.
22. **SG Leaver^{1, 2,3}, Q Cui^{1,6}, GW Plant^{1,4}, A Arulpragasam^{1,4}, S Hisheh¹, J Verhaagen⁵ and AR Harvey¹.** AAV-mediated expression of CNTF promotes long-term survival and regeneration of adult rat retinal ganglion cells. *Gene Therapy*. 2006, Vol. 13, pp. 1328-1341.
23. **Evan B. Dreyer, MD, PhD, et al.** Elevated Glutamate Levels in the Vitreous Body of Humans and Monkeys With Glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1996, Vol. 114, pp. 299-305.
24. **Osborne, Neville N.** Recent clinical findings with memantine should not mean that the idea of neuroprotection in glaucoma is abandoned. *Acta ophtalmologica*. 2009, Vol. 87, pp. 450-454.
25. **Maciulaitiene Ruta, Pakuliene giedre, Kaja simon, dainius haroldas pauza, giedrius kalesnykas, ingrida janulevicienne.** Glioprotection of retinal astrocytes after intravitreal administration of memantine in the mouse optic nerve crush model. *Medical Science Monitor*. Mars 2017, Vol. 23, pp. 1173 - 1179.
26. **Francesca Liberatore, domenico bucci, giada mascio, michele madonna, paola di pietro, martina beneventano, alda maria puliti, giuseppe battaglia, valeria bruno, ferdinando nicoletti, maria rosaria romano.** Permissive role for mGlu1 metabotropic glutamate receptors in excitotoxic retinal degeneration. *Neuroscience*. 2017, Vol. 363, pp. 142-149.
27. **Alberto Izzotti, MD, MPH, Sergio C. Sacca', MD, Cristina Cartiglia, MPH, Silvio De Flora, MD, MPH.** Oxidative Deoxyribonucleic Acid Damage in the Eyes of Glaucoma Patients. *Am J Med*. 2003, Vol. 114, pp. 638-646.
28. **Gulgiin Tezel, ¹ Gail M. Seigel,² and Martin B. Wax.** Autoantibodies to Small Heat Shock Proteins in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Se*. 1998, Vol. 39, pp. 2277-2287.

29. **Donald R. Daudt III, Brett Mueller, Yong H. Park, Yi Wen, and Thomas Yorio.** Methylene Blue Protects Primary Rat Retinal Ganglion Cells from Cellular Senescence. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012, Vol. 53, pp. 4657-4667.
30. **Elaine C. Johnson, Lijun Jia, William O. Cepurna, Thomas A. Doser, and John C. Morrison.** Global Changes in Optic Nerve Head Gene Expression after Exposure to Elevated Intraocular Pressure in a Rat Glaucoma Model. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* Juillet 2007, Vol. 48.
31. **Chauhan BC, LeVatte TL, Jollimore CA, et al.** Model of endothelin-1-induced chronic optic neuropathy in rat. 2004, Vol. 45, pp. 144-152.
32. **Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, et al.** Müller cells in the healthy and diseased retina. . *Prog Ret Eye Res.* 2006, Vol. 25, pp. 297-424.
33. **Kanamori A, Nakamura M, Nakanishi Y, et al.** Long-term glial reactivity in rat retinas ipsilateral and contralateral to experimental glaucoma. *Exp Eye Res.* 2005, Vol. 81, pp. 48-56.
34. **Yuan L, Neufeld AH.** Activated microglia in the human glaucomatous optic nerve head. . *J Neurosci Res.* 2001, Vol. 64, pp. 523-32.
35. **Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ.** The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol.* 2002, Vol. 86, pp. 238-242.
36. **Alicja R. Rudnicka, Shahrul Mt-Isa, Christopher G. Owen, derek. G cook, Deborah Ashby.** Variations in primary Open-angle Glaucoma prevalence by age, gender and race : a bayesian meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* . 2006 Oct, Vol. 47, pp. 4254-4261.
37. **Friedman, David.** Prévalence du GPAO au Etats-Unis. *National Institutes of health.* 2004.
38. **S, Bron A Baudoin C Nordmann J-P Rouland JF Thomas F Bean K De Clecq B Bénétos A Solesse de gendre A Lefebvre.** Prévalence de l'hypertonie oculaire et du glaucome dans une population française non sélectionnée. *Communication de la SFO.* 2006.
39. **Bron A, Chaine G, Villain M, Colin J, Nordmann J-P, Renard J-P, Rouland J-F.** Les facteurs de risque du glaucome primitif à angle ouvert. *FMC.* 2008.
40. *Advanced Glaucoma Intervention Study. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study.* **Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Cole- man AL, Liu G, Li G, Gaasterland D, et al.** 2004, American academy of Ophthalmology, Vol. 111, pp. 1627-1635.
41. **Anhchuong Le, Biskol N Mukesh, Catherine A McCarty, Hugh R Taylor.** Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma : the visual project. *Invest ophthalmology & visual science.* 2003 Janvier, Vol. 44, pp. 3783-3789.
42. **Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT.** Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation study. . *Arch Ophthalmol.* 1998, Vol. 116, pp. 1640-1645.
43. **Green CM, Kearns LS, WU J, Franzco Green.** How significant is a family history of glaucoma ? Experience from the Glaucoma inheritance study in Tasmania. *Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2007, Vol. 35, pp. 793-799.
44. *Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation study.* **Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT.** 1998, Arch Ophthalmol, Vol. 116, pp. 1640-1645.

45. *Rate and pattern of visual field decline in primary open-angle glaucoma.* . **Pereira ML, Kim CS, Zimmerman MB, Alward WL, Hayreh SS, Kwon YH.** 2002, American academy of Ophthalmology, Vol. 109, pp. 2232-2240.
46. **Bengtsson B, Heijl A.** A long-term prospective study of risk factors for glaucomatous visual field loss in patients with ocular hypertension. *J Glaucoma.* 2005, Vol. 14, pp. 135-138.
47. **Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J, Wang JJ.** The relationship between glaucoma and myopia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.* 1999, Vol. 106, pp. 2010-2015.
48. **Landers J, Goldberg I, Graham SL.** Analysis of risk factors that may be associated with progression from ocular hypertension to primary open angle glaucoma. . *Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2002, Vol. 30, pp. 242-247.
49. **Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E.** Factor for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol.* 2003, Vol. 121, pp. 48-56.
50. **Bonovas S, Peponis V, Filioussi K.** Diabetes mellitus as a risk factor for primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. . *Diabet Med.* 2004, Vol. 21, pp. 609-614.
51. **Mitchell P, Smith W, Chey T, Healey PR.** Open-angle glaucoma and diabetes: the Blue Mountains eye study, Australia. . *Ophthalmology.* 1997, Vol. 104, pp. 712-718.
52. **Gillow JT, Shah P, O'Neill EC.** **Primary open angle glaucoma and hypothyroidism: chance or true association?** *Eye*, 1997 et 11:113-4. Primary open angle glaucoma and hypothyroidism: chance or true association? . *Eye.* 1997, Vol. 11, pp. 113-114.
53. **Smith KD, Arthurs BP, Saheb N.** An association between hypothyroidism and primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 1993, Vol. 100, pp. 1580-1584.
54. **Hennis A, Wu SY, Nemesure B, Leske MC. Barbados Eye Studies Group.** Hypertension, diabetes, and longitudinal changes in intraocular pressure. . *Ophthalmology.* 2003, Vol. 110, pp. 908-914.
55. **Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, Morbio R, Varotto A.** Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology.* 2000, Vol. 107, pp. 1287-1293.
56. **Mitchell P, Lee AJ, Rochtchina E, Wang JJ.** Open-angle glaucoma and systemic hypertension: the Blue Mountains Eye Study. . *J Glaucoma.* 2004, Vol. 13, pp. 319-326.
57. **Leske MC, Wu SY, Nemesure B, Hennis A.** Incident open-angle glaucoma and blood pressure. . *Arch Ophthalmol.* 2002, Vol. 120, pp. 954-959.
58. **Wormald RPL, Rauf A.** Glaucoma screening. *J Med Screening.* 1995, Vol. 2, pp. 109-114.
59. **Nordmann, Pr Jean-Philippe.** OCT et nerf optique. [En ligne] [Citation : 04 Janvier 2018.] www.laboratoires-thea.com/medias/oct_nerf_optique_fr_thea_website_0.pdf.
60. **HAS.** *Tomographie du segment postérieur de l'oeil par scanographie à cohérence optique.* Service évaluation des actes professionnels. Juin 2007. BZQK001.
61. **Examen du malade en ophtalmologie. Faculté de médecine pierre et marie curie.** [En ligne] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/ophtalmo/POLY.Chp.1.2.2.html>.
62. **Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al.** The Ocular Hypertension Treatment Study : a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or

prevents the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol. 2002, Vol. 120, pp. 701-713.

63. **Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al.** Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression : results from the Early Manifest Glaucoma Trial. . Arch Ophthalmol. 2002, Vol. 120, pp. 1268-1279.

64. **Konstas, Ga'bor Hollo' • Andreas Katsanos • Kostas G. Boboridis • Murat Irkec • Anastasios G. P.** Preservative-Free Prostaglandin Analogs and Prostaglandin/ Timolol Fixed Combinations in the Treatment of Glaucoma: Efficacy, Safety and Potential Advantages. Drug. 2018, Vol. 78, pp. 39-64.

65. **Digiuni M, Fogagnolo P, Rossetti L.** A review of the use of latanoprost for glaucoma since its launch. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 13 Avril 2012, Vol. 13, pp. 723–45.

66. **Carol B. Toris, PhD,1 B'Ann T. Gabelt, MS,2 and Paul L. Kaufman, MD.** Update on the Mechanism of Action of Topical Prostaglandins for Intraocular Pressure Reduction. Survey of ophtalmology. Novembre 2008, Vol. 53, pp. 107-120.

67. **Kathryn PB Cracknell*, Ian Grierson.** Prostaglandin analogues in the anterior eye: Their pressure lowering action and side effects. Experimental eye research. Juillet 2009, Vol. 88, pp. 786-791.

68. **Alm, Albert.** Latanoprost in the treatment of glaucoma. Clinical ophtalmology. Septembre 2014, Vol. 8, pp. 1967-1985.

69. **Stewart WC, Konstas AGP, Nelson LA, Kruft B.** Meta-analysis of 24-Hour Intraocular Pressure Studies Evaluating the Efficacy of Glaucoma Medicines. Ophthalmology. Juillet 2008, Vol. 115, pp. 1117-1122.

70. **Konstas AG, Maltezos AC, Gandi S, Hudgins CA, Stewart WC.** Comparison of 24-hour intraocular pressure reduction with two dosing regimens of latanoprost and timolol maleate in patients with primary open-angle glaucoma. . Am J Ophthalmol. 1999, Vol. 128, pp. 15-20.

71. **Orzalesi N, Rossetti L, Invernizzi T, Bottoli A, Autelitano A.** Effect of timolol, latanoprost, and dorzolamide on circadian IOP in glaucoma or ocular hypertension. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000, Vol. 41, pp. 2566-2573.

72. **van der Valk R, Webers CA, Schouten JS, Zeegers MP, Hendrikse F, Prins MH.** Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. . Ophthalmology. 2005, Vol. 112, pp. 1177-1185.

73. **CB., Camras.** Comparison of latanoprost and timolol in patients with ocular hypertension and glaucoma: a six-month masked, multicenter trial in the United States. Ophthalmology. 1996, Vol. 103, pp. 138-147.

74. **Quaranta L, Riva I, Katsanos A, Floriani I, Centofanti M, Konstas AGP.** Safety and efficacy of travoprost solution for the treatment of elevated intraocular pressure. . Clin Ophthalmol. 2015, Vol. 9, pp. 633-643.

75. **Li N, Chen X, Zhou Y, Wei M, Yao X.** Travoprost compared with other prostaglandin analogues or timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Exp Ophthalmol. 2006, Vol. 34, pp. 755-764.

76. **Easthope SE, Perry CM.** Topical bimatoprost: a review of its use in open-angle glaucoma and ocular hypertension. . Drugs Aging. 2002, Vol. 19, pp. 231-248.

77. **Netland PA, Landry T, Sullivan EK, et al.** Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol.* 2002, Vol. 133, pp. 732-733.
78. **Gerald W. Bean, BS,1 and Carl B. Camras, MD.** Commercially Available Prostaglandin Analogs for the Reduction of Intraocular Pressure: Similarities and Differences. *Surv Ophthalmol* . 2008, Vol. 53, pp. S69-S84.
79. **Zimmermann TJ, Kaufman HE.** Timolol : dose response and duration of action. *Arch Ophthalmol.* 1977, Vol. 95, pp. 605-607.
80. **Van der Valk R, Webers CA, Schouten JS, et al.** Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs. *Ophthalmology.* 2005, Vol. 112, pp. 1177-1185.
81. **Orzalesi N, Rossetti L, Invernizzi T, Bottoli A, Autelitano A.** Effect of timolol, latanoprost, and dorzolamide on circadian IOP in glaucoma or ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000, Vol. 41, pp. 2566-2573.
82. **Liu JH, Kripke DF, Weinreb RN.** Comparison of the nocturnal effects of once-daily timolol and latanoprost on intraocular pressure. *Am J Ophthalmol.* 2004, Vol. 138, pp. 389-395.
83. **Stewart RH, Kimbrough RL, Ward RL.** Betaxolol versus timolol : a 6-month double-blind comparison. *Arch Ophthalmol.* 1986, Vol. 104, pp. 46-48.
84. **WC., Stewart.** Carteolol, an ophthalmic β -adrenergic blocker with intrinsic sympathomimetic activity. . *J Glaucoma.* 1994, Vol. 3, pp. 339-342.
85. **Sirbat, D.** Le diamox et la pilocarpine doivent ils être encore prescrit ? *Journal français d'ophtalmologie.* 2007, Vol. 30, pp. 3s72-3s73.
86. **Fei Li, Wenbin Huang and Xiulan Zhang.** Efficacy and safety of different regimens for primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a systematic review and network meta-analysis. *Acta ophtalmologica.* 2017.
87. **V Fortoul, P. Denis.** Trabéculoplasties. *EMC - ophtalmologie.* Mars 2016, Vol. 13.
88. **hamard, P.** Traitement chirurgical du glaucome à angle ouvert. *EMC - Ophtalmologie.* Mars 2016, Vol. 13.
89. **J. Massy, D. Gruber, M. Muraine, G. Brasseur.** La sclérectomie profonde non perforante dans le traitement chirurgical du glaucome chronique à angle ouvert. *Journal français d'ophtalmologie.* 1999, Vol. 22, pp. 292-298.
90. **Chang Kyu Lee, Kyoung Tak Ma, Young Jae Hong, Chan Yun Kim.** Long-term clinical outcomes of Ahmed valve implantation in patients with refractory glaucoma. *PLOS one.* Novembre 2017.
91. **Olthoff CM, Schouten JS, van de Borne BW, Webers CA.** Noncompliance with ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma or ocular hypertension. An evidence- based review. . *Ophthalmology.* 2005, Vol. 112, pp. 953-961.
92. **Schwartz GF, Quigley HA.** Adherence and persistency with glaucoma therapy. . *Surv Ophthalmol.* 2008, Vol. 53, pp. S57-S68.
93. **Friedman DS, Quigley HA, Gelb L, et al.** Using pharmacy claims data to study adherence to glaucoma medications : methodology and findings of the Glaucoma Adherence and Persistency Study (GAPS). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007, Vol. 48, pp. 5052-5057.

94. **Deokule S, Sadiq S, Shah S.** Chronic open angle glaucoma: patient awareness of the nature of the disease, topical medication, compliance and the prevalence of systemic symptoms. *Ophthalmic Physiol.* 2004, Vol. 24, pp. 9-15.
95. **Sleath B, Robin AL, Covert D, et al.** Patient-reported behavior and problems in using glaucoma medications. *Ophthalmology.* 2006, Vol. 113, pp. 431-436.
96. **COMEDIMS.** Bonne pratiques de préparation et d'administration des médicaments : voie oculaire. pharmacovigilance ile de france. [En ligne] Fevrier 2013. [Citation : 22 Janvier 2018.] <https://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr/detail/items/226.html>.
97. **Constance O. Okeke, MD, MSCE1, Harry A. Quigley, MD2, Henry D. Jampel, MD, MHS2, Gui- shuang Ying, PhD1, Ryan J. Plyler, BA2, Yuzhen Jiang, MD, PhD4, and David S. Friedman, MD, PhD2,3.** Interventions Improve Poor Adherence with Once Daily Glaucoma Medications in Electronically Monitored Patients. *Ophthalmology.* December 2009, Vol. 116, pp. 2286-2293.
98. **D. Vaede, C Baudouin JM Warnet, F. Brignole Baudouin.** Les conservateurs des collyres : vers une prise de conscience de leur toxicité. *Journal Français d'ophtalmologie.* 2010, Vol. 33, pp. 505-524.
99. **Les conservateurs des collyres, vers une prise de conscience de la toxicité. S.Vaede, C. Baudouin, J-M Warnet, F brignole-Baudouin.** 2010, Vol. 33, pp. 505-524.
100. **Hong Liang, Aude Pauly, Luisa Riancho, Christophe Baudouin, Francoise Brignole-Baudouin.,** Toxicological evaluation of preservative-containing and preservative-free topical prostaglandin analogues on a three-dimensional-reconstituted corneal epithelium system. *Br J Ophthalmol.* 2011, Vol. 95, pp. 869-875.
101. **Gabor Hollo, Andreas Katsanos, Kostas G. Boboridis, Murat Irkec, Anastasios G. P. Konstas.** Preservative-Free Prostaglandin Analogs and Prostaglandin/ Timolol Fixed Combinations in the Treatment of Glaucoma: Efficacy, Safety and Potential Advantages. *Drugs .* 2018, Vol. 78, pp. 39-64.
102. **Rouland J-F, Traverso CE, Stalmans I, Fekih LE, Delval L, Renault D, et al.** Efficacy and safety of preservative-free latanoprost eyed rops, compared with BAK-preserved latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. . *Br J Ophthalmol.* 2013, Vol. 9.
103. **Laboratoire Théa. Abak, un concentré de technologie dans un flacon. Laboratoire Théa.** [En ligne] <http://www.laboratoires-thea.com/fr/domaines-dexpertise/le-labo-du-sans-conservateur>.
104. **Laboratoire Ursapharm. Laboratoire Ursapharm.** [En ligne] [Citation : 27 Janvier 2018.] <http://www.ursapharm.fr/fr/systeme-comod/>.
105. **Jae H Kang, Louis R Pasquale, Walter C Willett, Bernard A Rosner, Kathleen M Egan, Nicholas Faberowski, and Susan E Hankinson.** Dietary fat consumption and primary open-angle glaucoma. *The american journal of clinical nutrition.* 2004, Vol. 79, pp. 755-764.
106. **Hongmei Ren, Nwabueze Magulike, Kebreab Ghebremeskel, Michael Crawford.** Primary open-angle glaucoma patients have reduced levels of blood docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids.* 2006, Vol. 74, pp. 157-186.
107. **Qureshi, Imran Ahmad.** Effect of exercise on intraocular pressure in physically fit subject. *Clinical and experimental pharmacology and physiology.* 1996, Vol. 23, pp. 648-652.

108. **Jean-Paul Renard, Jean-François Rouland, Alain Bron, Eric Sellem, Jean-Philippe Nordmann, Christophe Baudouin, Philippe Denis, Max Villain, Gilles Chaine, Joseph Colin, Gérard de Pouvourville, Sybille Pinchinat, Nicholas Moore, Madina Estephan.** Nutritional, lifestyle and environmental factors in ocular hypertension and primary open-angle glaucoma: an exploratory case-control study. *Acta ophthalmologica*. 2013, Vol. 91, pp. 505-513.
109. **Louis R. Pasquale, Walter C. Willett, Bernard A. Rosner, Jae Hee Kang.** Anthropometric Measures and their Relation to Incident Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology*. 2010, Vol. 117, pp. 1521-1529.
110. **Flammer J, Mozaffarieh M.** Autoregulation, a balancing act between supply and demand. *Can J Ophthalmol*. 2008 ; 43 : 317-21.
111. **D. Pozzi, C. Giraud, M Callanquin.** Médicaments et risque de glaucome par fermeture de l'angle. *Journal français d'ophtalmologie*. 2002, Vol. 25, pp. 91-101.
112. **le glaucome. Société savantes - Associations de patients.** Société Française de glaucome. [En ligne] 22 05 2014. [Citation : 01 Février 2018.] <http://www.leglaucome.fr/2013/societes-savantes-et-associations-de-patients/>.
113. **Rocher, Nicolas.** Anatomie et physiologie de l'oeil humain. avril 2010, Vol. n°744, pp. 30-31.
114. **Ducasse, A.** Anatomie et physiologie de l'Iris. *Encyclopédie Médico chirurgicale*. 2002, pp. 1-7.
115. **Christelle, Delcus.** Anatomie de l'oeil et mécanismes de la vision. *L'aide soignante*. Novembre 2010.
116. **C., Salesse.** Physiologie du signal visuel rétinien : de la phototransduction jusqu'au cycle visuel. *EMC Ophtalmologie*. 2016.
117. **MM, Mouillon M Bru.** Anatomie de l'angle irido corneen. *Encyclopédie Médico-chirurgicale*. 2000, p. 10.
118. **L, Borderie V Touzeau O Bourcier T Laroche.** Physiologie de la cornée. *EMC, Ophtalmologie*. 2005, p. 10.
119. **Santallier, Martine. fnro.net.** [En ligne] <http://www.fnro.net/ophtalmologie/Telechargement/files/Anatomie.pdf>.
120. **jacques, Laloum. glaucomes.fr.** [En ligne] <http://www.glaucomes.fr/types-de-glaucomes/>.
121. **Inserm. Institut national de la santé et de la recherche médicale.** [En ligne] 2013. <https://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/glaucome>.
122. **Groupe Glaucome de la société suisse d'ophtalmologie.** Glaucome, voleur de vision. Glaucome. [En ligne] Janvier 2011. <http://www.swissglaucome.ch/CMS/fr-FR/Divers/Contact-et-questions.aspx?Sel=349&lg=3>.
123. **Recos, Vidal.** Vidal recos. [En ligne] 17 Octobre 2017. [Citation : 27 Novembre 2017.] https://www.vidal.fr/recommandations/1747/glaucome_chronique_a_angle_ouvert/prise_en_charge/.

125. **Cespharm. Cespharm.** [En ligne] [Citation : 8 Décembre 2017.] <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Catalogue/A-vous-de-vouloir-voir-mieux-plus-longtemps-brochure>.
126. **A, Bron.** Pathologies iatrogènes liées aux traitements du glaucome. Journal Français d'Ophthalmologie. Février 2009, Vol. 32, pp. 71-78.
127. **M, Flammer J Mozaffarieh.** Autoregulation, a balancing act between supply and demand. Can J Ophthalmol. 2008, Vol. 43, pp. 317-321.
128. **Laboratoire Théa. Brochure ABAK. laboratoire Théa.** [En ligne] [Citation : 27 Janvier 2018.] http://www.laboratoires-thea.com/medias/abak_brochure_fr.pdf.
129. **Mepha pharma SA.** Notice d'utilisation pour les patient Bon usage des collyres. Mepha pharma. [En ligne] Octobre 2012. <http://iframe.shop.tevapharma.ch/dta.php/prodspecs/mepha/serviceprods/228164.pdf>.
130. **COMEDIMS. omedit pays de la loire.** [En ligne] 23 Décembre 2016. [Citation : 29 Janvier 2018.] <http://www.omedit-paysdelaloire.fr/files/00/01/74/00017410-d5c558cc2fed6b2c0409e2c30ca80744/conserver-des-medicaments-ophtalmiques.pdf>.

ANNEXES

Annexe 1 : Tableau récapitulant les différents traitements médicamenteux disponibles à l'heure actuelle dans le traitement du GPAO

Tableau 3 : Les traitements médicaux disponibles à l'heure actuelle

Mécanisme	Classe (mode d'administration)	Médicaments : DCI (princeps)
Diminution de la synthèse de l'humeur aqueuse	Bêtabloquants (collyres)	Bétaxolol (Betoptic®) Cartéolol (Cartéol®) Lévobunolol (Betagan®) Timolol (Geltim®, ophim®, timabak®, timocomod®)
	Sympathomimétiques agonistes sélectifs alpha-2 (collyres)	Apraclonidine (Iopidine®) Brimonidine (Alphagan®)
	Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (collyres)	Brinzolamide (Azopt®) Dorzolamide (Trusopt®)
	Inhibiteur de l'anhydrase carbonique (voie orale)	Acétazolamide (Diamox®)
Augmentation de l'élimination de l'humeur aqueuse	Parasympathomimétiques myotiques (collyres)	Pilocarpine (Isopto-pilocarpine®)
	Prostaglandines (collyres)	Bimatoprost (Lumigan®) Latanoprost (Xalatan®) Travoprost (Travatan®)
Associations de médicaments anti-glaucomeux	Bêta-bloquants + inhibiteur de l'anhydrase carbonique (collyres)	Timolol + brinzolamide (Azarga®) Timolol + dorzolamide (Cosopt®)
	Bêta-bloquants + analogue de prostaglandines (collyres)	Timolol + latanoprost (Xalacom®) Timolol + bimatoprost (Ganfort®) Timolol + travoprost (Duotrav®)
	Bêta-bloquant + sympathomimétiques agonistes sélectifs alpha 2 (collyres)	Timolol + Brimonidine (Combigan®)
	Inhibiteur de l'anhydrase carbonique + analogue de prostaglandines (collyres)	Brinzolamide + brimonidine (Simbrinza®)

Annexe 2 : Les associations de patients

Sociétés savantes – associations de patients (112) :

Société Française d'Ophtalmologie (SFO) : www.sfo.asso.fr

Collège des Ophtalmologistes Universitaires de France (COUF) : www.sfo.asso.fr/grand-public/presentation

Société de l'Association Française des Implants et de la Chirurgie Réfractive (SAFIR) : www.safir.org

Union Nationale des Aveugles et Déficients Visuels (UNADEV) : www.unadev.com

Organisation de Prévention de la Cécité (OPC) : www.opc.asso.fr

Formation et Insertion des Déficients Visuels (FIDEV) : www.fidev.asso.fr

Association Nationale pour les Personnes Sourdes Aveugles et sourdes malvoyantes (ANPSA) : www.anpsa.fr


Basse Vision – ARIBA : www.bassevision.net

Association France Glaucome : <http://associationfranceglaucome.org>

Syndicat National des Ophtalmologiste de France (SNOF) : www.snof.org

Annexe 3 : La conservation des médicaments ophtalmiques

Expression non gérée : Seule la version informatique fait foi.



COMEDIMS


Descriptif technique

Conservation des médicaments ophtalmiques

Référence :
MD-POL-DT-026
Date de diffusion
23/12/2016

Liste des produits pharmaceutiques disponibles au livret thérapeutique du CH de Saumur

Abri de la lumière
Au réfrigérateur



Produit	Conservation après ouverture	Condition de conservation avant ouverture / Remarques
ATROPINE SULFATE 0.3% COLLYRE FL 10ML	15 jours	Pas de précautions particulières de conservation
BETADINE 5% SOL OCUL DOSE 20ML	Utilisation immédiate	< 25°C
CILIOXAN 0.3% COLLYRE FL 5ML	15 jours	Pas de précautions particulières de conservation
CROMEDIL 2% COLLYRE UNIDOSE 0.3ML	Utilisation immédiate	< 25°C
DACRYOSERUM LOTION OCULAIRE DOSE 5ML	Utilisation immédiate	Pas de précautions particulières de conservation
DEXAFREE 1MG/ML COLLYRE UNIDOSE 0.4ML	Après 1ère ouverture du sachet : 5 Jours Abri de la lumière Après ouverture d'un récipient unidoser: utilisation immédiate	Abri de la lumière
DORZOLAMIDE 2% EG COLLYRE FL 5ML	28 jours	< 30°C
DULCIPHAK COLLYRE FL 10ML	Abri de la lumière 30 jours	Abri de la lumière
EURONAC 5% COLLYRE FL 5ML	< 25°C 15 jours	< 25°C
FLUORESCINE FAURE 0.5% COLLYRE DOSE 0.4ML	Utilisation immédiate	Pas de précautions particulières de conservation
GELASER GEL UNIDOSE 0.5G	Utilisation immédiate	< 25°C
INDOCOLLYRE 0.1% COLLYRE FL 5ML	15 jours < 25°C	< 25°C
IOPIDINE 1% COLLYRE UNIDOSE 0.4ML	Utilisation immédiate	< 25°C
ISOPTO-PIL OCARPINE 2% COLLYRE FL 10ML	15 jours	Dans emballage extérieur Pas de précautions particulières de conservation
LACRYVISC GEL OPHTALMIQUE UNIDOSE	Utilisation immédiate	< 25°C

Version n° : 2

Page 1 sur 3

Version n° : 2

Page 1 sur 3

Figure 20 : Conservation des médicaments ophtalmiques (117)

Conservation des médicaments ophtalmiques		Référence : MD-POL-07-028	
Produit	Conservation après ouverture	Condition de conservation avant ouverture / Remarques	
MIOCHOLÉ 20MG PD SOL OCULAIRE	Après reconstitution : utilisation immédiate	< 25°C	
MONOPROST 50JG/ML COLLYRE UNIDOSE 0,2ML	Après 1ère ouverture du sachet : 7 Jours Après ouverture d'un récipient unidose: utilisation immédiate	< 25°C	
MYDRIASERT 0,28MG/5,4MG INSERT OPH	Utilisation immédiate	< 30°C	
MYDRATICUM 2MG/0,4ML COLLYRE UNIDOSE	Utilisation immédiate	< 25°C	
NEOSYPHIRINE FAURE 5% COLLYRE FL 5ML	15 Jours	Pas de précautions particulières de conservation	
OPHTIM 0,25 % COLLYRE 0,625MG/0,25ML UNIDOSE 0,25ML	Après 1ère ouverture du sachet : 30 Jours Après ouverture d'un récipient unidose: utilisation immédiate	< 25°C	
OPHTIM 0,5 % COLLYRE 1,25MG/0,25ML UNIDOSE 0,25ML	Après 1ère ouverture du sachet : 30 Jours Après ouverture d'un récipient unidose: utilisation immédiate	< 25°C	
OXYBUPROCAINE 1,6MG/0,4ML COLLYRE UNID	Utilisation immédiate	Pas de précautions particulières de conservation	
QUINOFREE 1,5MG/0,5ML COLLYRE UNIDOSE	Utilisation immédiate	< 25°C Abri de la lumière	
REFRESH COLLYRE UNIDOSE	Utilisation immédiate	< 25°C	
RIFAMYCINE COLLYRE	15 Jours Abri de la lumière	< 25°C Abri de la lumière	
RIFAMYCINE POMMADE OPH TUBE 5G	15 Jours	< 25°C	
SEDACOLLYRE COLLYRE UNIDOSE	Utilisation immédiate	< 25°C	
SMACOL COLLYRE DOSE 0,5ML	Utilisation immédiate	< 25°C	
STERDEX POMMADE OPH DOSE	Utilisation immédiate	< 25°C	
TETRACAINE 1% COLLYRE UNID 0,4ML	Utilisation immédiate	Pas de précautions particulières de conservation	
TOBRADEX COLLYRE FL 5ML	1 mois < 25°C	< 25°C	
TOBREX 0,3% COLLYRE FL 5ML	15 Jours < 25°C	< 25°C	

Figure 21 : Conservation des médicaments ophtalmiques (117)

Ne prenez pas vos yeux au dépourvu

En lisant le journal, en conduisant votre voiture, devant la télévision ou votre ordinateur : vous utilisez vos yeux sans y penser. Pourtant votre vue est un capital, précieux et fragile, qu'il vous faut préserver. Y avez-vous pensé ?

Préserver votre vue, c'est d'abord protéger vos yeux : contre les rayons ultra-violets, le tabac, l'alcool. C'est aussi leur apporter, par votre alimentation, les principes actifs dont ils ont besoin. Une bonne hygiène de vie les rendra plus résistants aux possibles maladies.

Ces maladies, dont tout le monde parle sans bien les connaître - la cataracte, le glaucome, la dégénérescence de la rétine... - il faut les détecter le plus tôt possible si l'on veut pouvoir les soigner de manière efficace. C'est l'utilité du dépistage, destiné surtout à ceux qui sont plus particulièrement menacés, selon l'hérédité, l'âge, le diabète, les maladies du cœur et de la circulation, le tabagisme...

Déjà, bien sûr ! Mais pour quoi faire ? Les Ophtalmologistes de France, en partenariat avec les autres professionnels de la vue - opticiens d'orthoptistes - et avec les entreprises du médicament, vous informent sur les compléments qui s'organisent. Pour se mettre à votre disposition, pour répondre à vos demandes et lorsque c'est nécessaire, pour vous faire bénéficier des traitements les plus efficaces.

Vous pouvez agir pour votre vue. Sans attendre les premiers troubles, pensez chaque jour à ne pas hypothéquer votre capital le plus précieux. Des contrôles réguliers, dès le plus jeune âge, vous aideront à prévoir pour voir mieux et plus longtemps.

A vous de savoir préserver vos yeux pour mieux gérer votre capital-vue.



Ophtalmologiste

Association DMIA

Centre hospitalier intercommunal
Service d'ophtalmologie
40, avenue de Verdun - 94000 Créteil
N° vert : 0800 880 660
www.ophtalmologie/dmia/

Association française des diabétiques (AFD)

58, rue Alexandre Dumas - 75544 PARIS Cedex 11
Tél. : 01 40 09 24 25 - Fax : 01 40 09 20 30
N° vert : 0800 880 660
afid@afd.asso.fr
www.afd.asso.fr

Association France glaucome (AFG)

Fondation Hôpital Saint Joseph
185, rue Raymond Lussac - 75014 Paris cedex 14
N° vert : 0800 395 501
afglaucome@wanadoo.fr
www.snf.org/factuel/afg

Comité de lutte contre le glaucome (CLG)

28, rue de Clarenton - 75012 Paris
N° vert : 0800 603 560
www.snf.org/clg.html

Les Ophtalmologistes de France

www.snf.org



Avec le concours de



Bausch + Lomb Laboratoire Châlon
Pfizer
GRAND OPTICAL
L'opérateur qui transforme les données en vision

A vous de vouloir VOIR mieux plus longtemps



Les ophtalmologistes de France vous offrent un Passeport pour la vue

Le GLAUCOME

2^{ème} cause de cécité chez les adultes

Les conduits qui drainent les liquides à l'intérieur de l'œil peuvent se rétrécir et s'obstruer. Il en résulte une pression interne qui peut détruire les fibres optiques, endommageant graduellement la vision. Il existe divers types de glaucome. Le glaucome chronique est une maladie silencieuse qui peut rendre aveugle.

Au début, seule la vision périphérique est touchée, de sorte que bien des gens ne s'en rendent pas compte. Il est souvent d'origine héréditaire. Le glaucome aigu, beaucoup plus rare, cause des douleurs intenses à l'œil et une impression de halo autour des lumières.

La moitié des glaucomes ne sont pas dépistés

La RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE

1^{ère} cause de cécité avant 50 ans

Cette maladie est liée à l'accumulation de sucre dans le sang, entraînant un vieillissement prématuré des vaisseaux de l'œil. Devenus fragiles, ces vaisseaux se rompent alors facilement, entraînant la cécité.

Un dépistage très insuffisant

la DMLA

(dégénérescence maculaire liée à l'âge)

Principale cause de cécité après 50 ans

La macula assure l'acuité visuelle maximale au centre de la rétine. Elle peut dégénérer graduellement avec l'âge. C'est la vision centrale qui se perd, celle qui permet de lire, d'identifier une aiguille et de voir les détails. Elle se traduit par une vision floue, entrecoupée de lignes ondulées. Chez les plus de 70 ans, une personne sur trois est touchée par cette maladie à divers degrés.

Un diagnostic encore trop tardif

Savoir, c'est pouvoir prévoir

Parlez-en à votre ophtalmologiste

Figure 22 : Brochure à distribuer au comptoir (113)

INFORMER

CONSEILLER

DEPISTER

SOIGNER

SURVEILLER

Vivez votre vue avec modération

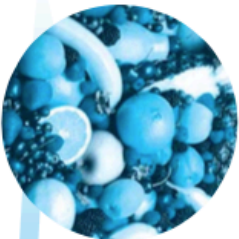
L'abus de tabac peut attaquer le nerf optique avec baisse visuelle importante et définitive. **Le tabagisme** serait à l'origine de 20% de la cécité chez les plus de 50 ans.

L'obésité favorise le diabète sucré et l'hypertension artérielle. Deux maladies dangereuses pour l'œil. L'exès de mauvaises graisses qui s'accumulent dans les vaisseaux sanguins peut boucher les petits vaisseaux de l'œil et diminuer la vision.

Le soleil est nécessaire à notre vie, mais toutes les radiations qu'il émet ne nous sont pas bénéfiques. Certaines, en particulier les ultraviolets, peuvent être dangereuses. L'œil humain possède des défenses naturelles, mais elles ne sont pas toujours suffisantes. Le soleil est un des responsables du vieillissement du cristallin (cataracte) et de la rétine.

Mettez votre vue au vert

La vitamine A est nécessaire au fonctionnement de certaines cellules visuelles de la rétine : les bâtonnets. Sa carence entraîne d'abord un déficit de la vision nocturne. Si la carence n'est pas traitée, une sécheresse oculaire apparaît. Elle peut être responsable de complications et au pire, de la perte de l'œil. Les sources alimentaires de vitamine A sont : les huiles de foie de poisson, les légumes et les produits laitiers.



Le bon régime rétine

Arrêter de fumer !

Réduire la consommation d'acides gras saturés et végétaux

Privilégier les poissons gras et leurs fameux oméga-3, plus particulièrement l'acide docosahexaénoïque, plus connu sous le nom de DHA, dont le rôle protecteur contre le vieillissement rétinien est désormais prouvé

Augmenter sensiblement sa consommation en fruits et légumes verts.



Surveillez votre vue régulièrement

À partir de 45-50 ans, même si vous n'avez pas de problème de vue, une visite de contrôle régulière est recommandée.

Le renouvellement de lunettes est l'occasion de détecter des problèmes plus graves : glaucome, rétinopathie diabétique, DMLA...

La survenue de la presbytie est l'occasion pour les personnes dont la vue n'a jamais été corrigée de faire un examen complet.

La présence ou l'absence de lunettes ne protègent pas d'une autre maladie oculaire ; mais il n'y a pas que les porteurs de lunettes qui doivent se faire suivre.

Quand consulter ?

Jusqu'à 45 ans :

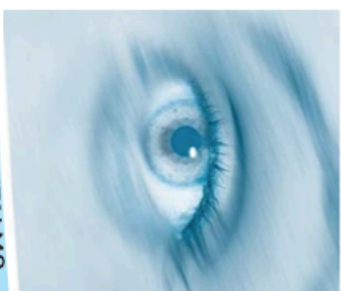
- tous les 5 ans
- tous les 3 ans en cas d'absence de contrôle de l'acuité visuelle à l'école ou au travail

À partir de 45-50 ans

- tous les deux - trois ans

Après 65 ans

- tous les deux ans au moins



LES EXAMENS MEDICAUX NE PEUVENT ETRE FAITS QUE PAR UN OPHTALMO

Figure 23 : Brochure à distribuer au comptoir (113)