



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

Université Claude Bernard  Lyon 1

UFR de médecine LYON EST

Année 2017 N° 329

**Comparaison de la qualité d'instillation des collyres conditionnés
en unidoses et multidoses chez le patient glaucomateux :
étude prospective multicentrique randomisée en cross-over**

THESE D'EXERCICE DE MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le 24 octobre 2017
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

par

Anne-Sophie VILLEMONT
Née le 30 janvier 1989 à Nancy (54)

Sous la direction de Madame le Docteur Rébecca Sallit

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

Président	Frédéric FLEURY
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	Pierre COCHAT
Directrice Générale des Services	Dominique MARCHAND
<u>Secteur Santé</u>	
UFR de Médecine Lyon Est	Doyen : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud- Charles Mérieux	Doyen : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques Et Biologiques (ISPB)	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directeur : Denis BOURGEOIS
Institut des Sciences et Techniques De Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT
<u>Secteur Sciences et Technologie</u>	
UFR de Sciences et Technologies	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
I.U.T.	Directeur : Christophe VITON
Institut des Sciences Financières Et Assurances (ISFA)	Directeur : Nicolas LEBOISNE
Observatoire de Lyon	Directrice : Isabelle DANIEL
Ecole Supérieure du Professorat Et de l'Education (ESPE)	Directeur : Alain MOUGNIOTTE

Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2016/2017

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Claris	Olivier	Pédiatrie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Denis	Philippe	Ophthalmologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Finet	Gérard	Cardiologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat	Jérôme	Neurologie
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Mertens	Patrick	Anatomie
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire

Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Première classe

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Fillipo	Sylvie	Cardiologie
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Ederly	Charles Patrick	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Juillard	Laurent	Néphrologie
Jullien	Denis	Dermato-vénérologie
Kodjikian	Laurent	Ophthalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Mion	François	Physiologie
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie

Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ryvlin	Philippe	Neurologie
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer	Laurent	Biologie cellulaire
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Tilikete	Caroline	Physiologie
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Vukusic	Sandra	Neurologie

**Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers
Seconde Classe**

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Calender	Alain	Génétique
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Charbotel	Barbara	Médecine et santé au travail
Chêne	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Cotton	François	Radiologie et imagerie médicale
Crouzet	Sébastien	Urologie
Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
David	Jean-Stéphane	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Di Rocco	Federico	Neurochirurgie
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Ducray	François	Neurologie
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Fellahi	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry	Tristan	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Henaine	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot	Arnaud	Médecine interne
Huissoud	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Jacquin-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Lesurtel	Mickaël	Chirurgie générale
Michel	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Million	Antoine	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Peretti	Noël	Nutrition
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Ray-Coquard	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie

Rheims	Sylvain	Neurologie
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Robert	Maud	Chirurgie digestive
Rossetti	Yves	Physiologie
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Thaumat	Olivier	Néphrologie
Thibault	Hélène	Physiologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

Flori	Marie
Letrilliart	Laurent
Moreau	Alain
Zerbib	Yves

Professeurs associés de Médecine Générale

Lainé	Xavier
-------	--------

Professeurs émérites

Baulieux	Jacques	Cardiologie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Mauguière	François	Neurologie
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie
Viale	Jean-Paul	Réanimation ; médecine d'urgence

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

Hors classe

Benchaib	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Binguier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Dubourg	Laurence	Physiologie
Germain	Michèle	Physiologie
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Piaton	Eric	Cytologie et histologie

Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Voiglio	Eric	Anatomie

**Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers
Première classe**

Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charrière	Sybil	Nutrition
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Confavreux	Cyrille	Rhumatologie
Cozon	Grégoire	Immunologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Lesca	Gaëtan	Génétique
Lukaszewicz	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Venet	Fabienne	Immunologie
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

**Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers
Seconde classe**

Casalegno	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Curie	Aurore	Pédiatrie
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Lemoine	Sandrine	Physiologie
Marignier	Romain	Neurologie
Phan	Alice	Dermato-vénérologie
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Farge	Thierry
Pigache	Christophe

SERMENT D'HIPPOCRATE

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée si j'y manque.

MEMBRES DU JURY

Président :

Monsieur le Professeur Philippe DENIS

Membres :

Madame le Professeur Carole BURILLON

Monsieur le Professeur Laurent KODJIKIAN

Madame le Docteur Muriel POLI

Madame le Docteur Rébecca SALLIT

Membre invité :

Monsieur le Professeur Florent APTEL

REMERCIEMENTS

Aux Membres du Jury, Maîtres et Juges

Monsieur le Professeur Philippe DENIS

Merci de me faire l'honneur de présider cette thèse. Mon premier semestre réalisé dans votre service est à l'origine de mon intérêt pour le glaucome : votre exigence, votre expertise, votre renommée (je sais désormais qu'une pince à sclérectomie est une pince de Denis) et votre talent chirurgical m'ont toujours impressionnée, et je dois l'avouer, beaucoup intimidée. C'est à votre initiative que j'ai réalisé cette étude, et je vous suis très reconnaissante de la confiance que vous avez bien voulu m'accorder. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de tout mon respect et de ma très grande admiration.

Madame le Professeur Carole BURILLON

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail. Les semestres passés à l'Hôpital Edouard Herriot ont marqué mon internat, par la richesse des pathologies traitées et des liens noués avec l'équipe. Vous dirigez ce grand navire avec brio et sérénité, à l'image de votre main chirurgicale, qu'il était gratifiant d'assister. Je ne vous remercierai jamais assez pour la confiance dont vous faites preuve à mon égard, en me permettant de travailler dans votre service du Centre Hospitalier de Lyon Sud, et j'espère en être à la hauteur. Veuillez trouver ici les marques de mon sincère respect.

Monsieur le Professeur Laurent KODJIKIAN

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail. Vos qualités humaines, votre dynamisme et votre investissement se retrouvent tant à l'égard des patients que de vos internes. Vous portez un regard juste et attentif sur chacun d'entre nous. Vous êtes fier de l'école croix-roussienne, et votre travail clinique, pédagogique et de recherche est un moteur pour les internes qui travaillent à vos côtés. Merci de m'avoir permis de présenter une communication au congrès Maculart et d'avoir soutenu que j'avais (presque !) un bon accent anglais. Soyez assuré de ma respectueuse considération et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Florent APTEL

Merci de me faire l'honneur d'être membre de mon jury de thèse. Dans vos publications comme au travers des cours que vous dispensez, vous savez associer à l'innovation et à la rigueur scientifiques une accessibilité didactique rare. Je vous remercie pour votre disponibilité et l'aide méthodologique précieuse que vous avez apportées à ce travail. Veuillez accepter l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Madame le Docteur Muriel POLI

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail, pour lequel tu as accepté d'inclure des patients. Tes conseils rigoureux me servent de ligne directrice aussi bien en médecine qu'en chirurgie. J'espère pouvoir encore en bénéficier ; tu es un véritable mentor pour moi. Merci pour ta patience (ma première phako!), ton exigence et ta gentillesse à l'égard des patients comme des soignants. Je te témoigne ma sincère reconnaissance.

Madame le Docteur Rébecca SALLIT

Je te remercie pour m'avoir accompagnée, par tes relectures attentives et malgré la distance, dans ce travail. J'ai pu découvrir au cours d'un semestre une personne toujours bienveillante. Ta disponibilité, tes encouragements et ta maîtrise médico-chirurgicale (les fameuses cataractes-uvéitiques-non-dilatées-sans-reflet-rétinien) dès tes débuts de clinicat sont de vraies qualités. C'était un plaisir de travailler avec toi. Merci d'avoir dirigé cette thèse.

A mes Maîtres

Monsieur le Professeur Jean-Daniel GRANGE, je n'ai pu bénéficier de votre expérience et de vos enseignements qu'au cours d'un semestre de jeune interne. Votre bienveillance et votre justesse clinique m'avaient alors impressionnée, et je m'étais promis de garder à l'esprit ces deux valeurs. Veuillez croire en mon profond respect.

Monsieur le Professeur Alain VIGHETTO et Madame le Professeur Caroline TILIKETE, je vous remercie pour les avis experts dont j'ai profité dans votre service. C'est une chance de pouvoir bénéficier d'une telle collaboration entre neurologues et ophtalmologistes au cours de notre internat. Veuillez croire en mon profond respect.

Monsieur le Professeur Jean-Philippe NORDMANN, ce fut un véritable privilège d'avoir pu bénéficier de votre excellence pédagogique concernant le glaucome. Je vous remercie de m'avoir accueillie au sein de votre équipe le temps d'un semestre. Veuillez croire en mon profond respect.

A mes chefs

Patrick Ligeon-Ligeonnet, j'ai eu la chance de réaliser mon premier semestre d'ophtalmologie dans votre service, dont je garde un excellent souvenir. A présent que s'achève mon internat, je vous en remercie.

Joffrey, mon premier co-interne, qui a patiemment contrôlé les pailles grattées et les fonds d'yeux normaux. Merci pour tes bons soins prodigués en Lorraine.

Jacques Fleury, votre dextérité chirurgicale et votre calme sont deux grandes qualités au bloc opératoire, appréciées de vos patients et de vos internes.

Hélène, admirable de patience, de disponibilité et de gentillesse envers tous les internes, même après 6 DR opérés et avant une consultation dantesque. Mer-ci !

Viridiana, qui fait preuve de ténacité, de volonté et d'exigence constantes de chaque côté de l'Atlantique. Merci pour tes enseignements, ton soutien et ta rigueur.

Sylvain « le grand frère », la bouffée d'oxygène du pavillon C, merci pour toute ta sympathie et ta simplicité.

Christelle, toujours présente pour nous aider en pédiatrie comme en ophtalmologie adulte.

Bruce, l'étendue de tes connaissances et l'exigence que tu t'imposes m'impressionnent réellement. Malgré cela tu n'as de cesse de te remettre en question, ce qui est encore plus impressionnant.

Anne-Sophie, rigoureuse et méticuleuse dans la prise en charge des patients.

Sophie, douce et pétillante, la pédiatrie te va comme un gant. Je te souhaite plein de bonheur avec la petite Alice.

Yohann, chirurgien doué à l'humour décapant.

Ygal, grâce à toi je peux répondre à la fameuse question « Est-ce que tu connais Ygal Boujnah ? » !

Morgane, un enthousiasme à toute épreuve et une bonne humeur infaillible.

Lucie, merci de m'avoir guidée dans les méandres parfois obscurs de la neuro-ophtalmologie.

Thibaud, même à 16h au bloc, tu gardes l'aisance et la sérénité des grands. J'admire ta curiosité intellectuelle (et les réponses que tu trouves à ces questions qui ne m'auraient pas traversé l'esprit !)... et tes playlists !

Zainab, merci pour tes avis en consultation et tes conseils chirurgicaux.

Flore et Minh, les patients qui parfois vous réclament encore en disent long sur votre gentillesse et votre compétence.

Widad et Fatalah, pour les avis donnés au cours de maudites astreintes !

Vincent, l'homme aux 1000 muffins, je suis désolée d'avoir été ton chat noir au bloc pendant un semestre.

Laura, mon binôme de ce dernier semestre parisien. Ton aisance dans tant de domaines chirurgicaux, ta gentillesse et ton sang-froid m'ont réellement impressionnée.

A ceux qui m'ont aidée dans ce travail

Pierre Cunnac, merci pour le recrutement des patients grenoblois, ta réactivité et ta disponibilité.

Mesdames Muriel Rabilloud et Emmanuelle Danthony, pour la qualité de votre aide statistique.

A l'ophtalmologie lyonnaise

A celles qui sont devenues de vraies et grandes amies :

Maëlle, la reine des coquinettes : je remplace (presque) sans regret les WE Marseille contre les WE Jura ! Et ce n'est pour toi que le début du grand bonheur ☺.

Meriem, tu as une telle énergie, et une facilité déconcertante pour prendre la vie du bon côté... à moi de prendre exemple sur toi. Ces deux années presque voisines vont être tops !

Marie, je t'entends rire rien qu'en écrivant ton nom. Tu as été une vraie rencontre. Content de te savoir au bout de la rue !

Charlotte C, derrière ton apparente retenue, tu es désopilante !

Alexia, icône nationale, tu es la reine de l'autodérision !

A la promo

Cédric, perfectionniste parmi les perfectionnistes, avec qui je partage le jour de ma thèse et une réputation de poissarde des gardes. Tu sais à quel point j'apprécie ton humour pince sans rire et tes power-points en 3D ;) ; **Victor** au cœur d'or, et palme incontestée de l'humour ; **Camille** ton enthousiasme permanent, professionnel et personnel, est remarquable; **Coralie** j'ai hâte de partager mon assistanat (et des terrasses !) avec toi, on va se serrer les coudes pendant deux ans ! ; **Amélie** et **Maud**, je vous souhaite de bonnes choses dans vos parcours respectifs.

Apolline, je vois ton grand sourire, simple, franc. Il remplace beaucoup de mots, qui me semblent si dérisoires.

Aux promos du dessus : **Sabrina** la pile électrique, **David** à l'aise à l'hippodrome comme au bloc, **Anne-Laure** la voyageuse, **Ikrame** la rayonnante, **Anaïs** et ses bons conseils cubains, **Guillaume** la gentillesse incarnée.

Aux promos d'en dessous : **AudeVeraDinkley** si drôle, **Ilyes** au grand sourire, **Amina** et les maxi muffins partagés en DU, **Mauricio** et **Romain** les GO de l'ophtalmo, **Amro** d'une gentillesse épatante, **Sarra**, **Théo**, **Antoine**, **Marion**, **Sandra**, **Lydie**, **Sarah**, **Benoît**...

Alexandre et **Elyef**, merci pour vos coups de main dévoués aux urgences.

A toute l'équipe du pavillon C : **Muriel** et **Virginie**, secrétaires mythiques ; **Fatima** et **Geneviève**, si prévenantes, qui connaissent les patients et bientôt l'ophtalmologie aussi bien que nous ; **Fabienne** pour ce sourire qui ne te quitte jamais ; **Emmanuelle Aubert**, j'ai rarement connu une personne si impliquée pour ses patients ; aux infirmières qui nous ont connus à nos premiers semestres et qui nous ont vus grandir, je vous considère vraiment comme nos « mamans » du pavillon C : **Colette**, **Véro**, **Sophie**, **Agnès**, **Myriam**, **Rosine**, **Sandrine**, aux dynamiques infirmières de nuit, **Djamila** et **Sophie**, qui ont rendu ces gardes presque agréables (moins pénibles !) et de bloc, **Sandra**, **Bahisa** ...

A toute l'équipe de la Croix-Rousse, pour sa gentillesse à mon égard pendant deux semestres : **Michèle**, **Pascale**, **Odile**, les **Nathalies**, **Catherine**, **Maria**, **Françoise**, **Sylvie**, **Valérie**, **Luc**...

Aux patients, qui ont motivé ces études et font ce métier si singulier.

A mes amis nancéiens, désormais éparpillés aux quatre coins de la France, mais que je retrouve à chaque fois comme si l'on ne s'était jamais quitté

Yannis et Mathilde, vous êtes dans le top 2 des meilleurs amis au monde. Dix ans d'amitié inébranlable et sans faille, où chacun sait (presque) à l'avance ce que pense l'autre. Vous faites partie des personnes les plus importantes pour moi.

Eugénie et Benoît, l'un ne saurait s'envisager sans l'autre. Peu de gens font preuve de tant de loyauté et de liberté d'esprit.

Elliot et Martin, le refuge des pentes, pour votre capacité à prendre soin des autres.

A mes amis lyonnais

Charlotte B, ma grande partenaire cinéphile, pour ces soirées à papoter et à refaire le monde.

Tamar, l'infatigable, tu mènes ta vie tambour battant, avec une énergie à revendre. Vivement le mariage !

Juliette, qui oublie si souvent qu'elle a tout pour elle. Tu es la fille parfaite, alors vas-y, fonce !

Marc, mon coup de foudre amical valentinois, pour ton intelligence, ton humour, ton flegme.

Aux amis des longues nuits et des petits matins : **Greg, Barbara, Guillaume, Sylvain, Ben, Denis, Mélanie, Christelle, Agathe, Elselie, Mathieu et Mathieu, Kevin, Alex, Javier, Charles, J-H...**
MER-CI pour votre bienveillance, votre éclectisme, votre folie. Qu'il va être bon de vous retrouver !

A ma famille

A mes parents, mes formidables parents. Je suis souvent bien maladroite pour vous dire à quel point je vous admire, à quel point je vous aime, et comme je sais que vos enfants ont toujours été la priorité de votre vie. Je dois être encore bien maladroite aujourd'hui car je suis incapable de vous dire en quelques lignes ce que j'ai sur le cœur : je vous serrerai le jour J dans mes bras, je vous dirai que la vie est belle et que je vous aime.

A mon frère Charles. J'ai tant de tendresse pour toi, mon grand petit frère, et tellement d'admiration pour ce que tu fais, dont je suis bien incapable. Je pense bien plus souvent à toi que tu ne pourrais le croire, et je reste persuadée que l'on va se retrouver très vite :).

A mon indéboulonnable grand-mère, si courageuse, si vaillante, si moderne, si fière de tes petits enfants. C'est pleine de candeur que je sais que tu seras toujours éternelle...

On ne dit jamais assez aux gens qu'on aime qu'on les aime.

A Antoine, mon grand amour, tu es le bonheur serein de cette année. Je t'aime. Le reste n'appartient pas à ces pages...

LISTE DES ABREVIATIONS

AAOS : *American Academy of Orthopaedic Surgeons*

AnC : anhydrase carbonique

AC : avec correction

ACR : artère centrale de la rétine

ADN : acide désoxyribonucléique

ADREV: *Assessment to Disabilities Relative to Vision*

AF : association fixe

AGIS : *Advanced Glaucoma Intervention Study*

AIC : angle irido-cornéen

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

AIS : anti-inflammatoire stéroïdien

AMP : adénosine mono-phosphate

ANR : anneau neuro-rétinien

ASHT : *American Society of Hand Therapists*

ASI : activité sympathomimétique intrinsèque

ATP : adénosine triphosphate

AVL/ AVP : acuité visuelle de loin / acuité visuelle de près

A2M : alpha-2-mimétique

BAK : chlorure de benzalkonium

BB : bêtabloquant

BenzoD : bromure de benzodécinium

BF : bulle de filtration

BHA : barrière hémato-aqueuse

BHR : barrière hémato-rétinienne

BMO-MRW : *Bruch's membrane opening-minimum rim width*

BUT-test : *break up time-test*

C/D : rapport *cup* sur *disc*

CIF : Classification Internationale du Fonctionnement, du handicap et de la santé

CHU : centre hospitalo-universitaire

CGR : cellule ganglionnaire rétinienne

CNTGS : *Collaborative Normal Tension Glaucoma Study*

CV : champ visuel

DASH : *Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand*

DCT : tonomètre à contour dynamique

ECC : épaisseur cornéenne centrale

ECL : épaisseur cornéenne limbique

EDI-OCT : *enhanced depth imaging- optical coherence tomography*

EDTA : éthylène diamine tétra-acétique

EGPS : *European Glaucoma Prevention Study*

EGS : *European Glaucoma Society*

EMA : *European Medicines Agency*

EMGT : *Early Manifest Glaucoma Trial*

ESC : espace supra-choroïdien

ET : écart-type

FDA : *Food and Drug Administration*

FDT : *frequency doubling technology*

FNR : fibre nerveuse rétinienne

GCC : *ganglion cell complex*

GHT : *glaucoma hemifield test*

Glau-Qol : *Glaucoma Quality of life questionnaire*

GPAO : glaucome primitif à angle ouvert

GPA : guided progression analysis

GPEC : glaucome pseudo-exfoliatif

GPN : glaucome à pression normale

CRF : *corneal resistance factor*

HA : humeur aqueuse

HDL : *high density lipoprotein*

HTIO : hypertonie intraoculaire

IAC : inhibiteur de l'anhydrase carbonique

IC : intra camérulaire

IL : interleukine

LA : longueur axiale

LC : lame criblée

logMAR : *logarithm of the minimum angle of resolution*

LP : libération prolongée

MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée

MD : *mean deviation*

MEC : matrice extracellulaire

MIGS : *minimally invasive glaucoma surgery*

MTD : multidose

NEI VFQ 25 : *National Eye Institute-Visual Function Questionnaire 25*

NO : nerf optique

NR : non renseigné

OCT - SD/TD : *optical coherence tomography - spectral domain/time domain*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OHTS : *Ocular HyperTension Study*

ORA : *ocular response analyzer*

OSDI : *ocular surface disease index*

PA : principe actif

PAS : périmétrie automatisée statique

PDF : point de fixation

PEBD/HD : polyéthylène basse densité / haute densité

PET : *preservative effectiveness test*

PIO : pression intraoculaire

PG : prostaglandine

PLCA : profondeur limbique de chambre antérieure

PolyQ : polyquaternaire

PRO : *patients reported outcome*

QDV : qualité de vie

RNFL : *retinal nerve fiber layer*

SC : sans correction

SF : *short term fluctuation*

SITA : *swedish interactive threshold algorithm*

SLT : *selective trabeculoplasty*

SPADI : *shoulder pain and disabilities index*

SPNP : sclérectomie profonde non perforante

TGF β 2 : *transforming growth factor β 2*

TNO : tête du nerf optique

TRLA : trabéculoplastie au laser argon

UD : unidose

VFI : *visual field index*

LISTE DES FIGURES

PARTIE 1

Figure 1. Architectonie horizontale et verticale des axones des cellules ganglionnaires rétiniennes

Figure 2. Schéma de la tête du nerf optique

Figure 3. Schéma du système trabéculum-canal de Schlemm

Figure 4. Aspects biomicroscopiques d'une papille saine et d'une papille glaucomateuse

Figure 5. Schéma du degré d'ouverture de l'angle irido-cornéen selon la classification de Shaffer

Figure 6. Schéma du degré de pigmentation de l'angle irido-cornéen selon la classification de Scheie

Figure 7. Analyse des fibres nerveuses rétiniennes en OCT-SD

Figure 8. Analyse du complexe ganglionnaire maculaire en OCT-SD

Figure 9. Champ visuel blanc-blanc Humphrey 24:2

Figure 10. Déficits glaucomateux en périmétrie Humphrey 24:2

Figure 11. Rapport combiné du CV 24:2 et des relevés OCT de la couche des FNR et du GCC

Figure 12. Schéma des limites de poids moléculaires freinant l'absorption par les différents tissus du globe

Figure 13. Schéma de la distribution d'une goutte de collyre

Figure 14. Impact de l'exposition au BAK sur le plexus nerveux cornéen sous basal en microscopie confocale

Figure 15. Conséquences cliniques de l'exposition aux conservateurs sur la surface oculaire

Figure 16. Effets du BAK 0.02% sur des cultures cellulaires immunomarquées de l'épithélium conjonctival et du trabéculum

Figure 17. Schéma physiopathologique du cercle vicieux de la sécheresse oculaire

Figure 18. Analyse de survie Kaplan-Meier de 128 trabéculectomies en fonction de l'exposition au BAK

Figure 19. Exemples de dispositifs multidoses et unidoses pour solutions ophtalmiques

Figure 20. Exemples de dispositifs multidoses sans conservateur : systèmes COMOD[®], ABAK[®] et Easygrip[®]

Figure 21. Proposition de PIO cibles en fonction de la sévérité du glaucome

Figure 22. Analyse de progression Humphrey, relevé GPA2

Figure 23. Place de la qualité de vie dans les facteurs d'observance

Figure 24. Exemples de surfaces d'embouts d'unidoses, examinés à la lampe à fente, au microscope électronique à faible résolution et à fort grossissement

Figure 25. Contacts volontaires entre les tissus péri-oculaires et l'embout de dispositifs MTD et UD

Figure 26. Méthode d'instillation basée sur la proprioception et dispositif d'aide à l'instillation Opticare[®]

Figure 27. Exemple de dispositifs relarguant des analogues de prostaglandines : insert conjonctival et bouchon de point lacrymal

Figure 28. Perte de la double concavité physiologique de la main au cours d'une polyarthrite rhumatoïde déformante : la pince bidigitale est abandonnée au profit des prises palmaires

Figure 29. Classification des postures manuelles selon Cutkosky

Figure 30. Exemples de pinces et prises utilisées en pratique courante et lors de la manipulation de collyres

Figure 31. Représentation de la force de prise en kg en fonction de l'âge, selon le sexe et l'origine géographique.

Figure 32. La force de préhension, un marqueur actuel et pronostic de l'état de santé général

Figure 33. Dispositifs utilisés en études cliniques pour mesurer les forces nécessaires à l'expulsion d'une goutte d'hypotonisant de son flacon : appareil à levier et appareil de jauge

Figure 34. Forces de pression requises pour exprimer une goutte de prostaglandines

PARTIE 2

Figure 1. Dispositifs MTD et UD délivrés successivement aux patients lors de la procédure

Figure 2. Déformation de l'embout d'une UD suite à des difficultés d'ouverture

LISTE DES TABLEAUX

PARTIE 1

Tableau 1. Evaluation du degré d'ouverture de l'angle irido-cornéen selon les classifications de Shaffer et de Van Herick

Tableau 2. Facteurs susceptibles d'influencer la mesure de la PIO au tonomètre à aplanation de Goldmann

Tableau 3. Réduction logarithmique du nombre de micro-organismes viables par un conservateur, exigée pour les préparations ophtalmiques

Tableau 4. Principaux effets et mécanismes d'action du chlorure de benzalkonium

Tableau 5. Comparaison des items abordés par le NEI-VFQ 25 et ses versions abrégées

Tableau 6. Taxinomie des principaux facteurs susceptibles d'influencer l'observance thérapeutique dans le glaucome

Tableau 7. Facteurs causaux du vieillissement physiologique et pathologique du membre supérieur

Tableau 8. Description et comparaison des items des questionnaires DASH et *QuickDASH*

PARTIE 2

Tableau 1a. Caractéristiques démographiques et des comorbidités systémiques

Tableau 1b. Caractéristiques ophtalmologiques cliniques

Tableau 1c. Description des traitements topiques actuels et des habitudes thérapeutiques

Tableau 2. Caractéristiques des instillations UD et MTD selon l'œil testé

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

PARTIE 1 : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

I. Introduction.....	27
II. Glaucome primitif à angle ouvert et patients glaucomateux.....	29
A. Pourquoi traiter : de la physiologie à la pathologie	29
1. Anatomie des fibres nerveuses rétiniennes et du nerf optique	29
2. Ecoulement de l'humeur aqueuse	31
3. Physiopathogénie de la neuropathie optique glaucomateuse	33
B. Comment diagnostiquer	36
1. Atteinte structurelle.....	36
2. Atteinte fonctionnelle	43
3. Relations structure-fonction.....	49
C. Comment traiter : thérapeutiques médicales topiques du glaucome	51
1. Facteurs de risque.....	51
2. Abaisser la pression intraoculaire	58
3. S'affranchir des conservateurs	78
D. Comment surveiller et adapter la prise en charge	93
1. Concept de pression intraoculaire cible	93
2. Critères de progression.....	94
3. Rythmes de surveillance.....	99
E. Qui traiter : épidémiologie et particularités ophtalmologiques et générales de la population glaucomateuse	100
1. Epidémiologie des patients glaucomateux	100
2. Particularités ophtalmologiques du patient glaucomateux	101
3. Pathologies du membre supérieur et conséquences sur l'instillation.....	117

PARTIE 2 : ARTICLE SCIENTIFIQUE ORIGINAL

I. RESUME	136
I. INTRODUCTION	137
II. METHODES	138
F. RESULTATS	143
G. DISCUSSION	153
IX. CONCLUSIONS GENERALES	162

PARTIE 3 : ANNEXES

I. ANNEXE 1. Caractéristiques des traitements hypotonisants topiques disponibles en France : contenus et contenants	165
II. ANNEXE 2. Version française du questionnaire NEI-VFQ 25	166
III. ANNEXE 3. Version française du questionnaire <i>QuickDASH</i>	173
IV. ANNEXE 4. Formulaire d'information et de consentement destiné au participant	175

PARTIE 4 : REFERENCES	179
------------------------------------	-----

PARTIE 1 : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

I. Introduction

Le glaucome est la première cause de cécité irréversible dans le monde et toucherait en 2040 plus de 110 millions d'individus, justifiant la place actuelle que lui accorde l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) parmi les onze maladies prioritaires de son programme *VISION 2020, the right to sight*^{1,2}.

Le glaucome primitif à angle ouvert (GPAO) se définit comme une neuropathie optique chronique progressive mise en évidence par l'altération du champ visuel, suite à un déficit acquis caractéristique de cellules rétiniennes ganglionnaires, au-delà de la perte normale due à l'âge et en l'absence d'autre pathologie oculaire ou générale³.

De grandes études prospectives, randomisées et comparatives s'accordent à faire de l'hypertonie intraoculaire (HTIO) son principal facteur de risque modifiable, et de la baisse de la pression intraoculaire (PIO) la cible indispensable du traitement⁴⁻⁷.

Le traitement de première intention est classiquement médical et topique, consistant en l'instillation parfois pluriquotidienne de gouttes⁸. Afin d'éviter la dégradation de la solution et la contamination du médicament, les collyres conditionnés en flacons requièrent la présence de conservateurs⁹. Les effets délétères de ces derniers, grevant parfois le pronostic visuel, ont fait proposer des formulations exemptes, conditionnées en unidoses et valables pour une unique instillation¹⁰. Celles-ci sont de plus en plus privilégiées par les prescripteurs : les unidoses représenteraient plus d'un quart du volume du marché français des hypotonisants en 2017 (source : laboratoires Allergan).

Définitions et chiffres laissent deviner le terrain quotidien sensible auquel sont confrontés patients et ophtalmologistes.

Parce que le glaucome est une maladie longtemps asymptomatique dont la découverte fortuite chez un sujet se croyant « sain » peut être dévastatrice,

Parce qu'il implique un traitement à vie où les contraintes sont parfois plus manifestes que le bénéfice rendu à court terme,

Parce que l'administration d'un collyre est sous la responsabilité directe du patient, contrairement à des injections intra-vitréennes réalisées par le médecin, et que la dépose d'une goutte dans l'œil est plus complexe et moins reproductible qu'une prise per os,

Parce que le glaucome atteint en grande partie une population âgée plus sujette aux comorbidités et handicaps extra oculaires,

Parce que les déficits visuels qu'il engendre peuvent être un facteur supplémentaire dans le cercle vicieux de la dépendance et de la mauvaise observance, il est licite de dire que le glaucome occupe une place particulière dans la thérapeutique en ophtalmologie, et au sein du couple malade-soignant¹¹. Si le médecin doit choisir le meilleur traitement pour conserver la fonction visuelle, le patient doit être capable de l'appliquer correctement. Est-il aussi simple d'instiller une goutte d'un flacon multidoses que d'un dispositif unidose, plus petit, plus fin, plus rigide ? La motricité du membre supérieur peut-elle influencer la qualité de l'instillation du malade glaucomateux ?

Pour répondre à ces questions, nous débutons par des rappels bibliographiques, fondamentaux mais non exhaustifs, suivant la démarche logique ayant motivé notre travail: pourquoi traiter, comment diagnostiquer et traiter le GPAO, comment surveiller les patients, et enfin comment les caractéristiques ophtalmologiques et les comorbidités extra-oculaires de cette population peuvent-elles influencer la prise en charge. C'est donc volontairement que certains aspects des neuropathies glaucomateuses - comme les glaucomes à angle fermé - et de leurs traitements - comme les techniques par lasers ou chirurgie - ne sont pas abordés.

Nous présentons ensuite, sous forme d'un article scientifique original, les résultats d'une étude clinique, prospective, multicentrique, randomisée en cross-over, comparant la qualité d'instillation des traitements topiques conditionnés en unidoses et multidoses chez les patients hypertones et glaucomateux à angle ouvert. Les facteurs susceptibles d'influencer l'instillation d'un collyre sont évalués, en prenant en compte pour la première fois la fonctionnalité du membre supérieur.

II. Glaucome primitif à angle ouvert et patients glaucomateux

A. Pourquoi traiter : de la physiologie à la pathologie

1. Anatomie des fibres nerveuses rétiniennes et du nerf optique

a) Anatomie des fibres nerveuses rétiniennes

L'information visuelle est générée par les photorécepteurs de la rétine puis acheminée par l'intermédiaire des cellules bipolaires jusqu'aux noyaux des cellules ganglionnaires rétiniennes (CGR). Ces noyaux sont situés entre la couche plexiforme interne et la couche des fibres nerveuses rétiniennes (FNR), elle-même composée des axones des CGR horizontalisées.

Trois grandes classes de CGR forment la voie visuelle principale (vision consciente)¹². Les cellules M ou magnocellulaires (10 à 16% des CGR de l'ensemble de la rétine) sont impliquées dans la perception des mouvements. Les cellules P ou parvocellulaires (50% des CGR) sont responsables de l'opposition colorée rouge/vert, de la discrimination des détails fins et des textures. Les cellules bistratifiées K forment la voie koniocellulaire (6% des CGR) et rendent compte du contraste bleu-jaune. D'un point de vue histologique, les cellules P ont des axones de petit diamètre et des champs récepteurs moins étendus que les cellules M, aux grandes ramifications. Les axones du canal koniocellulaire ont un diamètre et une vitesse de conduction intermédiaires¹³.

La réunion des 1,2 à 1,5 millions d'axones des CGR au niveau de la papille ou tête du nerf optique (TNO) obéit à une architectonie essentielle à la compréhension des déficits fonctionnels liés au glaucome¹⁴. Leur répartition horizontale est la suivante : les axones de la rétine nasale occupent la moitié nasale de la TNO et ceux de la région maculaire la zone la plus temporale ; les axones en temporal de la macula ont un parcours arciforme depuis un axe horizontal, le raphé médian, jusqu'aux extrémités correspondantes de la papille¹⁵. L'épaisseur de la couche des FNR augmente de la périphérie vers la papille et est plus importante aux pôles supérieur et inférieur qui constituent des zones de vulnérabilité particulières des neuropathies glaucomateuses (Figure 1)¹⁶. L'arrangement vertical est fait de manière à ce que les axones des CGR les plus périphériques cheminent en profondeur et constituent la périphérie de la TNO, progressivement recouverts par les axones des neurones plus centraux. Ainsi, plus une cellule est proche de la papille et plus ses axones sont superficiels et pénètrent au centre de la TNO (Figure 1).

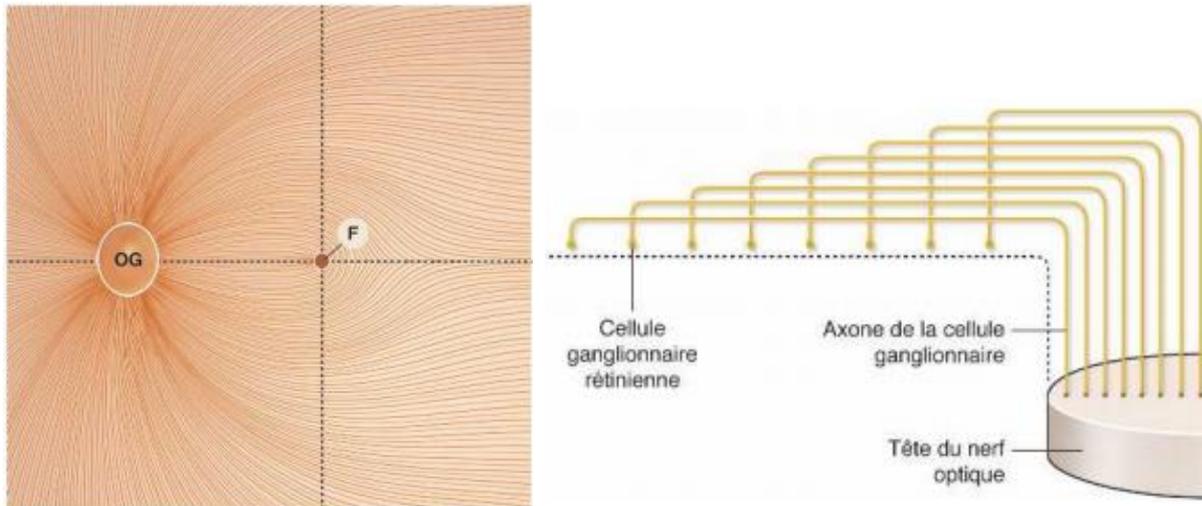


Figure 1. Architectonie horizontale et verticale des axones des CGR. D'après Labbé A. Anatomie de la tête et de la portion antérieure du nerf optique. Dans : Renard J-P, Sellem E. Glaucome primitif à angle ouvert, Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie 2014. Paris : Elsevier Masson ; 2014. p.43-56.

b) Anatomie de la tête du nerf optique

Le nerf optique (NO) relie la rétine neurosensorielle au corps géniculé latéral, après décussation partielle au niveau du chiasma optique. Ainsi, les CGR de l'hémirétine nasale de chaque œil (hémichamp visuel temporal) décussent au niveau central du chiasma, tandis que les CGR de l'hémirétine temporale (hémichamp visuel nasal) ne croisent pas. Les FNR de la fovéa décussent pour la moitié d'entre elles, sans rapport avec leur disposition anatomique. Grossièrement cylindrique, le NO est constitué des axones des CGR et de matrice extracellulaire (MEC). On lui connaît quatre portions : intraoculaire, intraorbitaire, intracanaulaire et intracrânienne.

La partie antérieure du NO est une zone de transition neuronale fragile, partagée entre les structures intra et extra bulbaires. Seule accessible à l'examen biomicroscopique, elle est un repère essentiel au diagnostic et au suivi des glaucomes. On lui décrit de l'extérieur vers l'intérieur : un anneau scléral péri-papillaire, un anneau neuro-rétinien et une excavation centrale¹⁷. Son aspect macroscopique et ses modifications pathologiques seront détaillés dans un chapitre ultérieur. En anatomie comme en physiopathologie, la lame criblée (LC) est le socle crucial du NO antérieur et délimite trois zones (Figure 2).

La portion pré-laminaire est constituée des FNR, des vaisseaux rétiniens et des cellules gliales, principalement des astrocytes, qui y jouent un rôle de soutien fonctionnel et structurel. Elle est vascularisée par des branches issues de la circulation ciliaire postérieure¹⁸.

En continuité avec la sclère, la LC est formée de l'empilement de multiples feuilletts poreux de tissus conjonctifs et élastiques, et de fibroblastes. Ses canaux permettent le passage des FNR, de

l'artère et de la veine centrales de la rétine en son centre, en les protégeant du gradient entre la PIO et la pression du liquide céphalo-rachidien. Les pores, plus larges et plus nombreux aux pôles, peuvent expliquer la fragilité des axones dans ces zones précises¹⁹. Avec l'âge, la composition de la MEC en protéoglycanes, en collagène et en élastine change, et son pouvoir de résilience diminue²⁰. La LC est également vascularisée par le système ciliaire postérieur qui irrigue un réseau capillaire intralaminaire dense¹⁸.

La région rétro-laminaire voit le diamètre du NO doubler, en rapport avec le début de la myélinisation axonale et la présence des gaines méningées. Elle constitue un site de transition vers le système nerveux central. Sa vascularisation est assurée par le système ciliaire postérieur et par des branches des artères piales¹⁸.

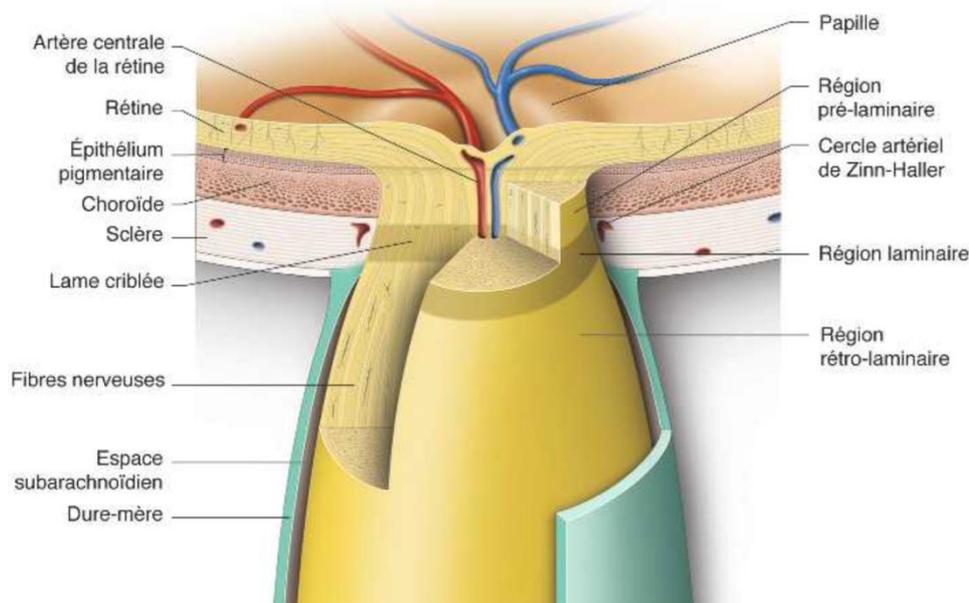


Figure 2. Schéma de la tête du nerf optique. D'après Labbé A. Anatomie de la tête et de la portion antérieure du nerf optique. Dans : Renard J-P, Sellem E. Glaucome primitif à angle ouvert, Rapport de la Société Française d'Ophthalmologie 2014. Paris : Elsevier Masson ; 2014. p. 43-56.

2. *Écoulement de l'humeur aqueuse*

a) Formation de l'humeur aqueuse

L'humeur aqueuse (HA) est produite au niveau des 60 à 80 procès ciliaires que compte chaque œil. Ces structures se composent d'un stroma parcouru de capillaires fenêtrés et recouvert d'un épithélium à deux assises cellulaires, liées entre-elles par des jonctions serrées : les cellules pigmentées et les cellules non pigmentées, sièges principaux de la sécrétion d'HA²¹. Les mécanismes

impliqués dans la formation de l'HA sont par ordre d'importance : la sécrétion active, l'ultrafiltration et les diffusions simple et facilitée²². Le transport actif s'effectue indépendamment de la PIO, selon un gradient électrochimique impliquant l'anhydrase carbonique (AnC). L'ultrafiltration obéit à un gradient de pressions oncotique et hydrostatique entre PIO et pression capillaire. La diffusion simple est un processus totalement passif s'effectuant au travers d'une membrane qui sépare deux milieux de concentrations différentes. La diffusion facilitée utilise en plus l'aide d'un transporteur membranaire.

L'HA sécrétée dans la chambre postérieure chemine entre la face antérieure du cristallin et la face postérieure de l'iris, pénètre dans la chambre antérieure par la pupille, puis est réabsorbée par une voie principale dite trabéculaire et une voie accessoire dite uvéosclérale.

b) Excrétion de l'humeur aqueuse

La voie trabéculaire représente de 70 à 90% de l'évacuation de l'HA²³. Le trabéculum tapisse l'angle iridocornéen sur 360° et est comparable à une valve de drainage unidirectionnelle. Le tissu conjonctif et les cellules endothéliales qui le composent, s'organisent en un maillage de plus en plus serré de l'intérieur vers l'extérieur. On distingue ainsi : le trabéculum uvéal en rapport direct avec la chambre antérieure, le trabéculum cornéo-scléral et le trabéculum cribiforme, dont le mur externe est adossé à la paroi interne du canal de Schlemm (Figure 3). Ce sinus veineux circulaire, situé au versant postérieur de la périphérie cornéenne, se draine dans les veines aqueuses, puis dans les veines ciliaires antérieures et dans le sinus caverneux jusqu'au cœur droit. Trabéculum cribiforme et canal de Schlemm opposent le plus de résistance à l'élimination de l'HA : celle-ci se fait principalement par un mécanisme passif de pinocytose transcellulaire. Le passage intercellulaire apparaît mineur en comparaison.

La voie uvéosclérale est responsable de l'évacuation des 10 à 30% restants de l'HA : elle s'étend de la racine de l'iris jusqu'aux muscles ciliaires et à l'espace supra-choroïdien (ESC)²⁴. De là, l'HA franchit la sclère pour être réabsorbée par les vaisseaux sanguins orbitaires et les vaisseaux lymphatiques de la conjonctive. Ce mécanisme passif de diffusion hydrique intervient grâce au gradient de pression entre le milieu intra oculaire, l'ESC (-1 mmHg) et les milieux péri-oculaires (-4 mmHg)²⁵. L'importance de la voie uvéosclérale diminue avec l'âge²³.

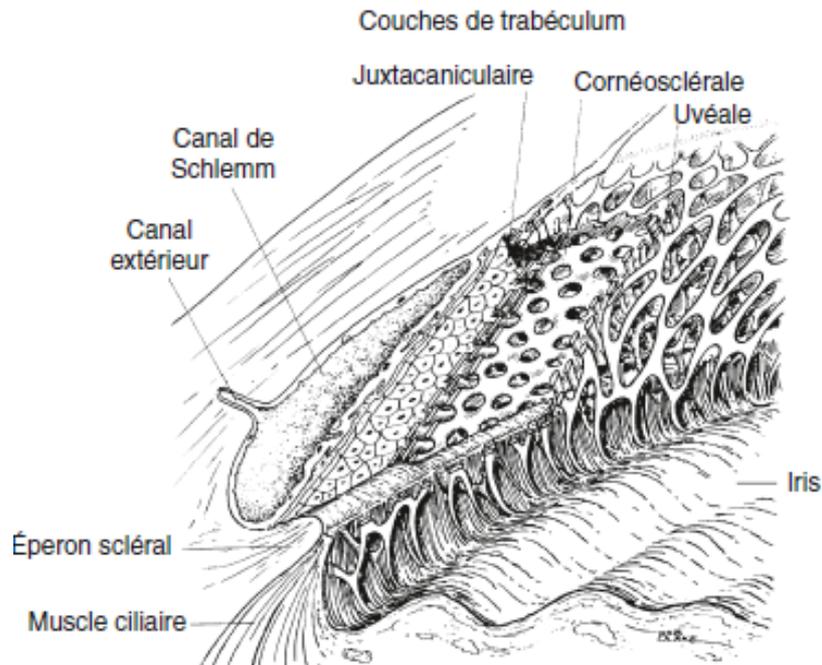


Figure 3. Schéma du système trabéculum-canal de Schlemm. D'après Pression intraoculaire et dynamique de l'humeur aqueuse. Dans : Denis P., Renard J-P, Sellem E, Glaucome, traduction française du Rapport de l'American Academy of Ophtalmology. Paris : Elsevier Masson, 2010. p. 24-33.

c) Flux d'humeur aqueuse

Le débit moyen d'HA (2 à 2.5 $\mu\text{l}/\text{min}$) permet son renouvellement total en une heure et demie environ. La production est maximale en période diurne, avec une acrophase en fin de matinée, suivie d'une diminution vespérale et nocturne²⁶. De sa composition normale, nous retiendrons pour la suite sa richesse majeure en eau et en acide ascorbique (aux propriétés anti oxydantes, protégeant les structures oculaires contre les rayons ultra-violetes), sa pauvreté relative en bicarbonate et en glucose, et sa concentration quasi-nulle en protéines^{27,28}. Cet arrangement est déterminé par l'intégrité de la barrière hémato-aqueuse postérieure (jonctions serrées de l'épithélium ciliaire non pigmenté et parois des capillaires fenêtrés du stroma ciliaire), et par les échanges avec les tissus environnants (endothélium cornéen, cristallin, uvée...).

3. *Physiopathogénie de la neuropathie optique glaucomateuse*

a) Pathogénie de l'hyperpression intraoculaire

La PIO résulte de l'équilibre entre la production et l'élimination d'HA d'une part, et dans une moindre mesure de la pression veineuse épisclérale (8-10 mmHg)²⁹. Dans le GPAO, il n'existe pas

d'hypersécrétion de l'HA, mais une diminution de son évacuation intrinsèque au niveau du trabéculum cribiforme et du canal de Schlemm. Nous citerons les hypothèses les plus communément admises.

Il existerait une altération quantitative et qualitative des cellules endothéliales trabéculaires, dont les capacités de phagocytose seraient dépassées³⁰. Un effondrement des lacunes trabéculaires serait impliqué, mais il est encore difficile de savoir s'il est une cause ou une conséquence de l'HTIO³¹. La composition remaniée de la MEC aboutirait à une véritable fibrose trabéculaire (baisse du taux d'hydratation, polymérisation des glycoaminoglycanes, appauvrissement en collagène...), parfois sous l'influence de facteurs de croissance comme le *Transforming Growth Factor β 2* (TGF β 2)^{32,33}. Alors que l'hypothèse de son collapsus paraît désuète, le canal de Schlemm pourrait être mis en cause au niveau de sa paroi interne : la diminution du nombre de vacuoles géantes membranaires freinerait le passage transcellulaire de l'HA³⁴.

b) Pathogénie de l'altération des CGR

i. Responsabilité du facteur pressionnel

L'effet d'une hyperpression appliquée sur des structures fragiles et déformables est à la base de la théorie biomécanique. Les techniques récentes de microscopie électronique et de tomographie à cohérence optique (OCT) ont confirmé la vulnérabilité particulière de la LC : sous l'action de forces verticales, ses feuillets s'effondrent en arrière, repoussent la base de l'excavation et cisailent les axones des CGR qui la traversent en particulier aux pôles (compression plus importante, tissu de soutien plus fin, pores plus nombreux)¹⁹.

Ces modifications anatomiques surviennent sur un terrain prédisposé : comme au niveau du trabéculum, la MEC est remodelée, et la LC moins résiliente. En outre, les cellules gliales pourraient être directement touchées par la PIO, car cette dernière dilacèrerait les fibrilles et tonofilaments astrocytaires. La disparition du support des capillaires entraînerait des micro infarctus papillaires. La perte de ce tissu de soutien agit tel un cercle vicieux sur la MEC, et modifie à son tour les propriétés biomécaniques de la TNO³⁵. Au-delà de la PIO, le rôle du gradient de pression translaminaire est de plus en plus évoqué. Il existerait chez certains glaucomateux une baisse de la pression du liquide céphalo-rachidien à l'origine des mêmes modifications morphologiques de la LC³⁶.

La compression de la LC, la perte d'un environnement inerte favorable et l'ischémie locale interrompraient le flux nerveux, provoqueraient un gonflement axonal secondaire et finalement la

mort des CGR. Toutefois, il existe des processus dégénératifs des CGR indépendants de la PIO, que nous allons développer.

ii. Dégénérescence neurorétinienne

Quatre facteurs expliqueraient la sensibilité particulière des CGR aux voies de l'apoptose, processus d'autodestruction cellulaire programmée.

L'excitotoxicité met en jeu le glutamate, neurotransmetteur présent en forte concentration dans la rétine et qui favorise l'apoptose neuronale. La destruction de certaines cellules - par exemple sous l'effet de l'HTIO au niveau de la LC - libérerait des excitotoxines à l'origine de la mort d'autres CGR³⁷. Ces considérations avaient amené certains à proposer la mémantine (inhibiteur du glutamate) comme anti-glaucomeux, sans succès thérapeutique³⁸.

Les neurotrophines sont des polypeptides essentiels à la survie et à la différenciation des neurones. Ils sont normalement transmis du cerveau (colliculus) à la rétine par flux rétrograde. Si cet apport est interrompu, par ischémie ou par hyperpression, la carence en neurotrophines comme le *Brain-Derived Neurotrophic Factor* peut contribuer à la mort des CGR³⁹.

Les protéines de stress, comme l'Hsp-27, sont générées par le réticulum endoplasmique et ont pour rôle de faciliter la synthèse de protéines fonctionnelles à partir de protéines défectueuses, en épargnant les réserves énergétiques de sa cellule. Cependant, ces protéines chaperons libérées au cours d'un événement sub-létal fragilisent davantage la cellule lors d'agressions futures. On suppose que la libération de protéines de stress est plus importante dans certains yeux glaucomateux⁴⁰.

Le dernier facteur est une activation gliale excessive, impliquant astrocytes⁴¹, cellules de Müller⁴² et cellules immunitaires de la microglie⁴³.

iii. Théorie vasculaire

De nombreux auteurs se sont intéressés aux paramètres hémodynamiques des différents compartiments sanguins oculaires, si bien que l'implication d'une hypoperfusion du NO glaucomateux paraît maintenant admise. L'essentiel des observations atteste d'une diminution du flux sanguin oculaire sur l'ensemble des réseaux artériels. Des dysrégulations vasculaires sont susceptibles d'aggraver ou d'initier les atteintes histologiques au niveau de la TNO.

La pression de perfusion oculaire (pression artérielle moyenne – PIO) serait diminuée dans le glaucome. Après 9 ans de suivi d'une cohorte de 3 222 participants, la *Barbados Eye Study* a montré

un risque 2.6 fois plus important de développer un GPAO en cas de pression de perfusion moyenne inférieure à 40 mmHg (IC 95% [1.6 – 4.6])⁴⁴.

Une diminution du flux sanguin des yeux glaucomateux a pu être mise en évidence au niveau de l'artère ophtalmique et de l'artère centrale de la rétine (ACR)⁴⁵, de la choroïde⁴⁶, de la rétine⁴⁷ et de la TNO⁴⁸. Ainsi, la réduction de la vélocité sanguine et l'augmentation de l'index de résistance de l'ACR en échographie-doppler sont des facteurs prédictifs indépendants de conversion et d'évolution du GPAO⁴⁹. Cohérence chronologique et correspondance topographique attestent du lien de causalité. Au niveau de la TNO, une réduction de 30% du flux sanguin mesuré par *laser doppler flowmetry* précède l'atteinte du champ visuel⁵⁰. Il existe une corrélation entre les régions de l'anneau neuro-rétinien à flux sanguin anormal (réduction et variabilité de débit), les zones d'excavation de la papille, la topographie et la profondeur des déficits campimétriques^{50,51}. Enfin, une dysrégulation vasculaire est observée en cas de GPAO, tant au niveau oculaire que systémique. L'angiographie à la fluorescéine a pu retrouver des anomalies et retards du remplissage artériel choroïdien péripapillaire⁵². Sur le plan général, des taux plasmatiques élevés d'endothéline et des syndromes vasospastiques seraient plus fréquents chez les patients glaucomateux^{53,54}.

La physiopathogénie du GPAO est sans nul doute multifactorielle et encore incomplètement élucidée. Un modèle probable associerait de facteurs *prédisposants* héréditaires, des facteurs *déclenchants* comme l'HTIO, des facteurs *facilitants* anatomiques et des facteurs *renforçants* neurochimiques.

B. Comment diagnostiquer

1. Atteinte structurelle

a) Diagnostic clinique

i. Examen de la papille

L'examen biomicroscopique de la papille, volontiers complété de photographies, suit l'ordre systématique des onze points de Jonas¹⁷. Nous citerons les modifications caractéristiques du GPAO pour chacun (Figure 4) :

- *La taille du disque optique*, normalement comprise entre 1.5 et 2.2 mm dans l'axe vertical, pondère la taille de l'excavation⁵⁶.
- *La taille de l'excavation* : la zone centrale de la TNO dépourvue de fibres nerveuses rétiniennes est logiquement plus importante dans l'œil glaucomateux⁵⁷. Elle s'analyse en fonction de la taille du disque optique : plus une papille est grande et plus l'excavation l'est, même en dehors de tout contexte pathologique. L'approfondissement de l'excavation rend les pores de la LC mieux visibles.
- *La forme du disque optique* invite à se méfier des papilles dysmorphiques (dysversions, drusens, fossettes colobomateuses...).
- *La taille de l'anneau neuro-rétinien*, est le reflet de la topographie de la couche des FNR. Sa largeur est plus importante dans le secteur inférieur puis supérieur puis nasal et enfin temporal. L'amincissement de l'ANR peut exclure un vaisseau circum-linéaire, artère inconstante qui longe le bord de l'anneau⁵⁸.
- *L'aspect irrégulier de l'anneau neuro-rétinien*, marqué par des encoches (*notchs*) souvent temporales inférieures, peut aller jusqu'à sa rupture.
- *L'évaluation du rapport Cup/Disc (C/D)* estime le diamètre de l'excavation en fonction de celui de la papille. Chez les glaucomateux, le C/D vertical s'élargit plus vite que le C/D horizontal. Une asymétrie de l'excavation entre les deux yeux doit aussi être considérée comme un signe d'alerte.
- *La position du tronc des vaisseaux* est rejetée en nasal. Plus la distance entre l'émergence des vaisseaux centraux et l'encoche de l'ANR est grande et plus la perte en fibres est importante.
- *Les hémorragies superficielles en flammèches* se trouvent le plus souvent en regard d'une encoche de l'ANR. Elles disparaissent en 2 semaines à quelques mois et sont mieux vues sur les photographies de la TNO. Nous reviendrons sur leurs implications.
- *L'atrophie péri-papillaire en zone bêta*. L'atrophie péri-papillaire physiologique est séparée en deux zones : bêta au contact de l'anneau scléral et alpha au-delà. Chez les sujets glaucomateux, la zone β , correspondant à une atrophie importante de l'épithélium pigmenté et de la choriocapillaire, est plus fréquente et plus large que chez les sujets normaux⁵⁹.

- *La modification du diamètre des vaisseaux* se fait en faveur d'un rétrécissement diffus ou localisé.
- *Un déficit en FNR*, apparaît discrètement comme une bande sombre partant de la papille, à trajet arciforme et s'élargissant en périphérie. Il est mieux visible en photographie ou sur les clichés anérythres.

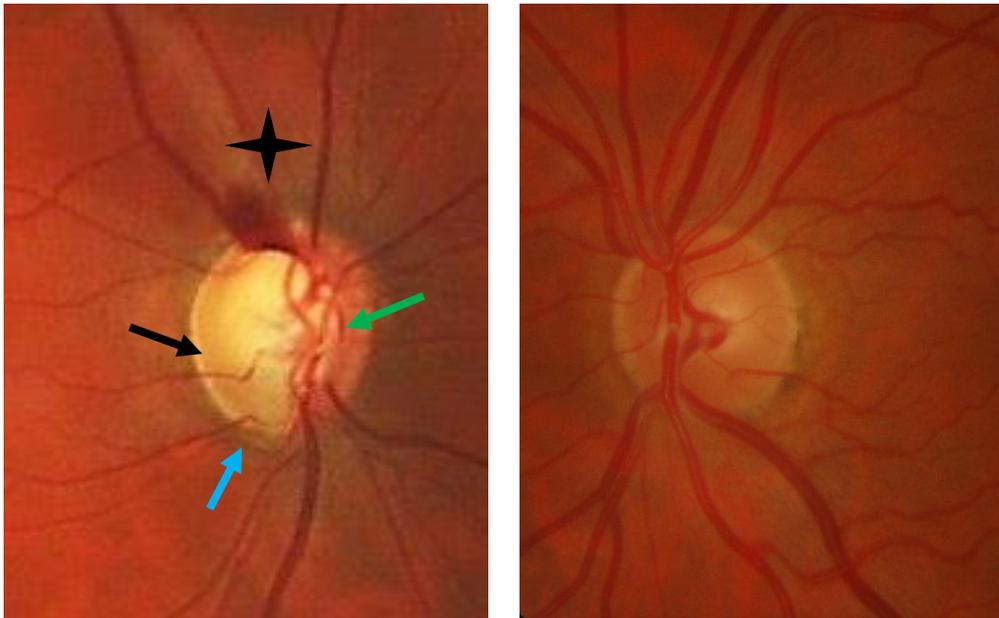


Figure 4. Aspect biomicroscopique d'une papille saine, à droite, et d'une papille glaucomateuse, à gauche. On note la présence d'une hémorragie de l'ANR supérieur (étoile), l'agrandissement vertical du rapport C/D, l'encoche de l'ANR plus marquée en temporal inférieur (flèche bleue), des vaisseaux en baïonnette (flèche noire), et le rejet nasal du tronc des gros vaisseaux (flèche verte). Rétinophotographe non mydriatique Topcon Medical Systems, Tokyo, Japon. Service d'Ophtalmologie de l'Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon.

ii. Examen de l'angle irido-cornéen

L'étude de l'AIC est indispensable à la compréhension des mécanismes d'HTIO et dictera la prise en charge thérapeutique. On décrit d'avant en arrière (Figure 5) :

- *La ligne de Schwalbe* (a), où s'arrête la membrane de Descemet. Elle prend le nom de ligne de Sampaolesi en cas d'hyperpigmentation.
- *Le trabéculum* (b) non fonctionnel en avant, et fonctionnel pigmenté en arrière.
- *L'éperon scléral* (c). Cette fine bande nacrée est un repère constant et n'est jamais traversée par les vaisseaux physiologiques de l'AIC.
- *La bande ciliaire* (d) et la racine de l'iris (e).

La méthode de Van-Herick est une manière simple et rapide d'estimer l'ouverture de l'angle. Elle compare la profondeur de la chambre antérieure à l'épaisseur cornéenne, en éclairant le limbe d'une fine fente lumineuse après rotation du bras de la lampe à 60°⁶⁰. Avec une sensibilité et une spécificité respectives de 61.9% et 89.3%, ce test ne dispense en aucun cas d'un examen gonioscopique⁶¹.

Ce dernier évalue : le niveau d'insertion de l'iris apparent et après gonioscopie dynamique (apposition irienne versus synéchies antérieures périphériques) ; la courbure de la périphérie irienne (plane, concave, convexe, configuration iris plateau) ; l'ouverture de l'angle et le degré de pigmentation, appréciés respectivement par les classifications de Shaffer⁶² (Figure 5) et de Scheie⁶³ (Figure 6) comme suit (Tableau 1) :

	Classification de Shaffer	Classification de Van Herick	Interprétation
Stade 0	aucune structure visible	-	Angle fermé
Stade 1	anneau de Schwalbe visible	PLCA \leq 2 5% de l'ECL	Angle fermé (degré d'ouverture : 10°)
Stade 2	trabéculum pigmenté visible	25% < PLCA < 50% de l'ECL	Angle ouvert, fermeture possible (degré d'ouverture : 20°)
Stade 3	éperon scléral visible	50% \leq PLCA < 100% de l'ECL	Angle ouvert, fermeture impossible (degré d'ouverture : 20-30°)
Stade 4	bandelette ciliaire visible	PLCA \geq 100% de l'ECL	Angle ouvert, fermeture impossible (degré d'ouverture : 30-45°)

PLCA = profondeur limbique de chambre antérieure ; ECL = épaisseur cornéenne limbique

Tableau 1. Evaluation du degré d'ouverture de l'angle irido-cornéen selon les classifications de Shaffer et de Van Herick

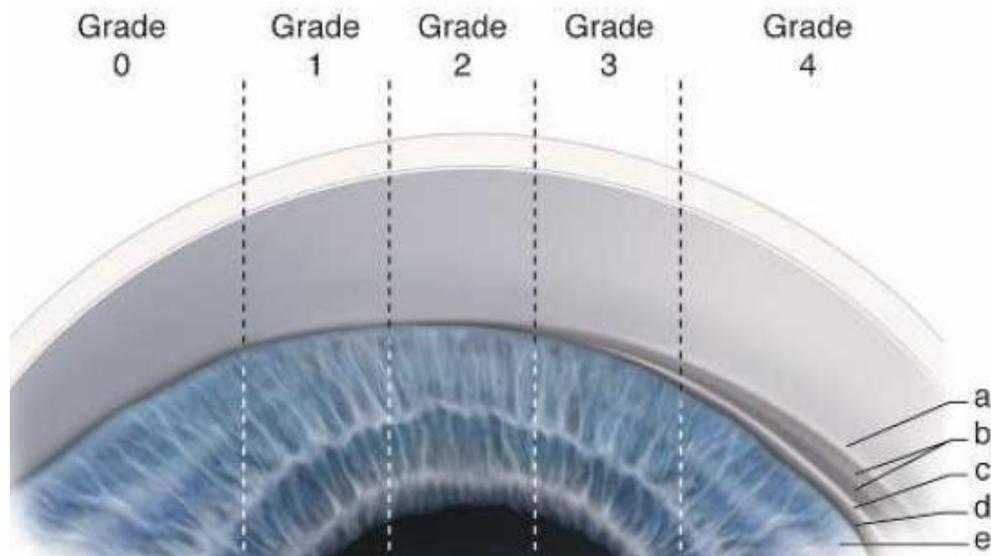


Figure 5. Schéma de l'ouverture de l'angle irido-cornéen selon la classification de Shaffer. D'après Lachkar Y. et Cohn H., Gonioscopie. Dans : Renard J-P, Sellem E. Glaucome primitif à angle ouvert, Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie 2014. Paris : Elsevier Masson ; 2014. p. 142-147.

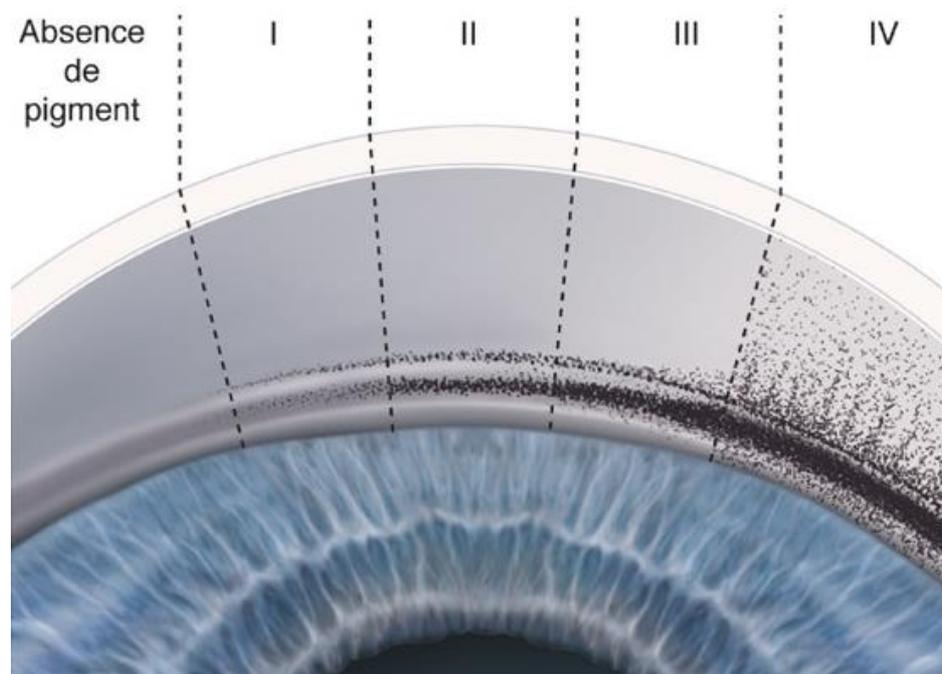


Figure 6. Schéma du degré de pigmentation de l'angle irido-cornéen selon la classification de Scheie. D'après May F, Glaucome pigmentaire. Dans : Renard J-P, Sellem E. Glaucome primitif à angle ouvert, Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie 2014. Paris : Elsevier Masson ; 2014. p. 461-467.

b) Diagnostic paraclinique

L'OCT de segment postérieur, technique d'imagerie relativement récente, s'est rapidement imposée comme indispensable dans la prise en charge des patients hypertones et glaucomateux. L'OCT de segment antérieur, la polarimétrie à balayage laser (GDx PRO™) et la tomographie laser

confoncale (HRT™) ne seront pas abordées ici puisque nous ne les avons pas pratiquées sur les patients de cette étude.

i. Principes

Le principe est similaire à celui de l'échographie, utilisant des ondes lumineuses au lieu d'ondes ultrasonores. Pour détecter les différentes structures à l'aide de la lumière réfléchi par le tissu observé, l'OCT utilise le principe d'interférence en lumière faiblement cohérente. On dit d'une onde qu'elle a une faible cohérence temporelle, lorsque sa capacité à interférer avec elle-même à un moment différent dans le temps est réduite. La cohérence est déterminée par la largeur de la bande spectrale de la source lumineuse. Dans l'OCT, le rayon lumineux est divisé en deux faisceaux, un premier faisceau destiné à l'objet analysé et un deuxième rayon qui parcourt un chemin optique de référence et est réfléchi par un miroir. Ces deux faisceaux réfléchis sont ensuite combinés à l'aide d'un interféromètre de Michelson et finalement analysés par un détecteur.

Dans ses premières versions, l'OCT *time-domain* (OCT-TD) avait un miroir de référence dont la position variait en permanence d'avant en arrière le long de l'axe du faisceau incident. Ainsi lorsqu'une interférence avait lieu, la position du miroir de référence permettait de localiser la profondeur de la surface réfléchissante dans le tissu analysé. Ainsi, toute l'épaisseur du tissu pouvait être analysée grâce aux différentes positions du miroir de référence, et toutes les couches avec des réflectivités différentes pouvaient être observées. La faible cohérence de la lumière assure la précision de localisation de la structure détectée.

Plus récemment avec l'OCT *spectral-domain* (OCT-SD), tous les faisceaux reflétés des différentes couches du tissu sont combinés au faisceau de référence dans le même temps. Une transformée de Fourier permet à partir du spectrogramme recueilli de déterminer toutes les interférences qui ont lieu et de localiser toutes les surfaces réfléchissantes ainsi que l'intensité avec lesquelles elles réfléchissent la lumière en une seule fois. Le domaine spectral a permis de rendre les acquisitions beaucoup plus rapides et précises.

ii. Applications dans l'étude du glaucome

L'OCT utilisé en pratique courante mesure l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses rétiniennes (RNFL) péri-papillaires et l'épaisseur de la couche du complexe des cellules ganglionnaires rétiniennes (GCC). Le protocole d'acquisition varie d'un appareil à l'autre, et les mesures des différentes firmes ne sont pas comparables entre elles, même si elles restent très reproductibles. Les valeurs sont systématiquement comparées aux données normatives de sujets sains

du même âge et accompagnées de la significativité statistique des différences observées avec cette base.

Pour la mesure du RNFL, l'appareil réalise une succession de A-Scans le long d'un cercle de 3.46 mm de rayon autour de la papille (Figure 7). Il repère automatiquement la couche des FNR et mesure son épaisseur en chaque point. La carte des épaisseurs met en évidence, qualitativement, une asymétrie entre secteurs inférieurs et supérieurs. La carte des écarts repère une perte de FNR au-delà du cercle d'acquisition. On recherche sur le graphe TSNIT une perte de la double bosse ou un aplatissement suspect. L'analyse se termine avec l'épaisseur moyenne du RNFL, des quadrants supérieurs et inférieurs et de 2 fuseaux horaires contigus. A titre indicatif, l'épaisseur moyenne du RNFL est de $98 \pm 11 \mu\text{m}$ chez le sujet caucasien, et la perte moyenne est estimée à $2 \mu\text{m}$ tous les 10 ans. Ces valeurs sont à apprécier en regard de la taille du disque optique (l'épaisseur du RNFL sera d'autant plus importante que la TNO est grande puisque que le périmètre de mesure, constant, sera plus proche de la papille où les axones sont plus ramassés) et à pondérer par la longueur axiale (LA) de l'œil ($+ 1 \text{ mm de LA} \leftrightarrow -2.2 \mu\text{m de RNFL}$).

L'analyse de la TNO souffre des multiples variations anatomiques qui la rendent moins utile au diagnostic précoce que celle des FNR et du GCC. Les paramètres les plus discriminants seraient l'aire de l'ANR et le rapport C/D vertical. Un outil plus fiable serait l'indice *Bruch's Membrane Opening-Minimum Rim Width* (BMO-MRW) en OCT-SD Spectralis, qui apprécie la largeur minimale de l'ANR au niveau de l'ouverture de la membrane de Bruch⁶⁴.

Après réalisation d'un volume d'acquisition maculaire, est extrait le complexe des cellules ganglionnaires GCC (association de la couche des cellules ganglionnaires \pm la couche plexiforme interne \pm la RNFL). Son épaisseur est mesurée globalement et en chaque point (Figure 8). La région maculaire est particulièrement intéressante car elle regroupe près de la moitié des CGR sur les 8° centraux et que son imagerie est sans doute l'une des plus reproductibles du globe. Les cartes des épaisseurs et des déviations à la normale donnent un aperçu qualitatif : le quart temporal inférieur, zone de vulnérabilité maculaire, doit être particulièrement surveillé. En OCT-SD Cirrus, l'épaisseur moyenne minimale du GCL est bien corrélée avec l'atteinte précoce du GCL dans les glaucomes débutants⁶⁵.

Le clinicien veillera à respecter quatre dogmes : vérifier la qualité du signal et de la segmentation de l'examen ; connaître les caractéristiques de la base normative de sa machine (âges, ethnies, réfractions) ; ne pas se fier à des données numériques isolées ; analyser l'OCT de pair avec la périmétrie et l'examen à la lampe à fente.

Nom: OD OS
 ID: 1566011 Date d'examen: 27/02/2017 27/02/2017 GLCIRRUS1
 Date de naissance: 20/02/1962 Heure de l'examen: 09:56 09:57
 Sexe: Féminin Numéro de série: 5000-7629 5000-7629
 Technicien : Centre du Glaucome, Puissance du signal: 7/10 8/10



RNFL et ONH :Optic Disc Cube 200x200

OD ● ● OS

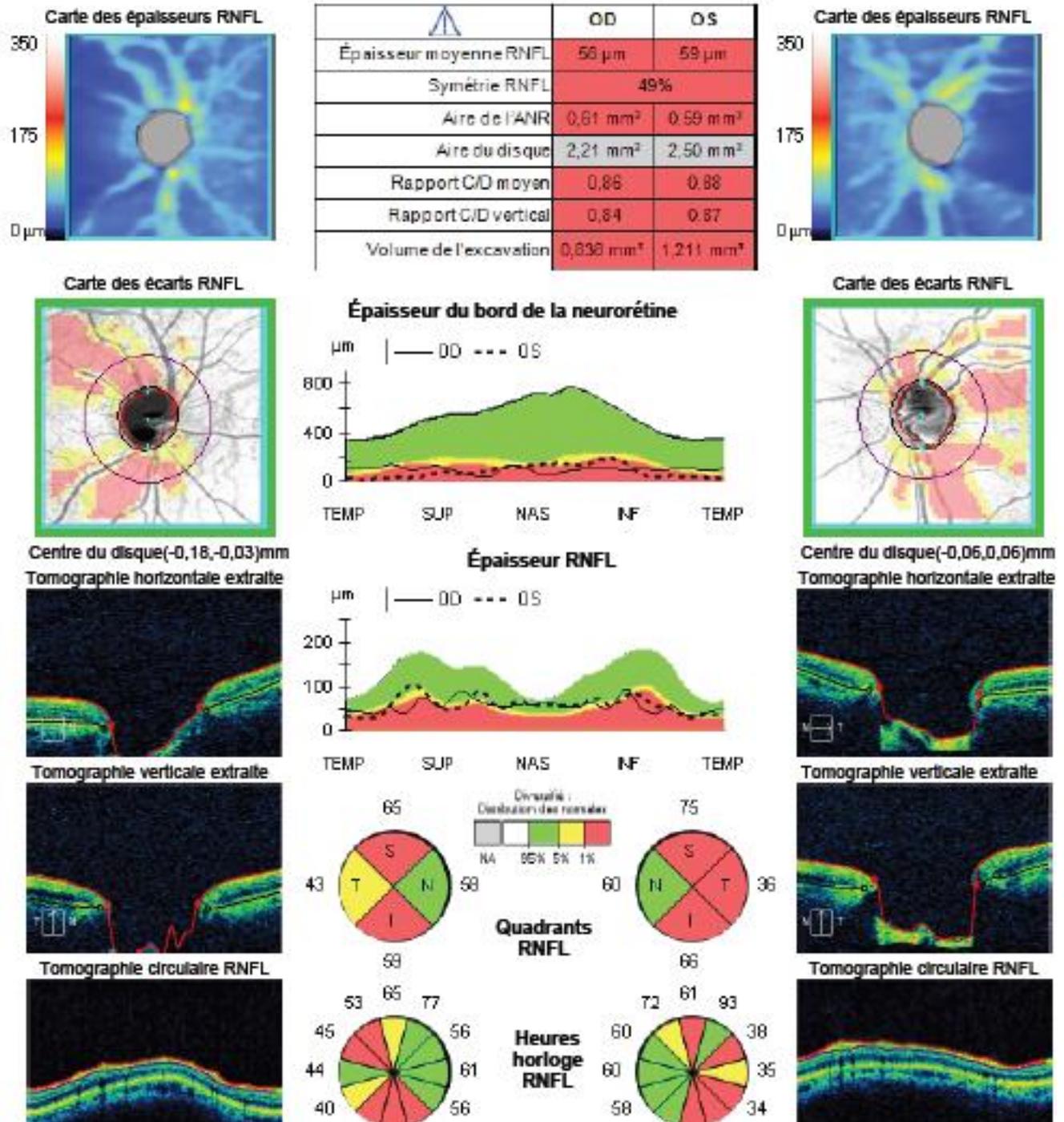


Figure 7. Analyse des fibres nerveuses rétinienne en OCT-SD (OCT-SD Cirrus, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA). Dans le cadre de ce glaucome évolué, il persiste une couche de tissu glial résiduel. L'analyse de la progression de l'épaisseur du GCC a montré sa plus grande sensibilité. Service 2, Centre du glaucome, Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris.

Analyse des cellules ganglionnaires : Macular Cube 512x128 OD ● | ● OS

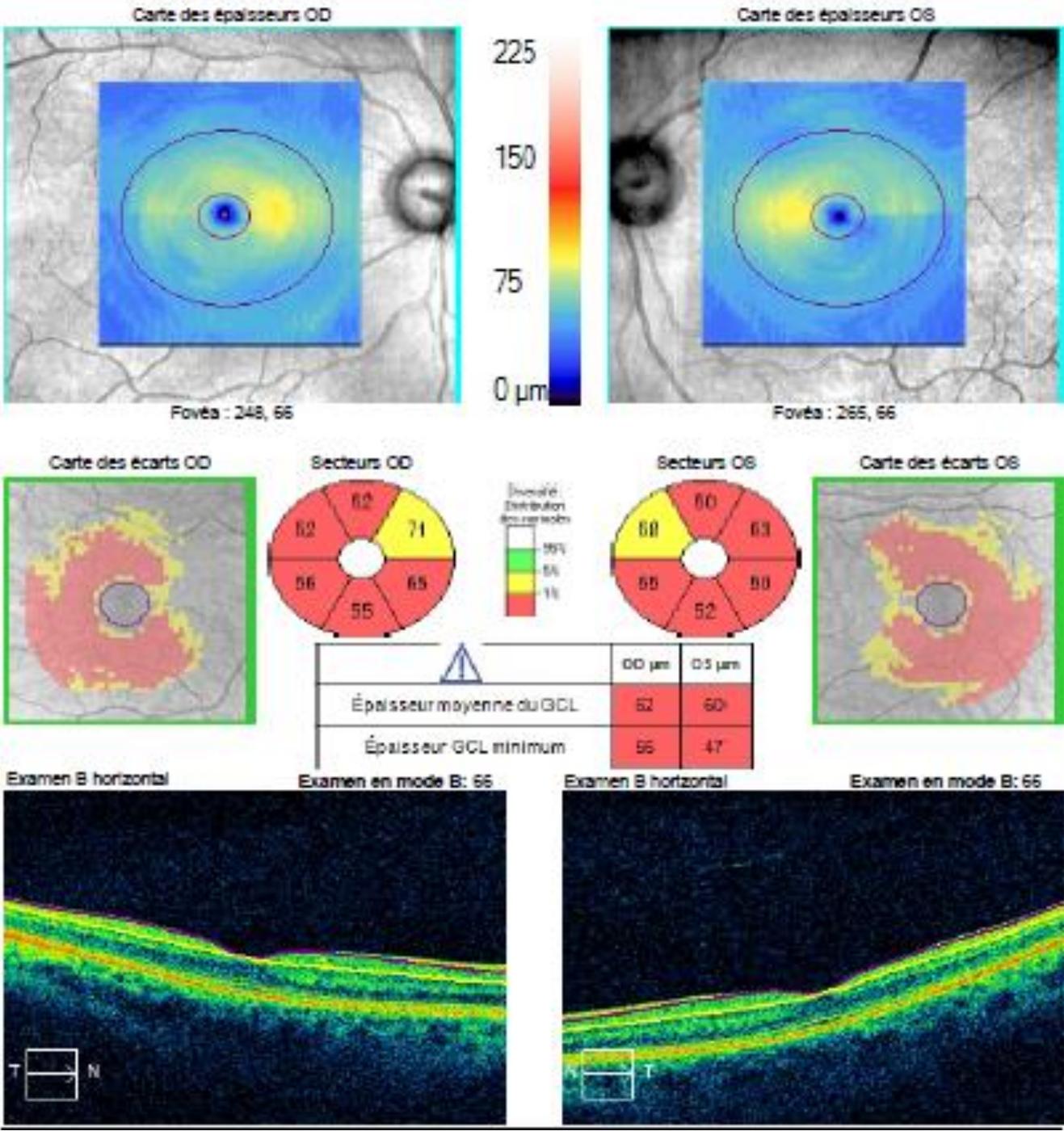


Figure 8. Analyse du complexe cellulaire ganglionnaire en OCT-SD (OCT-SD Cirrus, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA). Service 2, Centre du glaucome, Centre Hospitalier National d’Ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris.

2. Atteinte fonctionnelle

Le champ visuel (CV) automatisé est l'examen de référence pour le diagnostic et le suivi du glaucome. Nous détaillerons uniquement celui de type Humphrey et les stratégies utilisées dans la deuxième partie de ce travail.

a) Principes généraux

La périmétrie automatique standardisée (PAS) blanc-blanc mesure la sensibilité lumineuse différentielle de points répartis dans le champ de vision, c'est-à-dire la capacité à détecter un spot lumineux projeté sur un fond lui-même illuminé. L'unité de luminance, l'apostilb, est convertie en décibel dB (formule Humphrey : $dB = 10 \times \log(100\,000/abs)$) pour une traduction plus instinctive : plus la sensibilité d'un point est mauvaise et plus sa valeur en dB sera basse. Dans le cadre du diagnostic de glaucome, on réalise un test de seuil : la sensibilité est réglée jusqu'à atteindre le seuil de sensibilité, et tous les points du CV sont testés, normaux ou non.

En pratique, des points de luminosités et de tailles variables sont présentés pendant une courte durée (0,2 seconde) sur un fond de luminosité fixe. La fonction visuelle n'étant ni constante ni infaillible à l'approche du seuil de sensibilité, la valeur seuil est celle pour laquelle 50% des présentations sont perçus.

Plusieurs stratégies existent pour déterminer le seuil de sensibilité de chaque point ; la plus utilisée dans le glaucome est le *Swedish Interactive Threshold Algorithm* (SITA) de type 4-2 ou 4-2-2⁶⁶. La stratégie SITA permet de présenter des intensités lumineuses cohérentes et adaptées au malade évalué en comparant les résultats du test en cours à ceux d'une base de données de patients glaucomateux. Ces intensités à priori plus proches du seuil réel du point testé permettent de le déterminer plus rapidement. L'algorithme 4-2 propose une intensité lumineuse à priori supérieure au seuil du point testé, puis diminue par pas de 4 dB jusqu'à ce que le point ne soit plus visible. L'intensité remonte ensuite par tranche de 2 dB jusqu'à ce que le point soit de nouveau perçu. La sensibilité du point testé est alors la moyenne entre les deux valeurs ayant permis un changement de réponse (de « vu » à « non vu » ou inversement). L'algorithme 4-2-2 suit le même principe jusqu'à obtenir 3 changements de réponse.

Le programme 24:2 teste 54 points espacés de 6° sur les 24° centraux et jusqu'à 30° en nasal. Le CV 10:2 est indispensable lorsqu'une atteinte centrale est suspectée, puisque les 68 points évalués sur les 10° centraux ne sont séparés que de 2°. Or, plus de la moitié des glaucomes débutants à modérés présenteraient un déficit dans les 3° centraux, non vus en 24:2⁶⁷.

b) Présentation du champ visuel

Un prérequis est de contrôler les indices de qualité et les facteurs susceptibles de biaiser les résultats : faux négatifs (<33%), faux positifs (<33%), pertes de fixation (<20%) et durée d'examen raisonnables. L'*eye-tracker* rend compte de la fréquence des clignements et des mouvements oculaires pendant l'examen. La date de naissance est vérifiée puisque les résultats sont comparés à une base de données de patients du même âge. Une attention particulière est portée à la correction optique de près, au diamètre pupillaire et aux conditions de réalisation du CV. Un examen biomicroscopique conjoint élimine d'autres pathologies ophtalmologiques susceptibles d'influencer la PAS.

Les résultats sont présentés selon plusieurs cartes : celles en *niveaux de gris* représentent graphiquement le déficit en extrapolant les valeurs entre les points testés ; d'autres figurent les *seuils de sensibilité différentielle* de chaque point. Les cartes de *déviaton totale* présentent la différence de seuil de chaque point testé par rapport à la moyenne des valeurs testées pour ce même point dans une base de patients normaux du même âge. Les cartes de *déviaton individuelle* exposent la différence de seuil de chaque point avec la moyenne de tous les points testés pour cet œil au cours du même examen. Elles permettent de s'affranchir des causes d'atteinte diffuse du champ visuel (opacité des milieux oculaires, amétropies) et de révéler les atteintes localisées (scotomes). Les deux dernières cartes sont associées à des cartes de tests statistiques affichant, pour chaque point, la probabilité que la différence observée soit liée au hasard (Figure 9).

Plusieurs indices généraux sont également calculés (Figure 9). La *mean deviation* (MD) est la moyenne de tous les points de la carte de déviation moyenne, et la *pattern standard deviation* (PSD) correspond à la moyenne de tous les points de la carte de déviation individuelle, représentant l'irrégularité du champ visuel. Ce dernier indice est dépassé en cas d'atteinte avancée. Ces deux valeurs peuvent être corrigées en tenant compte des fluctuations à court terme (*short term fluctuation*, SF) ou variabilité intra-test. L'indice de champ visuel (*visual field index*, VFI) pondère les points anormaux selon leur densité en CGR, et donc selon leur proximité du point de fixation (PDF). Exprimé de 0 à 100%, il est particulièrement utile dans les glaucomes avancés. L'indice d'asymétrie d'hémichamp visuel (*glaucoma hemifield test*, GHT) est utile aux stades précoces pour dépister une asymétrie d'atteinte selon le raphé horizontal pour 5 groupes de points testés.

Le CV normal s'étend à 100° en temporal, 75° en inférieur, 60° en nasal et en supérieur. La sensibilité est maximale au centre (seuil fovéolaire de 32 à 36 dB) puis diminue en périphérie. La variation inter oculaire est négligeable en regard de celle inter individu et selon l'âge (-0.6 dB par décennie). Les critères minimaux d'anomalie sur les 30° centraux sont définis par l'*American Academy of Ophthalmology* comme : au moins 2 points adjacents ayant un déficit ≥ 5 dB chacun ou au moins 1 point ayant un déficit ≥ 10 dB ou une différence ≥ 5 dB entre les régions nasales

supérieures et inférieures pour au moins 2 points. Ces anomalies doivent être retrouvées dans des localisations évocatrices de glaucome (non adjacentes à la tache aveugle), et vérifiées sur au moins 2 CV consécutifs.

c) Modifications glaucomateuses

Un déficit diffus concerne l'ensemble du CV, y compris le seuil fovéal. Il est le plus souvent observé lors de fortes HTIO par compression directe des CGR et peut être réversible⁶⁸. Il convient d'avoir éliminé un trouble des milieux.

Une irrégularité du CV fluctuante d'un examen à un autre peut être un marqueur précoce de glaucome (le temps de récupération des CGR est anormalement long)⁶⁸. On s'assurera qu'il ne s'agit pas simplement d'un problème de compréhension du patient.

Le ressaut nasal se situe à la limite des 30° centraux d'un héli champ et se poursuit par un déficit relatif dans la région plus centrale⁶⁸. Il correspond à une destruction de l'ANR périphérique. Un aspect symétrique par rapport à l'axe horizontal peut être confondu avec le rebord des montures de lunettes (Figure 10).

Le scotome arciforme de Bjerrum débute en périphérie entre 10 et 30° du PDF et s'arque en éventail autour du centre jusqu'à la tache aveugle⁶⁸. Il correspond à une lésion de l'extérieur du NO se prolongeant vers le centre (Figure 10). *Le scotome de Seidel* (déficit arciforme débutant de la tâche de Marriott) est rare et plutôt d'origine vasculaire.

Les scotomes paracentraux jouxtent le PDF sans l'atteindre, entre 1 et 10° (Figure 10)⁶⁸. Ainsi, un déficit profond mais focal (<6°) peut passer entre les mailles du CV 24:2.

Au stade avancé, les scotomes n'épargnent qu'un îlot de vision centrale avec un croissant temporal (Figure 10)⁶⁸. L'évaluation se fait alors au CV 10 :2, en surveillant l'encerclement du PDF et le seuil fovéolaire. Lorsque l'acuité visuelle est trop basse pour le PAS, la surveillance par CV de Goldmann reste souhaitable.

Concernant les indices globaux, certains auteurs considèrent les augmentations isolées des fluctuations à court terme et des faux négatifs comme des signes de glaucome débutant. L'indice MD est de loin le plus utilisé.

Il est à l'origine de la classification de sévérité d'Hodapp-Parrish-Anderson⁶⁹ :

- stade 0 (MD > 0.00 dB) = HTIO ou glaucome préperimétrique
- stade 1 (MD de -0.01 à -6.00 dB) = glaucome débutant
- stade 2 (MD de -6.01 à -12.00 dB) = glaucome modéré
- stade 3 (MD de -12.01 à -20.00 dB) = glaucome avancé

- stade 4 (MD < -20.01 dB) = glaucome sévère
- stade 5 (champ visuel non réalisable) = glaucome agonique ou cécité légale.

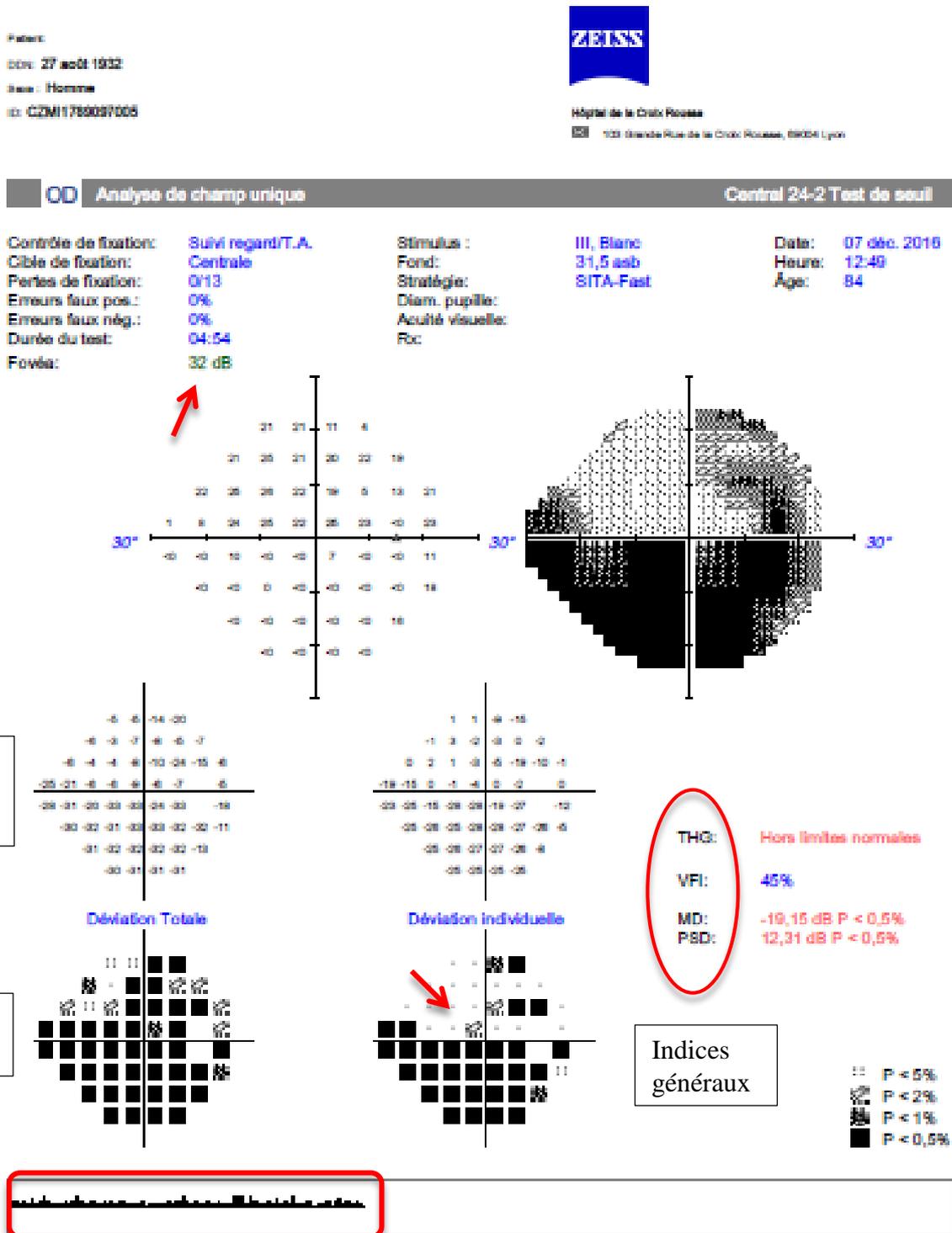


Figure 9. Champ visuel blanc-blanc Humphrey 24:2 (Humphrey Visual Field Analyser, Zeiss-Humphrey Systems, Dublin, CA). Le scotome arciforme inférieur s’approche du PDF sans l’atteindre (seuil fovéolaire normal) et sera à surveiller aussi par un CV 10:2. Service d’Ophtalmologie, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon.

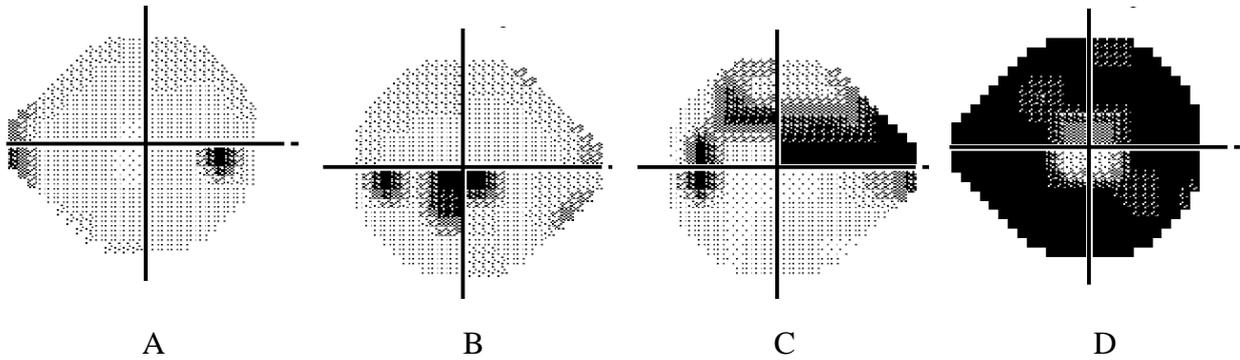


Figure 10. Déficiences glaucomateuses en périmétrie Humphrey 24:2 (Humphrey Visual Field Analyser, Zeiss-Humphrey Systems, Dublin, CA) : ressaut nasal (A), déficiences centrales (B), scotome arciforme supérieur (C), encerclement du PDF (D). Service d'Ophtalmologie, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon.

3. Relations structure-fonction

Le GPAO se caractérise par les concordances chronologiques et topographiques typiques des atteintes de la structure et de la fonction de la TNO, permettant notamment d'éliminer les diagnostics différentiels neurologiques centraux. Toutefois, le clinicien doit garder à l'esprit certaines singularités moins rares qu'il ne le laisserait paraître.

a) Relations chronologiques

Les modifications de la structure, au fond d'œil ou à l'OCT, précèdent classiquement les atteintes du champ visuel. La perte de FNR intervient en premier au niveau maculaire, suivie de l'excavation de la TNO puis de l'altération campimétrique. Un déficit du CV est observé à partir de 30% de pertes de fibres en périmétrie automatique et de 50% en mode manuel⁷⁰. La redondance des cellules ganglionnaires est le socle de ce constat et à l'origine du principe des périmétries bleu-jaune ou à doublement de fréquence (*frequency doubling technology*) FDT-Matrix™. Ces techniques permettent la détection précoce de déficiences campimétriques, alors que le champ visuel blanc-blanc est encore normal, car elles testent respectivement les voies konio et magniocellulaires, aux champs récepteurs larges et se chevauchant peu⁷¹. De même, une perte neuronale périphérique se traduit par un déficit fonctionnel plus large qu'une atteinte centrale, en raison d'une densité et d'une redondance en GCL moindre en périphérie rétinienne⁷².

Cependant, on estime que 30% des glaucomes débutent par une atteinte fonctionnelle. C'est le cas des petites papilles aux fibres ramassées ou des papilles riches en fibres : l'excavation n'est

cliniquement visible qu'en cas de maladie évoluée. Pour certains auteurs, ces déficits périmétriques isolés seraient le signe d'un dysfonctionnement précoce et réversible des CGR, avant que leur mort ne se traduise à l'OCT. Il s'agirait d'une rétraction de l'arbre ganglionnaire des CGR et de leurs connexions synaptiques suite au stress induit par l'HTIO⁷³.

De même, on se méfiera des stades évolués où la perte des axones dans la RNFL est compensée en partie par l'augmentation de la glie avec l'âge et où l'OCT mesure toujours une épaisseur « plancher » du tissu de soutien.

b) Relations topographiques

Ce chapitre fait référence à la disposition horizontale et à la stratification verticale des FNR (voire paragraphe A1a). Il en découle les principes suivants⁷⁴ : une atteinte focale de la TNO se traduira par un déficit dans le territoire correspondant du CV. La profondeur du scotome est proportionnelle au déficit en FNR ; les scotomes paracentraux sont ainsi plus profonds mais moins étendus que ceux périphériques. La forme du scotome de Bjerrum suit le trajet naturel des axones des CGR. L'îlot central de vision ultime correspond au faisceau inter maculopapillaire et le croissant temporal aux fibres accrochées au paquet vasculaire. Le respect du méridien horizontal est un repère essentiel pour distinguer un scotome d'origine glaucomateuse.

La relation linéaire structure-fonction est beaucoup moins vraie dans la région maculaire, où il existe un déplacement latéral des CGR⁷⁵. De plus, des scotomes paracentraux peuvent passer inaperçus entre les points espacés de 6° du CV 24:2. Enfin, les papilles dysversiques mettent bien souvent en échec la correspondance structure-fonction.

Ni les examens structurels ni les champs visuels ne sont sensibles à 100% dans la détection d'altérations fines : leur confrontation doit être systématique au diagnostic et au suivi des glaucomes. Le poids de l'OCT, en particulier de l'épaisseur du complexe cellulaire ganglionnaire maculaire, doit être plus important aux stades débutants qu'aux stades avancés, où l'examen périmétrique prend tout son sens. Une attention particulière sera portée aux atypies touchant la région maculaire et le champ visuel central, ainsi qu'à la variabilité intra individuelle de la PAS, plus marquée qu'en OCT et plus importante avec la sévérité du glaucome.

Des logiciels superposant désormais des clusters de points anormaux en périmétrie et à l'OCT-SD peuvent s'avérer utiles au clinicien (Figure 11).⁷⁶

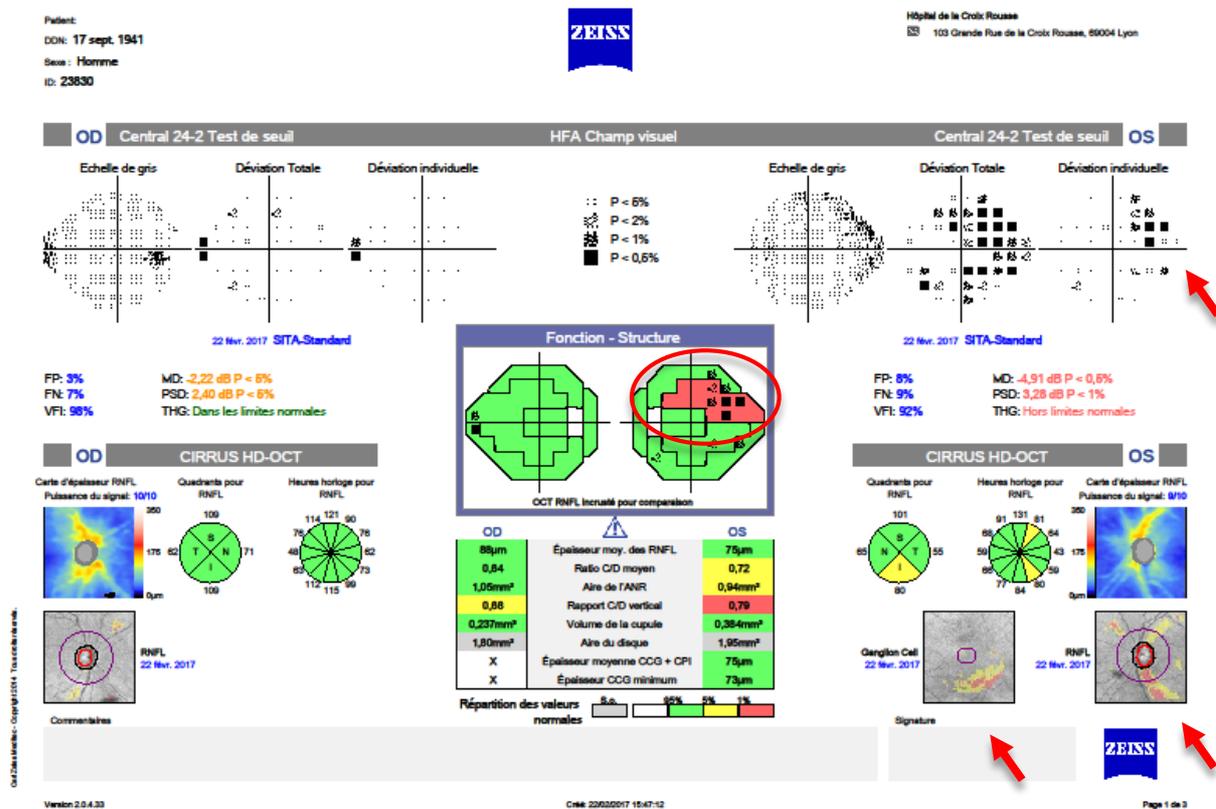


Figure 11. Rapport combiné du CV 24 :2 et des relevés des épaisseurs du RNFL et du GCC en OCT-SD Cirrus (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA). On notera les correspondances topographiques entre le déficit temporel-inférieur du GCC et des FNR et le scotome arciforme supérieur de l'œil gauche (flèches rouges). Service d'Ophtalmologie, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon.

C. Comment traiter : thérapeutiques médicales topiques du glaucome

1. Facteurs de risque

a) Méthodologie des études fondatrices

Des études prospectives, randomisées, comparées et menées sur d'importants effectifs ont permis de mettre en évidence les facteurs de risque du glaucome et de guider leur prise en charge.

i. Ocular Hypertension Study (OHTS)

Il s'agit d'une étude prospective randomisée multicentrique internationale, menée sur 1636 yeux suivis pendant 13 ans⁴.

L'objectif principal était de comparer le risque de conversion d'une HTIO en glaucome avéré, après une abstention thérapeutique ou un traitement hypotonisant (PIO réduite de 20% et toujours inférieure à 24 mmHg).

Le critère de jugement principal était l'apparition d'altérations périmétriques ou morphologiques papillaires, signant la conversion glaucomateuse. En accord avec les principes éthiques, un traitement hypotonisant était alors introduit chez les patients du groupe contrôle.

Les principaux résultats étaient les suivants. A 5 ans, seules 10% des HTIO non traitées évoluaient en glaucome et 22% après 13 ans de suivi ; 4.4% des patients traités avaient développé un glaucome contre 9% dans le groupe des témoins⁷⁷. Une réduction pressionnelle de plus de 20% (baisse moyenne de 22.5%) permettait donc de diminuer le risque de conversion glaucomateuse de moitié.

Les facteurs de risque de progression étaient : la pachymétrie fine, la PIO élevée, les hémorragies papillaires, l'âge avancé, l'augmentation du PSD et l'augmentation du rapport C/D vertical et horizontal.

ii. Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT)

Il s'agit d'une étude prospective randomisée multicentrique suédoise, ayant inclus 316 yeux de 255 patients sur les 44 243 screenés⁷⁸.

L'objectif principal était de comparer la baisse pressionnelle obtenue après traitement (trabéculoplastie au laser argon + bétaxolol) ou abstention thérapeutique chez des sujets glaucomateux à angle ouvert [GPAO/glaucome à pression normale (GPN)/glaucome pseudo-exfoliatif (GPEC)] nouvellement diagnostiqués et encore naïfs. Les objectifs secondaires étaient de déterminer les facteurs en lien avec la progression du glaucome et de mieux caractériser son histoire naturelle.

Le critère de jugement principal était la progression de la maladie définie par une altération périmétrique ou papillaire au fond d'œil.

Une réduction de 25% de la PIO de présentation a permis de freiner significativement la progression de la maladie (62% des patients du groupe non traité ont progressé contre 45% dans le groupe traité). Chaque mmHg gagné permettait une diminution supplémentaire du risque de progression de 10%⁶.

Les facteurs de risque de progression étaient : la PIO initiale élevée, le syndrome pseudo-exfoliatif, la sévérité importante de l'atteinte au diagnostic, l'âge élevé, les hémorragies papillaires, l'épaisseur cornéenne centrale (EEC) fine dans le GPAO et pression artérielle basse dans les GPN. La vitesse de progression était plus rapide pour les GPEC, suivis des GPAO et enfin des GPN.

iii. Collaborative Normal Tension Glaucoma Study (CNTGS)

Il s'agit d'une étude prospective randomisée multicentrique ayant inclus 607 patients⁷⁹.

L'objectif principal était de comparer traitement et abstention thérapeutique chez des sujets ayant un GPN avec progression ou menace du point de fixation. La réduction pressionnelle devait être d'au moins 30% sous traitement médicamenteux et d'au moins 20% après chirurgie filtrante.

Le critère de jugement principal était la progression de la maladie sur PAS ou photographie de la tête du nerf optique.

Le principal résultat était une progression observée chez 1% des patients traités contre 35% des cas contrôles (bénéfice non retrouvé après analyse en intention de traiter)⁵.

iv. Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS)

Il s'agit d'une étude prospective randomisée multicentrique menée pendant 7 ans sur 789 yeux de 591 patients présentant un GPAO avancé réfractaire au traitement médical (PIO \geq 16 mmHg ; MD > 16 dB)⁸⁰.

L'objectif principal était de comparer la progression entre deux protocoles :

- ATT : trabéculoplastie au laser Argon (TRLA), suivie en cas de progression d'une trabéculéctomie, suivie en cas de progression d'une deuxième trabéculéctomie.
- TAT : trabéculéctomie, suivie en cas de progression d'une TRLA, suivie en cas de progression d'une deuxième trabéculéctomie.

Le critère de jugement principal était la progression de la maladie sur PSA ou la baisse d'acuité visuelle.

Les principaux résultats étaient une moindre progression du GPAO à 5 ans en cas de trabéculotomie initiale dans les populations blanches et en cas de trabéculoplastie dans les populations mélanodermes.

Une PIO moyenne inférieure à 14 mmHg et inférieure à 18mmHg à chaque visite permettait de contrôler ces glaucomes⁷.

Les facteurs de progression retrouvés étaient : l'âge avancé, la durée importante de suivi et un nombre élevé d'interventions.

v. Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS)

Il s'agit d'une étude prospective randomisée multicentrique menée sur 607 patients nouvellement diagnostiqués glaucomateux (GPAO).

L'objectif principal était de comparer l'efficacité du traitement médicamenteux versus trabéculotomie sur la progression de GPAO naïfs.

Le critère de jugement principal était la progression du champ visuel de plus de 3 dB à 8 ans et la qualité de vie.

Les principaux résultats étaient l'absence de différence significative entre traitements médicamenteux (25% de progression à 8 ans) et chirurgical (21% de progression à 8 ans)⁸¹. La qualité de vie était meilleure dans le groupe trabéculotomie. A noter que les critères d'éligibilité auraient autorisé l'inclusion d'HTIO isolées dans l'étude.

vi. European Glaucoma Prevention Study (EGPS)

Il s'agit d'une étude prospective randomisée multicentrique, contrôlée en double aveugle contre placebo, menée pendant 5 ans sur 1081 patients⁸².

L'objectif principal était de comparer l'efficacité du dorzolamide contre placebo, à freiner la conversion glaucomateuse de sujets souffrant d'HTIO.

Le critère de jugement principal était la progression de la maladie sur PAS ou examen des papilles.

Le principal résultat était une réduction de la PIO de 22% dans le groupe dorzolamide versus 19% dans le groupe exempt de traitement à 5 ans. Ce dernier chiffre, pour le moins surprenant, ne peut s'expliquer à lui seul par l'effet placebo ou les variations physiologiques de la PIO. Ce travail souffre du nombre important de sujets s'étant retirés de l'étude au cours du suivi⁷³. Les facteurs de progression semblables aux autres études ont été mis en évidence, auxquels s'ajouterait le rôle délétère des diurétiques.

b) La pression intraoculaire

i. Définition

La PIO est le principal facteur de risque modifiable de conversion et de progression du glaucome. Statistiquement, la PIO normale est comprise entre 9 et 21 mmHg (PIO moyenne \pm 2 écarts-types d'une distribution gaussienne de 5220 yeux sains, issus de la cohorte de Framingham)⁸³. La clinique est plus complexe et on définit la PIO normale comme celle pour laquelle un individu donné ne développera pas de neuropathie glaucomateuse. En effet, la PIO et ses méthodes de mesure obéissent à de nombreuses variations interindividuelles. De plus, il existe d'authentiques glaucomes « à pression normale ».

ii. Facteurs de variations intra-individuelles

Les variations de PIO suivent un rythme nyctéméral, avec des amplitudes de 3 à 8 mmHg en moyenne (pressions plus basses en période diurne et plus élevées la nuit)⁸⁴, majorées chez le glaucomateux par rapport au sujet sain. Les fluctuations importantes de PIO seraient un facteur indépendant d'évolution du glaucome⁸⁵. Ces constatations sont à l'origine de courbes de PIO diurnes ou, de manière plus expérimentale, de l'enregistrement continu de la PIO par des lentilles *TriggerFish*[®] couplées à une jauge de contrainte⁸⁶.

La PIO est également influencée par des facteurs oculaires (clignements, accommodation, mouvements latéraux), hémodynamiques (fréquence cardiaque, pressions artérielle et veineuse centrale), biologiques (grossesse, déshydratation), médicamenteux (drogues anesthésiantes)...

iii. Méthodes de mesure

Il s'agit en réalité de l'estimation de la pression « intraoculaire » puisqu'aucune de ces mesures n'est invasive et ne pénètre dans l'œil. Le *gold-standard* est la tonométrie à aplanation de Goldmann.

Elle est basée sur la loi d'Imbert-Fick, selon laquelle la pression P à l'intérieur d'une sphère parfaite est la force nécessaire W pour aplanir sa surface A ($P = W/A$). En pratique, on éclaire en lumière bleue un biprisme de 3.06 mm de diamètre, relié à la lampe à fente et entrant en contact avec la cornée du patient, après instillation de fluorescéine. La PIO est lue sur la molette lorsque les deux extrémités internes des héli-mires se font face.

Les principaux paramètres susceptibles de biaiser les mesures sont listés dans le tableau 2. Toute mesure de la PIO doit être accompagnée de la valeur de pachymétrie. Une ECC fine sous-estime la PIO et une EEC épaisse la surestime, de 5 mmHg pour 100 μm . Il n'existe cependant pas d'abaques fiables de PIO corrigée⁸⁷.

Conditions de sous-estimation	Conditions de surestimation
ECC fine < 510 μm	ECC épaisse > 570 μm
Œil sec	Larmoiement
Insuffisance en fluorescéine	Excès en fluorescéine
Œdème cornéen	Blépharospasme
Astigmatisme direct	Astigmatisme non conforme
Mesures répétées	Exophtalmie, position de l'oeil

Tableau 2. Facteurs susceptibles d'influencer la mesure de la PIO au tonomètre à aplanation de Goldmann.

De nombreuses autres techniques sont disponibles ; nous n'en citerons que trois. Parmi les méthodes à aplanation, la tonométrie à air pulsé est un bon examen de dépistage, facilement utilisable car non contact. La corrélation avec le tonomètre de Goldmann est bonne, toutefois les mesures sont moins fiables pour les valeurs extrêmes de pachymétrie et de PIO.

Deux appareils tiennent compte de la biomécanique cornéenne. L'*Ocular Response Analyzer* (ORA) est un tonomètre à air non contact considérant les propriétés viscoélastiques de la cornée, appelées hystérèse. Deux mesures de PIO consécutives sont réalisées et la PIO compensée s'affranchit du facteur de résistance cornéenne CRF (épaisseur, rigidité, hydratation). Le CRF est mieux corrélé à la PIO que l'EEC⁸⁸. Le tonomètre de Pascal™ à contour dynamique (DCT) utilise un capteur piézoélectrique moulé sur la surface cornéenne, et mesure la PIO 100 fois par seconde. Cet outil serait plus performant pour les pachymétries fines, notamment après chirurgie réfractive cornéenne soustractive⁸⁹.

c) Autres facteurs de risque modifiables

Parmi *les facteurs de risque vasculaires*, on recherchera en particulier l'hypotension artérielle, le vasospasme (migraines, syndrome de Raynaud, angor...) et le syndrome d'apnées du sommeil. Leur impact est beaucoup plus fort dans le GPN que dans le GPAO. Le rôle du diabète sucré n'est pas établi.

d) Facteurs de risque non modifiables

L'âge élevé est un facteur de risque retrouvé dans toutes les études. Le risque de développer un GPAO est multiplié par 2 à chaque décennie et 20% des patients glaucomateux en France ont plus de 65 ans⁹⁰.

Certaines conditions oculaires sont à retenir. L'ECC fine sous-estime les valeurs de PIO mesurées mais est aussi un facteur indépendant de progression et conversion du glaucome. Les syndromes de dispersion pigmentaire et pseudo-exfoliatif sont à risque accru d'HTIO et de glaucome. La myopie forte prédispose au glaucome par l'élongation du globe (insertion oblique de la TNO, lame criblée amincie, résistance sclérale diminuée, réduction du flux sanguin)⁹¹. De plus, ces papilles dysversées sont difficiles à surveiller tant cliniquement qu'avec l'OCT et le CV.

Parmi les *facteurs héréditaires*, l'origine ethnique a un rôle crucial. Les GPAO des patients mélanodermes sont plus fréquents (RR≈3), plus précoces et plus sévères⁹². Cela s'explique par des PIO moyennes plus hautes, une ECC plus fine et des papilles plus fragiles (faible épaisseur des FNR, grandes excavations). Les facteurs environnementaux économiques et culturels peuvent jouer un rôle aggravant.

Sans obéir à une transmission mendélienne, il existe toutefois une susceptibilité génétique dans le GPAO de l'adulte. Les mutations des gènes qui codent pour les protéines de l'optineurine et de la myocilline, présentes au niveau du trabéculum et de la papille, ont été particulièrement étudiées^{93,94}. Compte-tenu de la pénétrance incomplète et de l'expressivité variable de ces gènes, le séquençage génétique n'est pas conseillé. Les antécédents familiaux de glaucome au 1^{er} degré sont à rechercher à l'interrogatoire car ils multiplient par 3 le risque de conversion d'une HTIO en glaucome⁹⁵. En revanche, ils ne sont pas un facteur d'aggravation d'un GAO confirmé.

2. Abaisser la pression intraoculaire

a) Analogues des prostaglandines

i. Historique

Les prostaglandines sont des autocoïdes, agissant comme une hormone locale. Leur rôle dans la cascade inflammatoire est un fait de longue date, tant sur le plan systémique qu'oculaire. Leur action hypotonisante a été approchée chez l'animal dès 1977, mais leur commercialisation n'a eu lieu que 20 ans plus tard.

ii. Molécules disponibles

Trois molécules sont à ce jour disponibles en France et une instillation quotidienne au coucher suffit à couvrir le nyctémère : latanoprost, (Monoprost[®], Xalatan[®]), travatoprost (Travatan[®]) et bimatoprost (Lumigan[®]). La tafluprost n'est pas commercialisé sur l'hexagone.

iii. Principes généraux d'action

Les prostaglandines sont le métabolite de l'acide arachidonique, acide gras polyinsaturé des phospholipides membranaires, sous l'effet des cyclo-oxygénases. Sur le plan oculaire, l'inflammation conduit à une hausse de la PIO par augmentation de la pression oncotique de l'HA. Utilisées à doses infra-inflammatoires, elles stimulent la voie uvéosclérale. Elles induisent un remodelage de la MEC ciliaire et sclérale par la synthèse locale de métalloprotéinases, responsables de la protéolyse et de la collagénolyse II et III. Elles induisent aussi une relaxation du muscle ciliaire par redistribution des molécules contractiles d'actine et de vinculine. Cet élargissement des lacunes entre les fibres musculaires ciliaires associé à l'augmentation de la perméabilité de la MEC facilite l'évacuation de l'HA, sans qu'aucune altération des barrières hémato-oculaires et de la micro-circulation oculaire n'ait été relevée⁹⁶. Les prostamides (bimatoprost) agiraient en plus sur la voie trabéculaire (+ 35% d'excrétion)⁹⁷.

iv. Pharmacodynamie et efficacité pressionnelle

L'action débute 3 à 4h après instillation et le pic est décrit entre la 8^{ème} et la 12^{ème} heure pour un effet persistant sur 24h. La période de *wash-out* est estimée entre 4 et 6 semaines.

Il s'agit de la classe ayant la meilleure efficacité pressionnelle, avec une baisse de l'ordre de 25 à 32%, même pour les PIO inférieures à 20mmHg, en faisant la molécule de choix en cas de GPN. Les méta-analyses indiquent une supériorité du bimatoprost (27-33%)⁹⁸. On estime à 10% le taux de non répondeurs et il existe peu d'échappement sur le long terme⁹⁹.

v. Indication

Ces chiffres expliquent une indication en première intention dans la plupart des situations d'hypertonie et de glaucome.

vi. Effets indésirables

Les effets systémiques des prostaglandines sont quasi nuls. On notera toutefois leur rôle dans la décompensation d'asthmes sévères et dans la contraction utérine, avec risque d'avortement chez la femme enceinte (sécurité incertaine, catégorie C de la *Food and Drug Administration* (FDA)).

Sur le plan local, l'imprégnation en PG se manifeste le plus souvent (40% sujets) par une hyperhémie conjonctivale précoce, d'origine mécanique et non inflammatoire, s'atténuant au long cours¹⁰⁰. D'autres phénomènes réversibles sont fréquemment décrits : hypertrichose, trichiasis, hyperpigmentation cutanée, atrophie de la graisse orbitaire. Les modifications de la pigmentation irienne, constatées lors de l'exportation de la molécule des pays scandinaves aux Etats-Unis, ont fait couler beaucoup d'encre : on les rencontre en effet principalement sur les yeux foncés ou bicolores. Elles sont liées à l'augmentation du nombre de mélanosomes au sein de mélanocytes non pathologiques. Bénin, cet effet n'en est pas moins irréversible et mérite d'en tenir informé le patient. Des effets paradoxaux avec hausse rapide et importante de la PIO ont été décrits mais restent exceptionnels. Les PG favoriseraient les réactions inflammatoires locales à type de récurrences herpétiques, de Tyndall de chambre antérieure ou d'œdèmes maculaires.

vii. Contre-indications

Par prudence, on les évite également dans les situations inflammatoires (glaucomes uvéitiques, néo vasculaires...). Concernant le risque de syndrome d'Irvine-Gass, il n'est pas préconisé d'arrêter le traitement en prophylaxie avant la chirurgie mais uniquement en cas d'œdème maculaire avéré ou de complication per opératoire (rupture capsulaire).

b) Bêtabloquants

i. Historique

Dix ans après la première démonstration de réduction de la PIO par des bêtabloquants (BB) systémiques, la commercialisation des antagonistes bêta-adrénergiques topiques en 1979 a révolutionné la prise en charge des glaucomes.

Le système sympathique est un modèle à deux neurones : celui pré-ganglionnaire localisé dans la moelle épinière dorsale ou lombaire fait synapse avec un neurone post-ganglionnaire situé dans un ganglion qui lui-même innerve le tissu cible. L'acétylcholine est le neurotransmetteur des neurones pré ganglionnaires et dans une moindre mesure post ganglionnaires, où la noradrénaline prédomine. Il existe 5 types de sous récepteurs à l'adrénaline et la noradrénaline : $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$. Récepteurs α , $\beta 1$ et 2 sont présents au niveau des corps ciliaires.

Après fixation des catécholamines sur leurs récepteurs, l'adénosine triphosphate (ATP) est convertie en adénosine monophosphate (AMP) qui active la protéine kinase A. Cette dernière augmente l'activité de la pompe Na^+/K^+ -ATPase des membranes des cellules de l'épithélium ciliaire, qui libèrent du sodium en chambre postérieure et stimulent la formation d'HA.

ii. Molécules disponibles

Le maléate de timolol (Timoptol[®] et génériques), premier commercialisé, est encore aujourd'hui le plus prescrit en France. C'est un BB complet sans activité sympathomimétique intrinsèque (ASI). Il est disponible aux concentrations de 0.25% et 0.5% (2 instillations quotidiennes) ou à libération prolongée (1 instillation le matin).

Le cartéolol (Cartéol[®] et génériques) 1%, 2% \pm à libération prolongée (LP) est un BB non sélectif avec une forte ASI.

Le bétaxolol (Betoptic[®]) 0.5% est le seul collyre $\beta 1$ sélectif sans ASI.

Le levobunolol (Betagan[®]) 0.5% est là encore un BB non sélectif dépourvu d'ASI.

iii. Principes généraux d'action

Les BB réduisent la sécrétion d'HA en bloquant l'adénylcyclase qui transforme l'ATP en AMP. Ils créent par ailleurs des modifications morphologiques réversibles mais prolongées des cellules non pigmentées de l'épithélium ciliaire¹⁰¹.

Certains BB sont dits agonistes partiels en raison de leur activité sympathomimétique intrinsèque (ASI). Ils empêchent bien l'action de β agonistes endogènes, mais induisent eux-mêmes une réaction sympathomimétique modérée. Cette propriété n'aurait cependant pas de conséquence clinique.

L'effet stabilisant de membrane est à l'origine d'une diminution de la sensibilité cornéenne.

Alors que la plupart des BB agissent à la fois sur les récepteurs β_1 et β_2 , le bétaxolol est cardio sélectif et n'aurait qu'une action sur les récepteurs β_1 , peu nombreux sur les procès ciliaires. Toutefois, en raison de sa forte concentration, il pourrait déborder sur les récepteurs β_2 et garde des contre-indications communes à tous les BB.

iv. Pharmacodynamie et efficacité pressionnelle^{102,103}

On estime entre 20 et 30% la baisse de PIO stable obtenue sous BB, après une acmé de 30-35% les premiers jours. Seul le bétaxolol aurait une efficacité moindre (15-20%)⁸. Leur action est diminuée chez les patients déjà sous BB oraux, par phénomène de saturation des récepteurs, et est relativement variable d'un sujet à un autre.

L'effet débute après 20 minutes, atteint son pic 2 à 3h après instillation, et peut se prolonger sur 12 à 24h. La fenêtre thérapeutique est d'un mois.

La posologie est d'une goutte pour les formes LP et d'1 à 2 gouttes pour les autres (prescrire le plus faible dosage efficace, variable selon les patients). En raison du tonus sympathique et de la sécrétion d'HA plus élevés le jour, on préfère procéder à une instillation au réveil (bien que les différences pressionnelles avec une instillation vespérale soient minimales)¹⁰⁴.

v. Indications

Les BB sont prescrits en première intention dans le GPAO.

vi. Effets secondaires

Face aux autres classes médicamenteuses, les effets secondaires des BB sont mineurs : il s'agit principalement de douleurs à l'instillation et de syndromes secs modérés par hyposécrétion lacrymale. Ces effets diminuent avec le temps. Les risques de l'hypoesthésie cornéenne sous BB sont plus particulièrement recherchés chez des patients aux cornées pathologiques.

Les effets systémiques, dramatiques chez les sujets à risques (bradycardie, arythmie, hypotension, bronchoconstriction, vasoconstriction, baisse de la libido et intolérance à l'exercice physique), sont facilement évités par respect strict des contre-indications⁹⁴. La diminution des capacités respiratoires et l'hyperréactivité bronchique secondaires à un traitement topique ont été objectivées chez le volontaire sain. On a également observé des modifications du profil lipidique sous collyres BB (diminution du cholestérol *High Density Lipoprotein* (HDL) et augmentation des triglycérides).

Un phénomène d'échappement a été décrit : l'efficacité du collyre diminue fortement après une durée variable d'utilisation. Il est remis en cause par certains qui y verraient plutôt une progression de l'HTIO¹⁰⁵.

vii. Contre-indications

Les contre-indications des BB quelle que soit la voie d'administration sont les suivantes : asthme, bronchopneumopathie chronique obstructive stades 3 et 4, insuffisance cardiaque décompensée, blocs auriculo-ventriculaires de 2^{ème} et 3^{ème} degrés, bradycardies sévères (≤ 50 battements/min), artériopathie oblitérante des membres inférieurs, angor de Prinzmetal, syncopes d'origine indéterminée, syndrome de Raynaud, allergie. On évite les interactions pharmacologiques avec l'amiodarone et les inhibiteurs calciques. Leur usage chez la femme enceinte est classé en catégorie C (sécurité incertaine) par la FDA.

c) Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

i. Historique

L'utilisation des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC) oraux comme anti-glaucomeux remonte aux années cinquante. L'hypoconcentration relative de l'HA en bicarbonate et son hyperconcentration en acide ascorbique ont en effet permis la mise en évidence de l'anhydrase carbonique (AnC) dans l'épithélium ciliaire et son rôle dans la sécrétion active d'HA. Leur usage topique est quant à lui bien plus récent : près de 40 ans ont été nécessaires pour vaincre ses difficultés de pénétration transcornéenne et transsclérale. En effet, une réduction de 98% de l'activité de l'AnC est requise pour observer une diminution de la sécrétion d'HA.

ii. Molécules disponibles

Dorzolamide (Trusopt[®]) : 1 goutte 3 fois par jour

Brinzolamide (Azopt[®]) : 1 goutte 2 à 3 fois par jour

Acétazolamide (Diamox[®]) : voie orale (comprimés sécables de 250mg) à raison de 125 à 750 mg par jour en 3 prises pour couvrir le nyctémère

Acétazolamide (Diamox[®]) : voie veineuse (lyophilisat et solvant de 500 mg) à raison de 5 à 10 mg/kg/6h

iii. Principes généraux d'action

L'AnC, présente dans les cellules épithéliales claires, catalyse de l'hydratation du CO₂ en bicarbonate. Bloquer cette réaction diminue donc le pH des cellules de l'épithélium ciliaire, bloque la sortie de sodium et les flux liquidiens en dehors de l'épithélium. Les IAC agissent principalement en freinant la sécrétion active d'HA. Bien que mineur, un rôle vasodilatateur des vaisseaux rétiniens et de la TNO serait évoqué¹⁰⁶.

iv. Pharmacodynamie et efficacité pressionnelle

La réduction de PIO attendue est comprise entre 15 et 25%. Le pic d'action est de 2 à 3h, et le *wash-out* de 48h.

Les schémas thérapeutiques de 2 ou 3 gouttes quotidiennes sont globalement identiques en termes de réduction pressionnelle mais l'effet est prolongé en fin de journée avec une administration supplémentaire.

v. Indications

Les IAC sont certes un traitement de seconde intention dans le traitement du GPAO, mais ils sont à ce jour la seule classe thérapeutique également disponible par voie systémique. La seule différence entre les molécules et les voies d'administration tient à la rapidité d'action, moins importante pour les collyres versus l'acétazolamide. Les administrations orales et intraveineuses sont précieuses dans les situations aiguës où une baisse rapide de la PIO est nécessaire. L'unique avantage de la voie parentérale est d'être utilisable en cas d'intolérance digestive ou de vomissements incoercibles.

L'association d'IAC topiques et oraux n'est pas recommandée : si elle permet un léger bonus pressonnier, elle potentialise aussi les effets secondaires¹⁰⁷.

vi. Effets indésirables

Les conséquences rénales de l'acétazolamide demandent une surveillance stricte pour éviter l'alcalinisation des urines. Les plaintes des patients sont en effet souvent en lien avec l'acidose métabolique qui en découle : altération de l'état général, troubles gastro-intestinaux, perte de la libido... Le risque de coliques néphrétiques par lithiases calciques est lié à l'acidose métabolique et à l'excrétion urinaire diminuée des citrates.

L'autre complication majeure est l'hypokaliémie, aux potentielles conséquences musculaires (paresthésies) et cardiaques (troubles du rythme). Les risques s'atténuent avec le temps et sont majeurs les 3 premiers mois. C'est pendant cette période sensible qu'une supplémentation potassique et qu'une surveillance biologique sont indiscutables.

Exceptionnelles et imprévisibles sont les modifications hématologiques (mécanisme immunotoxique commun aux sulfamides), glycémiques (sans influence chez le diabétique équilibré) et idiosyncrasiques (myopie et hypoacousie brutales).

Au contraire, les IAC topiques entraînent essentiellement des problèmes de tolérance locale (brûlures, blépharoconjonctivite allergique...). Les IAC peuvent favoriser l'œdème cornéen sans modification de la densité cellulaire endothéliale. La dysgueusie est fréquemment admise. Les effets indésirables sont plus souvent rapportés sous dorzolamide versus brinzolamide. Seul ou en association, le brinzolamide est une suspension à agiter avant instillation : ses dépôts peuvent être à l'origine d'un flou visuel réversible.

vii. Contre-indications

On retiendra au titre des contre-indications absolues aux IAC par voie systémique : l'allergie aux sulfamides, les insuffisances hépatiques, surrénaliennes, rénales et pulmonaires chroniques sévères, et la grossesse. Parmi les contre-indications relatives, on citera certaines interactions médicamenteuses (corticoïdes, diurétiques thiazidiques), la drépanocytose, le diabète en cas d'usage prolongé et les antécédents de lithiase rénale. Dans ce dernier cas, son usage reste possible, associé à une alcalinisation des urines par citrate de potassium en préparation magistrale. La prise de sels de potassium est conseillée à des horaires différents de l'acétazolamide pour éviter les ulcères gastro-intestinaux. Leur usage pendant la grossesse est classé en catégorie C (sécurité incertaine) par la FDA.

d) Alpha-2-agonistes

i. Historique

Des catécholamines, l'adrénaline a été la plus précocement étudiée : sa première synthèse a été mise au point dès la fin XIX^{ème} siècle, mais son utilisation clinique dans la prise en charge du glaucome a attendu 1954. Quant à ses dérivés actuels, ils ont été commercialisés en 1995 pour l'apraclonidine et 1998 pour la brimonidine.

ii. Molécules disponibles

Apraclonidine (Iopidine[®]) 0.5% : 1 goutte 3 fois par jour

Apraclonidine (Iopidine[®]) 1% : usage ponctuel (exemple : 1 goutte 1h avant et 1 goutte immédiatement après un traitement laser)

Brimonidine 0.2% (Alphagan[®]) : 1 goutte 2 à 3 fois par jour

iii. Principes généraux d'action

Dérivées de la tyrosine, les trois principales catécholamines sont l'adrénaline ou épinéphrine, la noradrénaline ou norépinéphrine et la dopamine. Leurs sites de synthèse, partagés entre la médullosurrénale et les neurones post ganglionnaires sympathiques, permettent de comprendre pourquoi elles agissent à la fois comme hormones et comme neurotransmetteurs.

Les récepteurs $\alpha 1$ sont retrouvés principalement au niveau des fibres musculaires lisses des parois vasculaires (de leur stimulation découle une vasoconstriction) ; une fixation sur les récepteurs $\alpha 2$, pré synaptiques, a un effet inhibiteur de synapses.

L'épithélium pigmenté ciliaire, le trabéculum et le sphincter de l'iris sont dotés de récepteurs $\alpha 1$ et $\alpha 2$. L'emploi de molécules sélectives des récepteurs $\alpha 2$ adrénergiques limite les effets secondaires locaux et généraux.

iv. Pharmacodynamie et efficacité pressionnelle

L'apraclonidine, dont la structure lipophile favorise le passage transconjonctival et transscléral, agit sur les récepteurs $\alpha 1$ et 2. La brimonidine est 1000 fois plus sélective des récepteurs $\alpha 2$ qu' $\alpha 1$. Son affinité de liaison avec les récepteurs $\alpha 2$ est 28 fois plus importante que celle de

l'apraclonidine. Son effet neuroprotecteur affirmé in vivo sur le modèle animal est soupçonné chez l'homme^{108,109}.

La baisse pressionnelle est estimée à 35% pour l'aproclonidine, et est plus modestement comprise entre 22 et 28% pour la brimonidine⁸. Leur pic d'effet est précoce, moins d'1 à 2 heures après administration, pour une demi-vie de 8h à 12h. Leur fenêtre thérapeutique est d'une à deux semaines.

v. Indications

L'apraclonidine 1% est réservée à un usage ponctuel, afin de prévenir ou traiter les pics pressionnels induits lors d'un traitement laser (iridectomies, capsulotomies et trabéculoplasties), chirurgical ou par injections intra-vitréennes. On diviserait ainsi par 4 à 6 la fréquence des pics pressionnels de plus de 10 mmHg.

L'apraclonidine 0.5% est un traitement hypotonisant supplémentaire dont la durée ne doit excéder un mois, au risque de perte d'efficacité par tachyphylaxie.

La brimonidine est donc le seul α_2 mimétique utilisé dans le traitement chronique du glaucome, en seconde intention.

vi. Effets secondaires

Localement, les α_2 -mimétiques induisent un blanchiment conjonctival, une rétraction palpébrale et une dilatation pupillaire... liés à un effet α_1 -mimétique partiel. Plus gênante est l'allergie oculaire, mettant fin à 10% des prescriptions de brimonidine et à 20% de celles d'apraclonidine¹¹⁰. Si les conséquences cardio-vasculaires sont rares, des effets centraux sont observés suite à un passage par les gaines méningées : trouble du rythme, hypotension, sécheresse des muqueuses (25%) et dysgueusie, asthénie, céphalées (15%). De manière globale, la tolérance est meilleure avec l'apraclonidine qu'avec la brimonidine.

vii. Contre-indications

On retiendra les contre-indications chez l'enfant (risque d'apnée d'origine centrale), chez le patient cardiaque instable en raison d'une action vasoconstrictrice, et l'association avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase et les antidépresseurs tricycliques. La brimonidine est le seul anti-glaucome classé en catégorie B (sécurité présumée) par la FDA, chez la parturiente.

e) Parasymphomimétiques

i. Historique

La pilocarpine est un alcaloïde, composé organique azoté d'origine végétale, extrait des feuilles du *jarobondi*, arbuste brésilien. Introduite en 1884 au Codex Français, sa place dans la pharmacopée a souffert de la découverte d'autres classes thérapeutiques plus efficaces et mieux tolérées, justifiant sa présentation en dernière ordre dans ce chapitre. Si elle conserve des indications bien précises, on ne peut s'empêcher de reprendre les termes du Docteur Pujol en 1879 : « Douée de propriétés véritablement extraordinaires, cette plante est-elle appelée à avoir une place marquée à côté des grands médicaments, ou bien, après avoir joui d'une vogue plus ou moins longue, doit-elle tomber dans l'oubli ? ».

ii. Molécules disponibles

Le seul parasymphomimétique commercialisé dans le traitement du glaucome en France est le chlorhydrate de pilocarpine ou Isopto[®]-pilocarpine 0.5% et 2% (arrêt de la commercialisation à 1% depuis octobre 2016). Les collyres unidoses ne sont valables qu'en milieu hospitalier. Depuis 2011, il n'existe plus de combinaison fixe à base de pilocarpine. Les deux autres parasymphomimétiques (chlorure d'acétylcholine Myochole[®] et carbachol Miostat[®]), utilisés en injection intra-camérulaire pour faciliter le myosis peropératoire, n'ont aucune place dans le traitement du glaucome.

iii. Principes généraux d'action

Le système parasymphatique est une des trois divisions du système nerveux autonome. Il naît des paires crâniennes et sacrées, et chemine jusqu'aux ganglions parasymphatiques proches des organes cibles sur lesquels il agit par un neurotransmetteur : l'acétylcholine. Cette molécule possède deux grands types de récepteurs : nicotiques et muscariniques (M1, M2, M3, M4).

En ophtalmologie, les sous types M3 sont mis en jeu au niveau du sphincter irien et des fibres de Brücke-Wallace. Les parasymphomimétiques stimulent la contraction du muscle ciliaire et par conséquent le déplacement postérieur de l'éperon scléral. Il en résulte une ouverture mécanique du maillage trabéculaire. L'action hypotonisante est donc obtenue par diminution de la résistance à l'écoulement trabéculaire. Une équipe américaine a récemment confirmé in vivo chez l'homme le mécanisme d'action supposé de la pilocarpine par imagerie *Enhanced Depth Imaging-OCT* (EDI-OCT) du trabéculum et du canal de Schlemm¹¹¹.

iv. Pharmacodynamie et efficacité pressionnelle

Grâce à un très bon rapport liophilie/hydrophilie, la pilocarpine jouit d'une pénétration cornéenne satisfaisante et atteint un pic de concentration dans l'HA en 20 minutes, qui persiste pendant 4 heures. La traduction clinique est une réduction de la PIO de 20% entre 2 à 8 heures après l'instillation, justifiant la posologie de 4 gouttes quotidiennes.

v. Indications

Une utilisation ponctuelle entourant les actes de laser ou de chirurgie est encore de mise (iridectomie, trabéculoplastie, goniopuncture...). Elle est toujours recommandée dans le traitement du bloc pupillaire des crises aiguës de fermeture de l'angle, et en prophylaxie dans l'œil adelphe. Enfin, dans les formes de glaucomes chroniques réfractaires, en particulier chez l'aphake et le pseudophake (moindre importance des effets secondaires), la pilocarpine reste théoriquement une arme supplémentaire, de dernier recours, pour baisser la PIO.

vi. Effets secondaires

Les effets cholinomimétiques sur le système nerveux autonome ne sont pas retrouvés aux concentrations ophtalmologiques, et la pilocarpine est théoriquement exempte d'effets secondaires systémiques.

Sur le plan local en revanche, le myosis induit est responsable par effets sténopéïque et Stiles-Crawford d'une altération de la vision des contrastes. Ce spasme d'accommodation crée une pseudo-myopie transitoire de 2h, en particulier chez le jeune myope. La contraction du bloc irido-ciliaire et la mobilisation de la hyaloïde et du ligament de Wieger favorisent le décollement du vitré et les déchirures rétiniennes. Toute prescription de pilocarpine doit être accompagnée d'un examen de la périphérie rétinienne. Une instillation chronique peut fixer le myosis, altérer le suivi du glaucome en provoquant un déficit diffus de la sensibilité rétinienne, et créer des difficultés opératoires liées à une mauvaise dilatation. La contraction ciliaire est aussi à l'origine de l'antéro bascule du bloc iridocristallinien à éviter sur des terrains prédisposés au glaucome malin (contexte post chirurgical, syndrome d'iris plateau...). L'effet cataractogène est discuté. Pendant ophtalmologique de l'hypersialorrhée, la stimulation des glandes lacrymales est responsable d'un larmolement augmenté.

f) Associations fixes

i. Définition et indications

Il s'agit de préparations contenant plusieurs principes actifs dans le même flacon. Elles sont donc à réserver aux patients pour lesquels la PIO cible n'est pas atteinte sous l'action d'une unique molécule. Monothérapie et mono instillation ne sauraient être confondues : les combinaisons fixes ne doivent être prescrites abusivement sous prétexte qu'une PIO inférieure pourrait être obtenue pour un nombre d'instillations équivalent.

Une association fixe (AF) doit obéir aux principes de non-infériorité suivants :

- Efficacité supérieure à celle de chaque molécule considérée séparément
- Efficacité au moins équivalente à celle des 2 molécules libres additionnées

ii. Intérêts

Par définition, les AF bénéficient de la facilité d'usage liée au nombre moindre de flacons à manipuler et de gouttes à instiller. Le profil de tolérance locale est préservé par l'emploi de formules non conservées, ou au moins en limitant les doses cumulées de conservateur. En outre, les BB réduisent les effets indésirables des molécules auxquelles ils sont associés. Il en découlerait un gain intuitif d'observance et de qualité de vie, qui reste encore à démontrer¹¹².

En ce qui concerne l'efficacité, certains auteurs soulignent l'intérêt d'associer entre eux différents mécanismes de réduction pressionnelle, de neuro et de vasoprotection. La biodisponibilité des PA est améliorée en évitant le lavage d'une goutte par une autre.

iii. Limites

Les inconvénients inévitables sont l'impossibilité d'ajuster les posologies d'une classe thérapeutique indépendamment d'une autre et les difficultés d'imputabilité des effets indésirables à une molécule plutôt qu'à une autre. Ceci exposerait théoriquement à un risque de sous dosage, notamment pour le maléate de timolol en raison d'une chronobiologie inadaptée du BB et d'une posologie réduite de moitié (1 instillation le soir). Enfin, il existe encore une certaine limitation des combinaisons disponibles à ce jour en France, comme l'absence d'AF combinant plus de deux molécules.

iv. Molécules disponibles

- Timolol et prostaglandines

Combinaison reine, elle associe les deux PA de première intention : timolol et latanoprost, bimatoprost ou travatoprost (1 goutte par jour au coucher). Le couple timolol /bimatoprost aurait une plus grande efficacité, modeste mais significative (35% de réduction versus 32-33% pour les deux autres AF)¹¹³. Un intérêt non négligeable est la réduction de près de 40% de l'hyperhémie conjonctivale constatée avec une PG seule. Ce mécanisme est incomplètement élucidé : diminution de sensibilité cornéenne induite par le timolol, modification des jonctions serrées épithéliales, vasoconstriction conjonctivale, inhibition de la synthèse locale d'acide nitrique sont d'autant de mécanismes évoqués.

- Timolol et inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

Le timolol existe associé au brinzolamide et au dorzolamide avec des profils de tolérance et d'efficacité globalement identiques : l'abaissement pressionnel des AF brinzolamide/timolol et dorzolamide/timolol serait respectivement de 28.4%-34.9% et 29.2%-33.9% pour 2 instillations par jour¹¹⁴.

- Timolol et alpha-2-mimétiques

L'incidence des réactions allergiques à la brimonidine est diminuée en cas d'association avec le timolol. L'efficacité des associations timolol/brimonidine et timolol/dorzolamide est comparable : la baisse attendue est comprise entre 28 et 33.6%¹¹⁵. La posologie est de 2 instillations quotidiennes.

Prescrire avec ou sans excès ?

Les associations sans excès de timolol auraient un effet pressionnel diurne et neuroprotecteur nocturne. Le risque de sous dosage en A2M ou en IAC est mineur. Cette association, cohérente sur le plan pharmacologique, pourrait réduire certains effets secondaires mais n'est pas appuyée par les études cliniques.

Les associations avec excès de timolol n'ont pas d'effet additif du BB donné en surplus mais exposent à une majoration des effets secondaires systémiques. En revanche, le timolol permet une réduction des effets secondaires locaux des autres classes.

Les associations par excès de prostaglandines sont quant à elles à proscrire car elles diminuent non seulement l'efficacité des PG mais augmentent de façon concomitante l'intolérance locale.

- Inhibiteur de l'anhydrase carbonique et alpha-2-mimétique

Depuis décembre 2014 est disponible en France la première combinaison fixe sans BB ni PG. Le Simbrinza® associe brinzolamide et brimonidine à la posologie d'une goutte matin et soir. L'étude de mise sur le marché portait sur 559 patients dont la PIO moyenne était de 26 mmHg. La réduction de PIO moyenne était comprise entre 5.4 à 8.8 mmHg. Aucune différence significative n'était constatée à 6 mois entre l'AF et les 2 PA seuls¹¹⁶. En 2016, une étude multicentrique contrôlée contre placebo retrouvait une diminution moyenne de la PIO diurne de 25% avec PG + AIC/A2M instillé 3 fois par jour par rapport à la PIO initiale sous PG⁶². Les effets indésirables les plus rapportés sont l'hyperhémie oculaire, d'origine allergique dans 6 à 7% des cas. Le profil de tolérance du Simbrinza® est apparu identique à celle de chaque PA individuel.

A la notion de traitement médical maximal se substitue celle de traitement optimal dont le dogme serait : « pas plus de trois principes actifs dans deux flacons »^{112,117}.

g) Génériques

i. Définition

Un générique obéit à la définition mentionnée par l'article L. 601-6, 1996 du Code de Santé Publique : il s'agit d'« une spécialité qui a la même composition quantitative et qualitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la biodisponibilité a été démontrée par des études appropriées ». On sous-entend ainsi que les spécialités peuvent différer par leurs excipients, et que de nouveaux essais cliniques chez l'homme ne sont pas requis pour s'assurer de la non-infériorité des traitements. Seules des études précliniques de biodisponibilité du PA sont nécessaires, sans considération de la tolérance.

ii. Cas particuliers des hypotonisants

Le passage systémique du PA d'un collyre étant faible et les concentrations plasmatiques difficilement dosables, on considère princeps et générique comme équivalents lorsque les concentrations dans les flacons diffèrent de moins de 10% ¹¹⁸.

En France, le conservateur ne peut être modifié et un traitement sans conservateur ne peut être remplacé par un autre conservé. Les collyres peuvent différer par leurs agents adjuvants et leurs flacons, avec de possibles conséquences de tolérance et d'efficacité. Les études sur le sujet sont

contradictoires et doivent être interprétées selon les législations nationales, certains pays autorisant des différences de conservateurs : une étude multicentrique randomisée européenne sur 266 yeux ne retrouvait pas de différence significative entre le Xalatan® et le latanoprost 0.005% en terme d'efficacité et de tolérance. Cette étude n'avait cependant que 6 semaines de suivi et était demandée par le laboratoire commercialisant le générique¹¹⁹. Avec la même PG comparée sur 30 patients en Inde, d'autres ont incriminé une mauvaise stabilité de l'adjuvant générique à l'origine d'une efficacité réduite de 30%¹²⁰. Une étude Nord-Américaine a mis en évidence des différences majeures (facteur 100) de viscosité entre Timoptic® et timolol et un volume de la goutte du générique 12 à 40% moindre par rapport à une goutte du princeps. Cela était en lien avec l'absence d'homogénéité des diamètres des orifices des flacons. L'étude ne s'intéressait cependant pas aux conséquences sur la PIO¹²¹. Les données concernant la tolérance des BB génériques sont encore sujettes à débat^{122,123}.

iii. Législation

Avec un coût de 30 à 50% plus bas, les génériques répondent aux obligations financières de santé publique et représentent 36% du volume total du marché français du médicament (source Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques). Un pharmacien a le droit de délivrer un générique correspondant à la molécule princeps, sauf cas contraire explicitement demandé par le prescripteur (mention manuscrite « non substituable »). En cas de refus, le patient ne bénéficiera pas du tiers payant.

Des formulations génériques sont disponibles en France pour le maléate de timolol, le latanoprost, le bitamoprost, le brinzozolamide, le dorzolamide, la brimonidine et les combinaisons fixes timolol-latanoprost et timolol-dorzolamide.

Les propriétés des traitements topiques anti-glaucomeux sont résumées en annexe 1.

h) Qu'est-ce qu'un collyre : définition, pharmacocinétique et conséquences sur l'instillation

i. Définition et voies d'administration

Loin d'être un accessoire soumis aux modes pharmaceutiques, la galénique est un complément essentiel au service des PA que nous venons de décrire. Particulièrement en ophtalmologie, la voie d'administration est choisie selon l'indication pour : favoriser l'absorption par les tissus et atteindre une cible interne ou améliorer le temps de contact en surface (cas du syndrome sec) ; réduire la

fréquence des administrations ; améliorer la tolérance. On distingue dans le traitement du segment antérieur :

- *Les formes topiques* : les collyres suspensions, les collyres solutions et les pommades.
- *Les formes non topiques* : les injections sous conjonctivales et les inserts.

La diffusion antérograde minime du vitré vers l'humeur aqueuse et leur caractère invasif éliminent les injections intra-vitréennes de l'arsenal thérapeutique dans notre situation. La voie systémique, mise en défaut par l'importance des barrières hémato-oculaires, expose à de faibles concentrations intra-camérulaires et à des effets secondaires généraux non négligeables.

Les suspensions (ex : Azopt®) sont l'association d'une substance active sèche insoluble à un excipient liquide. L'avantage est une durée de rétention longue de la partie solide. En revanche, elle expose à une irritation cornéenne peu tolérable et à la précipitation de la substance active. Il est nécessaire d'agiter le flacon au risque de n'instiller que l'excipient surnageant.

Les formes aqueuses, ou solutions (ex : Timoptol®, Travatan®), améliorent la tolérance grâce à des agents tensioactifs responsables d'une meilleure solubilité.

Les pommades, par le flou visuel et les problèmes de conservation qu'elles engendrent, sont délaissées au profit des gels (ex : Geltim®) alliant une libération prolongée à un meilleur confort.

Un collyre est composé d'un principe actif, de conservateurs et d'agents adjuvants. Ces derniers ont pour rôle d'ajuster le collyre aux tissus oculaires par ¹²⁴ :

- l'osmolalité (chlorure de sodium, mannitol...)
- le pH (acide borique, dérivés phosphatés, acétate ou citrate de sodium...)
- la viscosité (carboxyméthylcellulose, méthylcellulose...)
- la solubilité (chlorure de benzalkonium...)
- la stabilité (acétate disodique...)

ii. Pharmacocinétique

Les grandes étapes qui régissent la pharmacocinétique d'un médicament sont successivement : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination¹²⁵.

L'absorption est le processus de pénétration de la surface cornéo-conjonctivale jusqu'à l'humeur aqueuse ou le vitré. Elle est déterminée d'une part par l'intégrité des barrières anatomiques, qui s'opposent à la pénétration passive d'un produit étranger, et par l'adéquation des propriétés physico-chimiques entre l'agent et les tissus oculaires d'autre part. Le principal facteur influençant l'absorption est le temps de contact à la surface de l'œil, intimement lié à la viscosité de la goutte.

Le collyre, aux caractéristiques hydrophiles, se dilue d'abord dans la phase aqueuse du film lacrymal. En mettant en perspective le volume moyen d'une goutte (40 [26 ; 69] $\mu\text{m}^{126,127}$), avec ceux du film lacrymal (10 μl) et du cul-de-sac conjonctival (7 μl), on comprend que seuls 2 à 10% du volume instillé restent à la surface de l'œil¹²⁸⁻¹³⁰. Le volume maximal que peut contenir la fente interpalpebrale, en conditions normales chez un patient debout et sans cligner, est de 30 μl^{131} . Le reste est éliminé par le conduit lacrymo-nasal (80%), ou extériorisé sur la joue (10%). De plus, le temps de contact naturel d'une goutte est limité : la sécrétion lacrymale basale, de 1 à 2 $\mu\text{l}/\text{min}$, permet un *wash-out* total du film lacrymal en 5 minutes. Augmenter le volume instillé a pour effet d'accélérer l'élimination, dès les 15 premières secondes¹³² : tout stimulus provoque une dilatation des culs de sac, un larmoiement et un clignement réactionnels par l'intermédiaire d'un arc nerveux entre le nerf trijumeau et les glandes lacrymales¹³³.

La pénétration au travers de la paroi oculaire se fait par diffusion passive, pour 90% à travers la cornée (1 cm^2), les 10% restant par voie transconjonctivale (17 cm^2). Elle est limitée à l'état physiologique par les barrières cornéenne, hémato-aqueuse (BHA) et hémato-rétinienne (BHR).

Macroscopiquement d'abord, la cornée -par sa petite surface et sa convexité antérieure- limite la rétention des gouttes. Sur le plan histologique, la cornée se compose d'un épithélium, d'un stroma et d'un endothélium qui sont autant d'obstacles à la pénétration. L'épithélium cornéen est de type pavimenteux, non kératinisé, pluristratifié avec 5 à 7 assises cellulaires du centre vers la périphérie, à charges négatives et reliées entre elles par des jonctions serrées. Le passage intercellulaire est donc négligeable et favorise le passage des substances lipophiles cationiques au travers des membranes phospholipidiques. En opposition, le stroma cornéen, composé à 78% d'eau, a une affinité particulière pour les molécules hydrophiles non ionisées. L'endothélium n'est pas une réelle barrière : l'épaisseur de son unique assise cellulaire (3 μm) et les pompes Na^+/K^+ en font au contraire une surface d'échanges.

Un « bon » collyre doit donc avoir des propriétés contradictoires d'hydrophilie/lipophilie. Trois solutions existent :

- Privilégier des molécules au coefficient de partition ne favorisant aucune des deux phases.
- Choisir une molécule amphiphile, c'est-à-dire composé d'une tête hydrophile et d'une queue hydrophobe.
- Utiliser des adjuvants pour déstabiliser la cornée.

L'épithélium cylindrique conjonctival est dépourvu de *tight junctions*. Son stroma est richement vascularisé par un double réseau artériel. La conjonctive agit comme un réservoir et permet une dissolution lente des médicaments à la surface de l'œil. La résistance conjonctivo-sclérale est faible

(1500 Ohm/cm² versus 7 500 Ohm/cm² pour la cornée) ce qui favorise l'absorption de molécules de haut poids moléculaire comme les prostaglandines. De plus, la voie transsclérale donne un accès plus direct aux corps ciliaires, cible privilégiée des traitements hypotonisants (Figure 12).

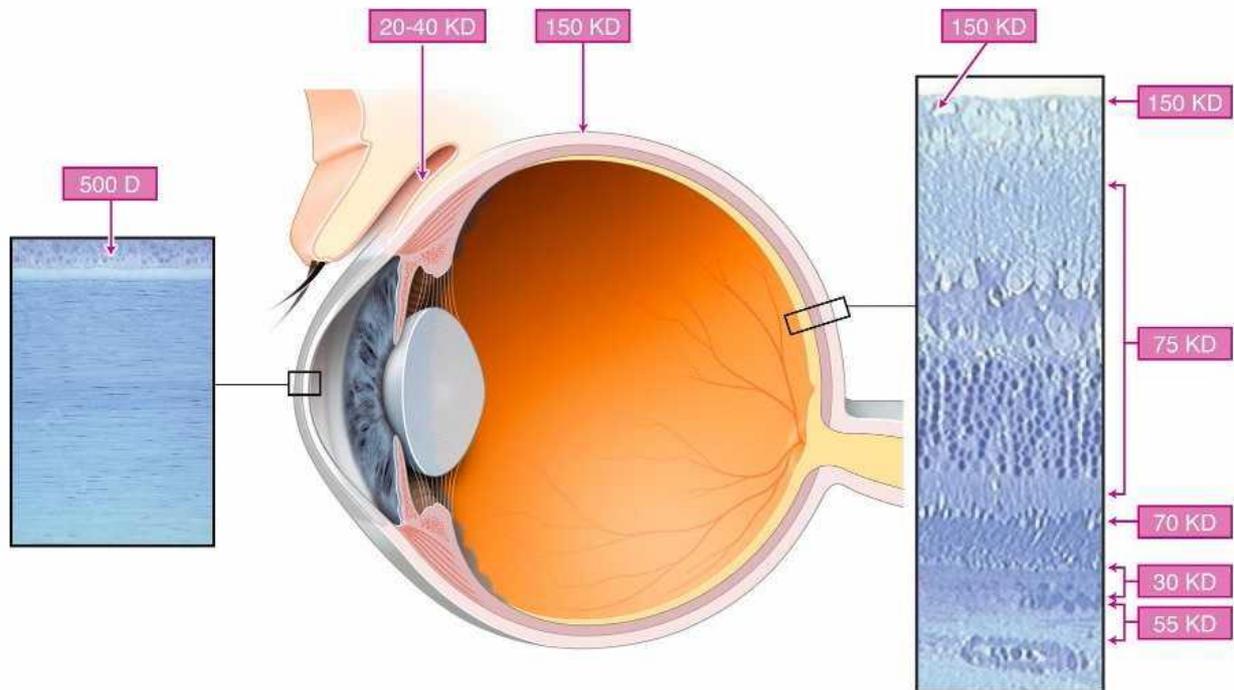


Figure 12. Schéma des limites de poids moléculaires freinant l'absorption par les différents tissus du globe. D'après Behar-Cohen F et Dirani A, Principes thérapeutiques : galénique. Dans Pisella P-J, Baudouin C, Hoang-Xuan T, Surface Oculaire, Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie 2015. Paris : Elsevier Masson, 2015. p. 509-520

La *distribution* s'opère selon trois voies, par ordre d'importance:

- Au travers de la paroi oculaire
- Au travers de la barrière hémato-oculaire en cas d'administration systémique, peu importante à l'état physiologique (rôle des zonula occludans et des capillaires fenêtrés des épithéliums rétinien, ciliaire et irien)
- Via la circulation veineuse uvéale

Des phénomènes s'opposent à la fixation du PA sur ses récepteurs cibles comme le renouvellement rapide de l'humeur aqueuse et ses mouvements de convection antérogrades, la fixation protéique de faible importance, et la capture du PA par la mélanine des épithéliums pigmentés de l'iris et des procès ciliaires. Cela expliquerait que les patients mélanodermes répondent à de plus fortes concentrations en PA que les caucasiens¹³⁴. La biodisponibilité systémique dépend du degré de lipophilie, de la fixation protéique et du débit sanguin tissulaire local.

Des systèmes de *métabolisme* enzymatique (hydrolyse, hydroxylation, oxydation, conjugaison) sont retrouvés dans chaque structure du bulbe. Par exemple, le latanoprost est une prodrogue lipophile qui devient active avec hydrolyse dans la cornée. Le métabolisme hépatique est particulièrement important pour les collyres lipophiles et l'excrétion est principalement urinaire.

Cependant, plus de 85% d'une dose administrée s'évacue par les voies lacrymales, au contact du réseau vasculaire péri-sacculaire (Figure 13). Ils contournent alors le premier passage hépatique pour atteindre directement le cœur droit. Le sang contenant le PA est redistribué à l'ensemble de l'organisme, à l'origine d'effets secondaires systémiques et d'une baisse pressionnelle sur l'œil controlatéral¹³⁵. Ce drainage peut être réduit mécaniquement en penchant la tête vers l'arrière ou par obstruction digitale des points lacrymaux¹³⁶. Son effet sur la biodisponibilité des collyres est encore sujet à controverse, comme le souligne une récente revue de la littérature publiée en 2017¹³⁷⁻¹³⁹.

Mentionnons enfin en pédiatrie la voie cérébrale : la barrière hémato encéphalique est plus perméable chez l'enfant ce qui encourage le passage de substances lipophiles comme la brimonidine (risque d'apnées et de coma)¹⁴⁰.

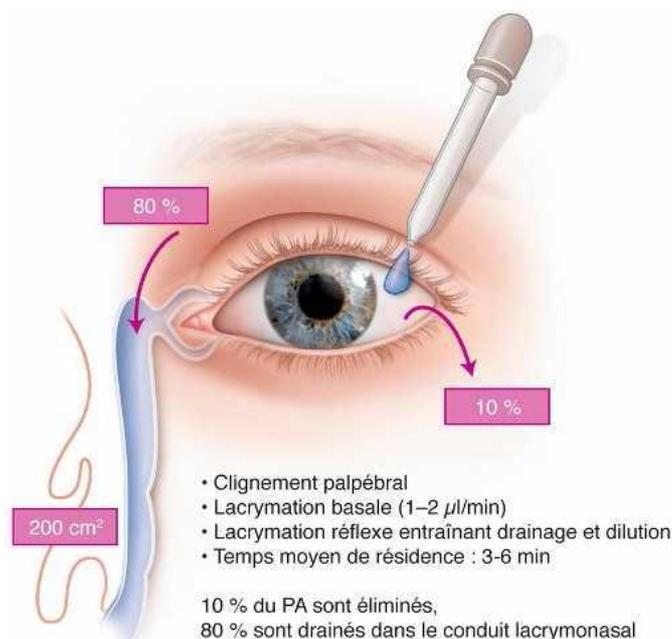


Figure 13. Schéma de la distribution d'une goutte de collyre. D'après Behar-Cohen F et Dirani A, Principes thérapeutiques : galénique. Dans Pisella P-J, Baudouin C, Hoang-Xuan T, Surface Oculaire, Rapport de la Société Française d'Ophthalmologie 2015. Paris : Elsevier Masson, 2015. p. 509-520.

iii. Conséquences sur l'instillation

De ces principes physiologiques découlent les constatations cliniques suivantes :

- Moins de 5% du volume d'une goutte reste au niveau de l'œil, d'où une biodisponibilité comprise entre 1 et 10 %^{128,141}.

- L'excès du volume évacué sur la joue est à l'origine de certains effets secondaires comme de l'hyper pigmentation cutanée induite par les prostaglandines.
- De faibles biodisponibilités conjuguées à une évacuation systémique importante obligent à des concentrations élevées en principe actif avec un risque important d'effets secondaires généraux. A titre d'exemple, 2 gouttes de timolol 0.5% correspondent à une concentration plasmatique de 5 ng/ml, utilisée en cardiologie.
- Les instillations rapprochées, accélèrent le *wash-out* lacrymal. Ainsi, une goutte délivrée 30 secondes après une autre chasse 45% du volume de la première¹²⁸.
- Le clignement, en activant la pompe du muscle de Duverney-Horner, accélère aussi l'évacuation des larmes. L'occlusion palpébrale assure donc un temps de contact minimal de la goutte à la surface du globe.

Les formulations thérapeutiques disponibles actuellement dans le traitement du GPAO sont les formes aqueuses et les gels.

Connaître les grands principes de la pharmacocinétique d'un collyre permet de comprendre les critères d'une instillation correcte et leur influence sur l'efficacité du principe actif :

- *Quantité* : une goutte unique, de volume compris entre 5 et 15 μ l
- *Site* : cul-de-sac conjonctival inférieur
- *Optimiser la durée de contact* : espacer de 5 minutes l'instillation de 2 gouttes et garder l'œil fermé 1 minute
- *Limiter les effets secondaires systémiques* : comprimer le canthus interne de l'œil pendant 1 minute
- *Limiter les complications locales* : absence de contact avec les tissus oculaires et péri-oculaires¹⁴²

i) Choix du traitement de première intention

Le traitement initial débute classiquement par une monothérapie. Les trois classes thérapeutiques recommandées en première intention sont les bêtabloquants, les analogues des prostaglandines, et pour des raisons historiques la pilocarpine³.

Les critères de choix tiennent compte de¹⁴³:

- L'efficacité (baisse pressionnelle attendue et PIO cible souhaitée)
- La tolérance locale et générale, et le respect des contre-indications
- L'échappement thérapeutique possible
- La facilité d'emploi
- L'observance
- Le coût, les effets de mode et de marketing...

En cas d'exigence pressionnelle forte, il est possible de débiter d'emblée par une bithérapie. Une trabéculoplastie peut être proposée en première intention chez le glaucomateux peu compliant ou afin d'épargner les tissus de la surface oculaire^{144,145}. De même, il reste légitime d'opérer après une brève période de traitement médical les patients jeunes, avec un glaucome évolué, des facteurs de risque de progression et des objectifs pressionnels bas^{7,146}.

3. S'affranchir des conservateurs

a) Définition et classification

i. Définition

Le rôle d'un conservateur est d'empêcher ou retarder la contamination microbienne (bactérienne et fongique) d'une solution stérile après ouverture d'un flacon à usages multiples, pouvant être à l'origine d'infections du globe et de dégradation de la préparation. Ces pathogènes proviennent de l'air lorsque le contenant n'a pas été conçu pour empêcher son entrée, de la flore commensale cutané-conjonctivale du malade, ou de la transmission croisée entre patients dans les structures de soins. Les traitements topiques ophtalmologiques sont particulièrement vulnérables par leur haute teneur en eau, qui favorise la prolifération de micro-organismes.

En termes réglementaires, les conservateurs sont soumis au *Preservative Effectiveness Test (PET)*. Ce test consiste en la contamination volontaire d'une préparation dans son conditionnement définitif par un inoculum standardisé de micro-organismes, bactéries (*P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus*) ou champignons (*C. albicans*, *A. niger*), auxquels peuvent être ajoutées d'autres espèces en fonction du contexte. Rosenthal et Coll. ont défini des critères stricts d'absence de croissance ou de régression logarithmique de l'inoculum en fonction du temps (Tableau 3)¹⁴⁷. Les conservateurs n'ont qu'un pouvoir suspensif : des taux de contamination de 28 à 70% ont été rapportés dans des flacons contenant du BAK¹⁴⁸⁻¹⁵¹, principalement dus aux staphylocoques *epidermidis* et *aureus*¹⁴⁸.

		Réduction logarithmique					
		6h	24h	2j	7j	14j	28j
Bactéries	A	2	3				NR
	B		1		3		NI
Champignons	A				2		NI
	B					1	NI

A = critères recommandés en 1^{ère} intention ; B = critères recommandés en 2^{ème} intention ; NR = non retrouvé ; NI = pas d'augmentation

Tableau 3. Réduction logarithmique du nombre de micro-organismes viables par un conservateur, exigée pour les préparations ophtalmiques. D'après Vaede et al, Preservatives in eye drops: toward awareness of their toxicity, J Fr Ophtalmol, 2010, 33(7), 520-254.

En termes cliniques, le conservateur parfait remplirait des exigences d'efficacité avec un spectre d'action large, de bonne tolérance pour les tissus oculaires et de compatibilité avec les PA du médicament. Cette balance reste un défi pharmacologique, et si l'introduction des conservateurs dans les années 70 a été une révolution, leur retrait l'est tout autant aujourd'hui.

ii. Classification⁹

- Les *amoniums quaternaires* forment la famille de conservateurs la plus utilisée, chlorure de benzakonium (BAK) 0.004 à 0.02% en tête. Les autres molécules (bromure de benzododécinium, bromure de cétrimonium, chlorure de cétylpyridinium) diffèrent par la longueur de leur chaîne alkyle reliée à l'atome d'azote central.

Le polyquaternium 0.001% (Polyquad[®]) se classe à part en raison d'une action antiseptique mais non détergente, permettant un profil de tolérance bien meilleur.

Effets	Modes d'action
Antiseptique et détergent	Solubilisation et polymérisation d'enzymes des chaînes respiratoires et de glycolyse
Faiblement fongicide (levures et filamenteux)	Arrêt de la synthèse protéique par action sur les ribosomes
Bactéricide Gram + en pH alcalin et à 37°	
Bactéricide Gram – avec EDTA	Destructions membranaires
Inactif sur mycobactéries	

EDTA : Ethylène Diamine Tétra-Acétique

Tableau 4. Principaux effets et mécanismes d'action du chlorure de benzalkonium

- *Les complexes oxychlorés* (Purite®) sont une alternative récente au BAK. Ils ciblent le glutathion et diminuent la résistance des germes au stress oxydant. Leur faible poids moléculaire permet une pénétration intra cellulaire facile, jusqu'aux chaînes d'acide désoxyribonucléique (ADN).
- *Le perborate de sodium* (GenAqua®) inhibe la synthèse protéique bactérienne, par oxydation des membranes et des enzymes associés.
- *Le système Sofzia®* est composé d'acide borique, de propylène glycol, de sorbitol et de chlorure de zinc. Il n'est pas autorisé en France en raison d'une efficacité moindre par rapport au BAK.
- *Les dérivés organomercuriels* (0.001 à 0.004%) réunissent le phénylmercure, le mercurobotol et le mercurothiolate sodique. Ils agissent par précipitation des protéines bactériennes.
- *Les amidines* (0.005 à 0.01%) sont surtout connues par l'intermédiaire de la chlorhexidine. Elles ont une activité antimicrobienne et fongistatique en détruisant la couche semi-perméable des membranes cytoplasmiques, puis en inhibant le transport cationique et l'hydrolyse d'ATP membranaire.
- *Les alcools* (0.2 à 0.5%) utilisés comme conservateurs en ophtalmologie sont le chlorobutanol et le phényléthanol. De leur capacité à traverser la couche lipidique des membranes découle une action bactériostatique large et fongicide sur le *Candida albicans*.

Les trois dernières familles ne sont pas utilisées avec les anti-glaucomeux. La pharmacopée européenne oblige l'inscription de tout conservateur sur l'étiquette des médicaments et la durée de conservation après ouverture de flacons est habituellement limitée à 4 semaines.

La nature des conservateurs utilisés avec les anti-glaucomeux est résumée en annexe 1.

b) Toxicité des conservateurs : des modifications moléculaires aux conséquences cliniques

i. Définitions

La toxicité des conservateurs est une maladie chronique et globale du globe. Ses signes fonctionnels et cliniques au niveau de la surface oculaire ne sont pas spécifiques et peuvent être confondus ou associés avec des signes d'imprégnation ou de complications du PA. S'efforcer d'identifier les mécanismes en cause est pourtant essentiel à leur prise en charge¹⁵².

L'allergie peut être définie comme un état hypersensible du système immunitaire, acquis par exposition à un allergène particulier. Il peut être médié par des anticorps (réponse en phase immédiate) et / ou des cellules (réponse en phase tardive).

La toxicité est la mesure dans laquelle une substance peut endommager les tissus. Elle dépend de la dose, de la voie d'administration et du temps d'exposition. Elle est soumise à de fortes variabilités inter individuelles. Un signe suggestif est l'apparition d'une réaction tissulaire principalement dans le tiers inférieur de l'œil, où stagne le médicament.

La sensibilité à un médicament est l'état de réaction aux doses pharmacologiques normales mais avec les symptômes du surdosage.

L'intolérance à une substance est l'incapacité ou la difficulté de continuer à prendre un médicament en raison d'un effet secondaire indésirable qui n'est pas immun.

La toxicité est probablement la principale réaction tissulaire néfaste induite par les conservateurs. Sous-estimés par la rare positivité des tests cutanés (4-11%), les mécanismes immuno-allergiques se sont plus récemment imposés comme un facteur pathogénique clé¹⁵³.

ii. Conséquences sur la surface oculaire.

Le film lacrymal, première barrière entre l'œil et le milieu extérieur, est composé de 3 couches : une couche mucineuse au contact de la surface oculaire, une couche aqueuse et une couche lipidique, la plus superficielle. Cette couche lipidique assure la stabilité et l'étalement des larmes en limitant leur évaporation et réduit ainsi les aberrations optiques en créant une surface cornéenne homogène. L'effet détergent direct du BAK sur cette couche est à l'origine de l'hyperosmolarité et de l'instabilité accrue du film lacrymal entretenues par l'apoptose et la métaplasie des cellules à mucus

conjonctivales¹⁵⁴. Les expériences in vitro rapportent pour une concentration de BAK à 0.007%, la lyse de 50% des cellules de l'épithélium conjonctival en moins de 2 minutes⁹.

Le BAK agit sur la surface par un triple mécanisme pro-inflammatoire, pro-oxydatif, pro-apoptotique. Les analyses moléculaires attestent de la surexpression des marqueurs de l'inflammation après exposition au BAK (IL 8, Ki67, CD 45, ICAM-1). La voie de l'inflammation est intimement liée aux cascades immunitaires. Sur le plan cellulaire, les études in vivo mettent en évidence la prolifération et l'adhésion des cellules inflammatoires, une infiltration de macrophages de cellules de Langerhans et de lymphocytes Th1 et Th2.

Le rôle du BAK dans la mort cellulaire est démontré in vitro en microscopie confocale par un gradient de marqueurs de l'apoptose (caspase 3 et cellules Tunel+ notamment) des couches les plus profondes aux plus superficielles, c'est-à-dire celles les plus exposées au BAK. Par exemple, la réduction de l'ARNm de l'occludine prouve l'altération des *tight junctions* de l'épithélium cornéen.

Les conservateurs sont responsables d'une diminution de la sensibilité cornéenne, proportionnelle au nombre de gouttes quotidiennes et à la durée d'utilisation des conservateurs¹⁵⁵. Ces mesures cliniques mesurées à l'esthésiomètre de Cochet-Bonnet sont confortées par les données plus récentes de la microscopie confocale. Il existe en effet chez ces patients une altération qualitative et quantitative des plexus nerveux cornéens sous basaux (Figure 14)¹⁵⁶. L'inflammation de la surface oculaire entraînerait une apoptose des cellules stromales et une activation des kératocytes ; la production secondaire de facteurs de croissance neurogènes serait à l'origine d'une réduction de la densité nerveuse et de dilatations focales des nerfs cornéens.

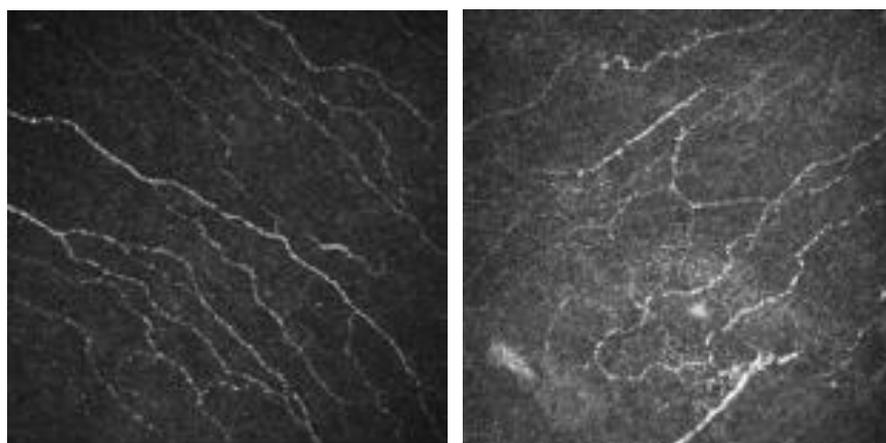


Figure 14. Impact de l'exposition au BAK sur le plexus nerveux cornéen sous basal en microscopie confocale. On constate une diminution de densité nerveuse associée à une augmentation de tortuosité des nerfs cornéens. Image de gauche : groupe contrôle non traité ; image de droite : groupe traité par AF BB/PG (durée moyenne de 28 mois). D'après Martone et al., An vivo confocal microscopy analysis of effects of topical antiglaucoma therapy with preservative on corneal innervation and morphology, American Journal of Ophthalmology, 2009.

Les traductions cliniques sont fréquentes et aspécifiques. Des signes fonctionnels sont retrouvés chez 40 à 60% des glaucomateux traités par collyres, avec une prévalence significativement plus importante chez les patients soumis aux conservateurs^{157,158}. Ceux les plus souvent rapportés sont : les douleurs à l'instillation, la sensation de corps étranger ou d'œil sec, le prurit oculaire et palpébral, les brûlures et le larmoiement¹⁵⁹. Ces plaintes déclarées par les patients ne doivent pas faire oublier que nombre d'entre eux présenteraient une symptomatologie peu bruyante liée à l'hypoesthésie cornéenne, ou une atteinte infra clinique, à type de fibrose sous conjonctivale¹⁶⁰.

A l'examen clinique, prédominent la diminution du *Break Up Time* (BUT) test, l'hyperhémie conjonctivale, la kératite ponctuée superficielle, la blépharite antérieure, et la conjonctivite folliculaire¹⁶¹ (Figure 15). De même, ces signes sont plus fréquemment constatés chez le glaucomateux par rapport à la population générale. Des effets apparaissent aussi retardés et à long terme ; dans les cas extrêmes est constatée une rétraction conjonctivale jusqu'au stade de pseudo-pemphigoïde¹⁶⁰ (Figure 15). Les traitements topiques anti-glaucomateux en seraient la première cause, devant la rosacée et la kératoconjonctivite atopique¹⁶². Tout examen du patient glaucomateux doit donc débuter par l'évaluation des annexes et de la surface oculaire, avant et après instillation de fluorescéine.

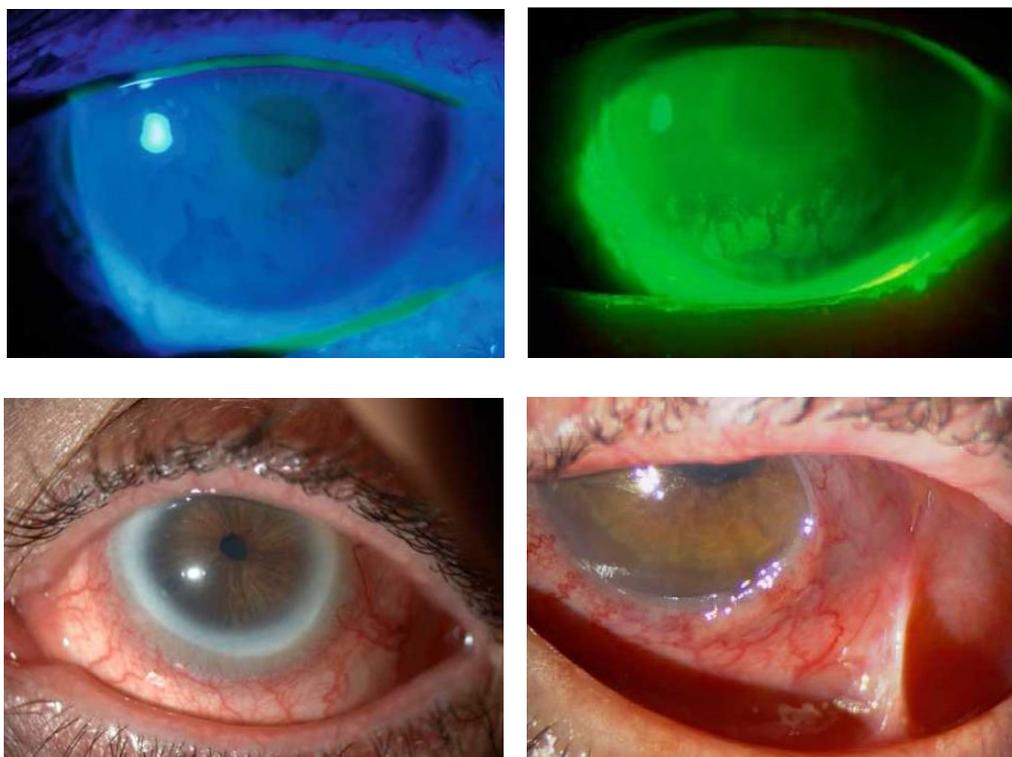


Figure 15. Conséquences cliniques de l'exposition aux conservateurs. De gauche à droite et de bas en haut : BUT-test abaissé, kératite toxique, hyperhémie conjonctivale et pseudo pemphigoïde. D'après Baudouin C, Brasnu-de-Cenival E. Dans : Surface oculaire et glaucome, Surface Oculaire, Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie 2015. Pisella P-J, Baudouin C, Hoang-Xuan T. Paris : E. Elsevier Masson, 2015. p. 435-441.

iii. Conséquences sur le segment antérieur

Des études in-vitro ont amené la preuve d'une trabéculite toxique au BAK, par apoptose (surexpression de la fractalkine, inhibition des gènes Bcl-2 et SDF-1) et par ralentissement de la croissance endothéliale trabéculaire¹⁶³ (Figure16). Des constatations similaires in vivo chez le lapin et le rat, suivies d'une élévation pressionnelle significative, sont venues appuyer le rôle pro-oxydant et pro-inflammatoire des ammoniums quaternaires¹⁶⁴.

Si l'effet cataractogène est reconnu pour la pilocarpine, les anti-cholinestérases et depuis l'OHTS probablement pour l'ensemble des hypotonisants, la place des conservateurs est encore incertaine²⁴ : s'agit-il d'une toxicité directe du BAK ou de l'altération du métabolisme du cristallin par diminution du flux d'humeur aqueuse ?

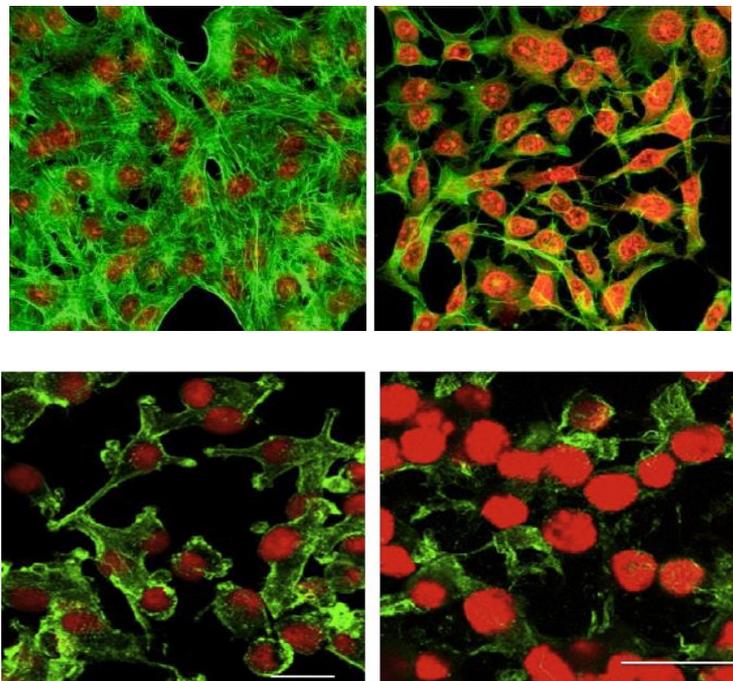


Figure 16. Effets du chlorure de benzalkonium 0.02% sur des cultures cellulaires immunomarquées de l'épithélium conjonctival (en haut) et du trabéculum (en bas). Les cellules normales sont présentées à gauche ; les photographies de droite sont prises après 15 minutes d'exposition au BAK : on constate une rétraction cellulaire et une désorganisation du cytosquelette franches (actine en vert ; noyaux en rouge). D'après Hamard P, In vitro effects of preserved and unpreserved antiglaucoma drugs on apoptotic marker expression by human trabecular cells. Graefes Arch. Clin .Exp. Ophthalmol. 241,1037-1043 et d'après Baudouin C, Dans : Conservateurs et œil sec, Surface Oculaire, Rapport de la Société Française d'Ophthalmologie 2015. Pisella P-J, Baudouin C, Hoang-Xuan T. Paris : E. Elsevier Masson, 2015. p.188-191.

iv. Conséquences sur les barrières hémato-oculaires

A l'instar de l'épinéphrine puis des prostaglandines, le rôle des conservateurs sur les barrières hémato-oculaires est controversé¹⁶⁵. Miyake a décrit en 2003 les maculopathies au conservateur chez des patients pseudophakes exposés au BAK¹⁶⁶. Lors de travaux expérimentaux, il a montré des altérations morphologiques et sécrétoires (PG E2, interleukines 2 et 6) des cellules épithéliales du cristallin soumises au BAK. La physiopathogénie sur la BHR est incomplètement élucidée. Il s'agirait plutôt d'une conséquence indirecte de la rupture de la BHA et de la libération de médiateurs pro-inflammatoires, sur un terrain déjà à risque d'œdème maculaire cystoïde. Ces syndromes « Irvine-Gass-like » sont essentiellement angiographiques et sans incidence clinique véritable¹⁶⁷.

c) Impacts particuliers sur le glaucome et le patient glaucomateux

L'impact sur la qualité de vie et l'observance n'est pas abordé dans cette partie.

i. Susceptibilité accrue du glaucomateux

La vulnérabilité aux conservateurs peut être :

- Extrinsèque, liée à l'exposition aux médicaments.

Il existe d'abord un effet cumulatif dans le temps, proportionnel à la durée d'exposition, c'est-à-dire souvent à vie dans le cadre du GPAO. Si la demi-vie sanguine du BAK est de 2h environ, le compartiment cornéo-conjonctival agit comme un réservoir et continue à relarguer le conservateur jusqu'à 20h après instillation¹⁶⁸.

Il s'ajoute un effet cumulatif lié au nombre de gouttes instillées. Selon l'OHTS, 40% des patients hypertones bénéficient d'une bithérapie à 5 ans et 9% de plus de trois traitements⁷⁷. On comprend ainsi aisément pourquoi le patient glaucomateux est une cible privilégiée. On constate dans ce sens :

- Au niveau moléculaire, l'osmolarité lacrymale, normale que chez 40% des patients, augmente avec le nombre d'instillations¹⁵⁴.
- Au niveau histologique, les marqueurs de l'inflammation sur empreintes conjonctivales sont plus nombreux chez des patients traités par bithérapie par rapport à ceux traités par BB seuls¹⁶⁹.
- Au niveau fonctionnel, les symptômes se majorent avec le nombre de collyres et la durée d'évolution du glaucome. Dans une étude prospective menée par Fechtner et Coll. sur 630

patients, le score *Ocular Surface Disease Index* (OSDI) moyen sous monothérapie était de 12.9 contre 19.4 ($p < 0.0001$) pour 3 collyres¹⁵⁸. L'étude rétrospective du registre allemand « Glaucome et œil sec », collectant les données de 20 506 patients de 900 centres, retrouvait cette même corrélation entre sévérité du syndrome sec, ancienneté du traitement, et fréquence d'administration supérieure à 3 gouttes par jour¹⁰⁷.

- Au niveau clinique, l'altération des tests aux colorants vitaux corrélée à l'exposition totale au BAK : chaque goutte supplémentaire de conservateur double le risque de positivité au vert de lissamine et réduit le BUT-test¹⁰.
 - o *Intrinsèque*, liée à la variabilité individuelle de certaines surfaces oculaires, déjà fragilisées par d'autres agressions¹⁷⁰ (Figure 17).

Ces situations entretiennent une inflammation chronique, diminuent le turn-over lacrymal, augmentent la concentration en BAK dans les larmes et favorisent finalement la pénétration intra cornéenne du conservateur par les défauts épithéliaux (Figure 17).

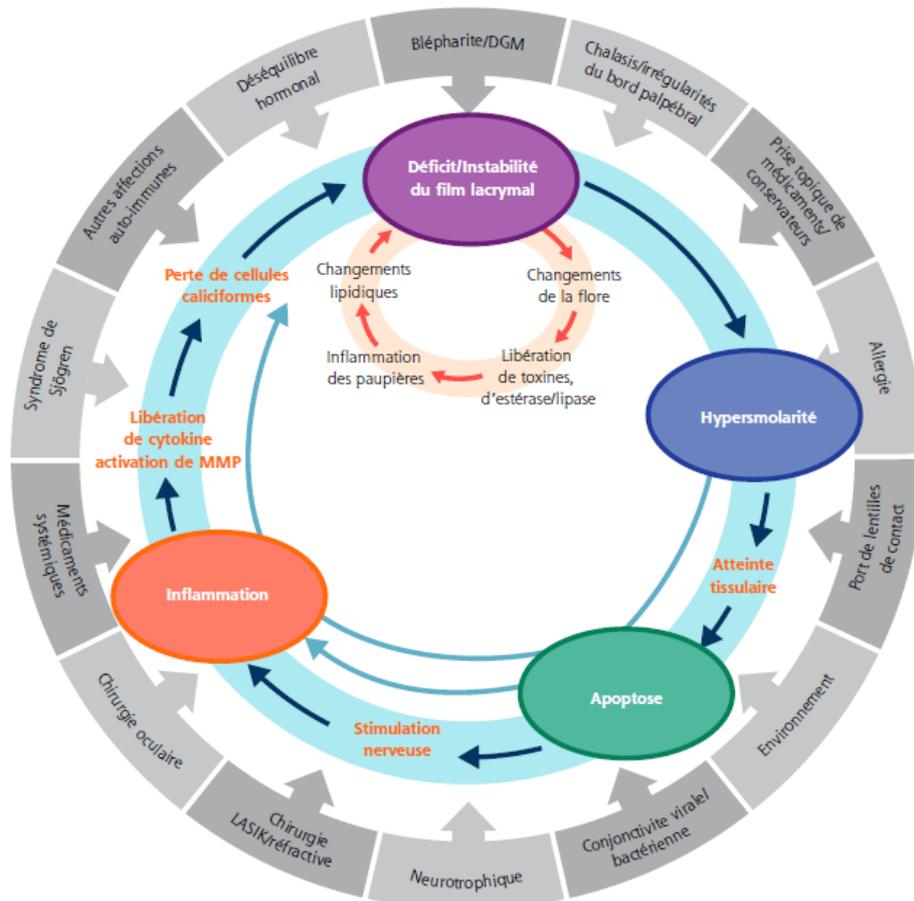


Figure 17. Schéma physiopathologique du cercle vicieux de la sécheresse oculaire. D'après Baudouin C, Un nouveau schéma pour mieux comprendre les maladies de la surface oculaire. J Fr Ophtalmol 2007 ; 30 : 239-46.

Le nombre de collyres, l'utilisation prolongée de collyres conservés et la durée d'exposition au BAK sont des facteurs prédictifs significatifs de l'atteinte de la surface oculaire.

ii. Impact sur les méthodes diagnostiques du glaucome

Syndrome sec et larmoiement réactionnel altèrent les examens périmétriques, au mieux en les rendant ininterprétables, au pire en étant confondus avec une progression du glaucome : perturbations de l'*eye-tracking* (augmentation des clignements et mouvements oculaires), apparition d'un déficit diffus, diminution de la sensibilité aux contrastes en périmétrie FDT...

iii. Impact sur les chirurgies filtrantes

Trabéculotomies et sclérectomies reposent toutes deux sur la dérivation sous conjonctivale de l'HA au travers d'un volet scléral. La fibrose de la bulle de filtration (BF) est la première cause d'échec des chirurgies filtrantes. Chaque goutte additionnelle de BAK augmente de 21% le risque d'échec chirurgical¹⁷¹ (Figure 18). A l'instar des paquets-années et du risque de cancer broncho-pulmonaire, a été développé un nombre d'années-BAK corrélé à l'échec des chirurgies filtrantes¹⁷²:
Total années-BAK = [années de monothérapie] + 2[années de bithérapie] + [nombre de gouttes quotidiennes] x [années de multithérapie]

On conseille ainsi 4 semaines avant la chirurgie de ne maintenir que les collyres hypotonisants non conservés avec l'aide éventuelle d'acétazolamide per os. Un traitement anti-inflammatoire débuté 4 semaines avant l'intervention imprégnera de façon optimale la conjonctive. On veillera à choisir des formulations non conservées (ex : AINS indométhacine) et à moindre risque d'HTIO cortisonée (ex : AIS fluorométholone)¹⁷³.

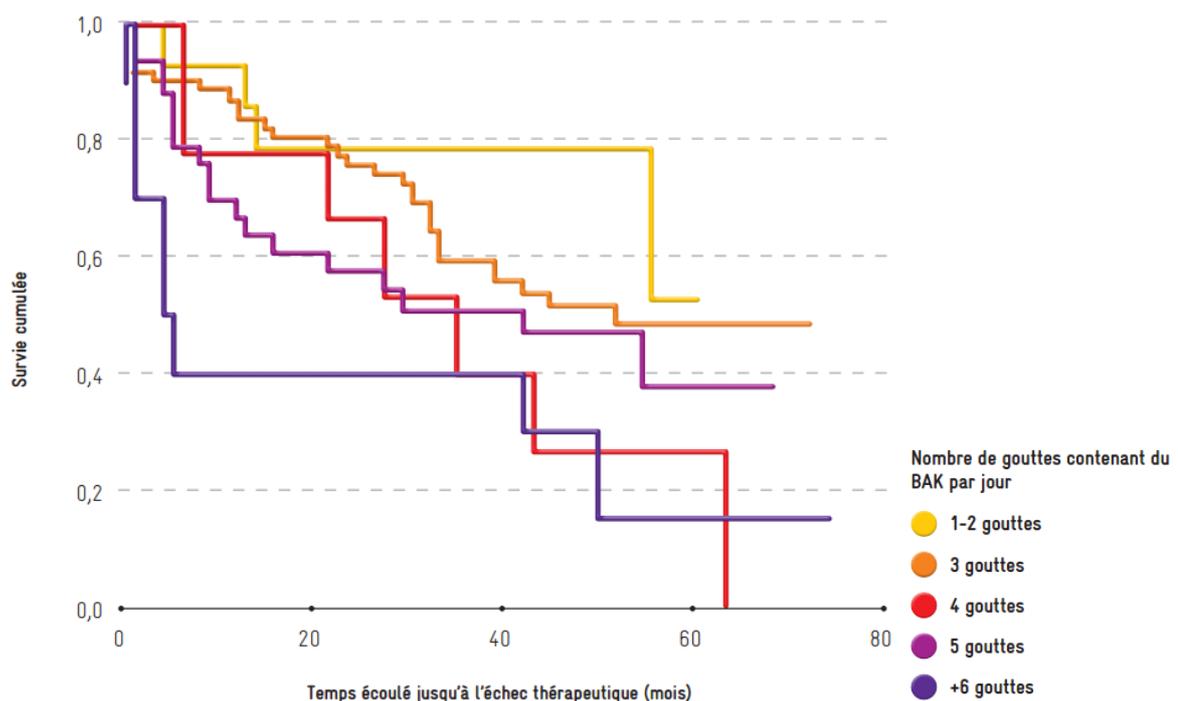


Figure 18. Analyse de survie Kaplan-Meier de 128 trabéculotomies en fonction de l'exposition au BAK. La durée de survie sans échec chirurgical est significativement plus courte chez les patients qui avaient reçu des doses quotidiennes de BAK plus importantes (p=0.008). D'après Boimer C et al. Preservative exposure and surgical outcomes in glaucoma patients : the PESO study. J Glaucoma 2013 ;22(9) :730-5

iv. Impact sur la progression du glaucome

Le rôle du BAK sur l'aggravation de la maladie est suggéré indirectement par l'échec chirurgical ou l'inobservance. Il semble exister aussi une toxicité directe sur le trabéculum, entraînant une résistance accrue à l'écoulement de l'HA et l'augmentation de la PIO (Figure 16).

La toxicité du BAK ne peut être un prix à payer pour réduire la PIO. Quels sont les moyens de s'affranchir des conservateurs ?

d) Alternatives thérapeutiques aux conservateurs

i. Stratégie d'addition

Il s'agit du traitement symptomatique de l'œil sec. Il paraît raisonnable de proposer de façon systématique des substituts lacrymaux non conservés. Pourtant, dans une étude rétrospective internationale, Lemij et Coll. ont retrouvé un conservateur dans 55% des larmes artificielles utilisés par les participants¹⁷⁴.

Observance et qualité de vie suffisantes sont des variables à prendre en considération dans cette stratégie. En effet, on impose une instillation supplémentaire, à raison de 4 à 6 fois par jour, à des malades souvent peu compliants. L'inconvénient majeur est de ne pas agir sur la cause, ce à quoi s'attache la stratégie de soustraction.

ii. Stratégie de soustraction

Ce concept cible l'éviction des conservateurs par :

- L'utilisation de collyres avec des concentrations en BAK plus faibles.

Les concentrations en BAK dans la pharmacopée internationale varieraient d'un facteur 4 selon les principes actifs et les laboratoires. En ne soustrayant pas à l'effet cumulatif dans le temps, il va de soi que cette stratégie est la moins acceptable des alternatives thérapeutiques.

- L'utilisation de conservateurs moins toxiques.

De la longue liste des conservateurs médicaux, seuls sont encore associés au traitement du glaucome : le chlorure de benzalkonium, le polyquaternium-1, le complexe oxychloré stabilisé et en Europe la solution ionique tampon Sofzia®. L'inflammation cornéo-conjonctivale serait moindre,

mais leurs propriétés anti-microbiennes également¹⁷⁵. Ces nouveaux conservateurs ne sont exempts d'une toxicité propre dont les effets à long terme sont encore à préciser. En utilisant l'occludine (composant des jonctions serrées) comme marqueur de viabilité cellulaire, Meloni a mis en évidence une réduction de son expression quel que soit le conservateur avec des taux les plus importants sous BAK, Thiomersal® et Oxyd®¹⁷⁶.

- L'utilisation d'associations fixes.

Cette stratégie contourne directement la toxicité cumulative des conservateurs en réduisant le nombre de gouttes quotidiennes et donc la fréquence d'instillation de conservateurs. Ainsi, un patient traité par un BB (timolol matin et soir) et une PG pourra convertir ses 3 gouttes par jour en une seule. De plus, certaines combinaisons fixes existent sans conservateur.

- L'utilisation de collyres sans conservateur.

L'unidose est le conditionnement sans conservateur historique et encore le plus répandu en ophtalmologie, quelle que soit l'indication. Son développement date des années 1960, suite à une épidémie d'endophtalmies par contamination croisée de collyres à l'hôpital de Birmingham, alertant les autorités britanniques sur la nécessité de limiter l'ouverture des flacons¹⁷⁷. D'abord destinées à réduire le risque infectieux, l'avantage de ces monodoses est maintenant l'absence de conservateur. Elles sont jetées après l'instillation d'une goutte dans un œil. Elles sont composées d'un corps tubulaire, de contenance inférieure à 1mL (en moyenne 0.2 à 0.4 ml), et d'un embout conique ouvrable par torsion ou décapuchonnage. Une chambre de mesure peut être intégrée dans le cône pour permettre une vérification visuelle du volume instillé. Elles sont faites en polyéthylène à faible densité le plus souvent, parfois en polypropylène¹⁷⁸ (Figure 19).

Les principales limites seraient un défaut de maniabilité, objet de l'étude de cette thèse. Par ailleurs, le coût économique (remplissage stérile par « *blow-fill-seal* ») et écologique a conduit les laboratoires pharmaceutiques à développer d'autres flacons.

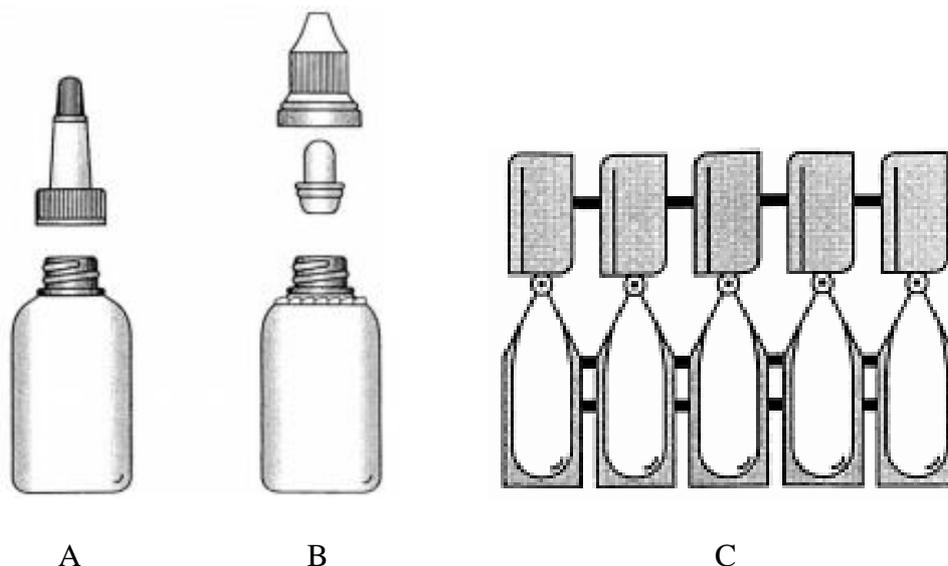


Figure 19. Exemples de dispositifs multidoses et unidoses pour solutions ophtalmiques. (A) bouteille avec embout en caoutchouc ; (B) flacon avec compte-gouttes en plastique ; unidoses (C). D'après Van Santvliet L. et Ludwig A., In Determinants of Eye Drop Size, Survey of Ophthalmology, 2004 ; 2(49) 197-213.

Les bouteilles MTD sont grossièrement composées d'un corps surmonté d'un embout pour dispenser les gouttes. Le design le plus simple est une buse avec une petite ouverture calibrée pour le passage de liquide. Pour éviter un jet lorsque la bouteille est pressée et garantir un écoulement goutte à goutte, un conduit de canalisation étroit peut être introduit dans la conception des pointes.

Le système *COMOD*[®] est un dispositif multidoses à valve, composé d'une pompe et d'une bouteille contenant un sac souple rempli de la solution. En dehors de l'utilisation, il existe un équilibre entre les pressions à l'intérieur du sac et dans l'espace entre la paroi de la bouteille et le sac. Au moment de l'instillation, la baisse de pression à l'intérieur du sac entraîne son effondrement sur lui-même et empêche l'entrée de micro-organismes. Sa durée d'ouverture est de 6 mois¹⁷⁹ (Figure 20).

Le système *ABAK*[®] de 3^{ème} génération est un flacon multidoses utilisable 2 mois après ouverture. Sa stratégie antimicrobienne repose sur la présence d'une membrane hydrophile/hydrophobe en polyester sulfone placée sous un bouchon contrôlant l'air entrant et la solution sortante¹⁸⁰ (Figure 20).

Le système *Easygrip*[®] est un dispositif à pompe muni d'un bouchon inviolable proche du *COMOD*[®] permettant une formulation sans conservateur pour 2 mois de traitement¹⁸¹ (Figure 20).

Le tube *SteriFree Technology*[®] associe une membrane hermétique antimicrobienne à une pompe calibrant 60 applications de préparation en gel. Il n'est pas disponible dans le traitement contre le glaucome.

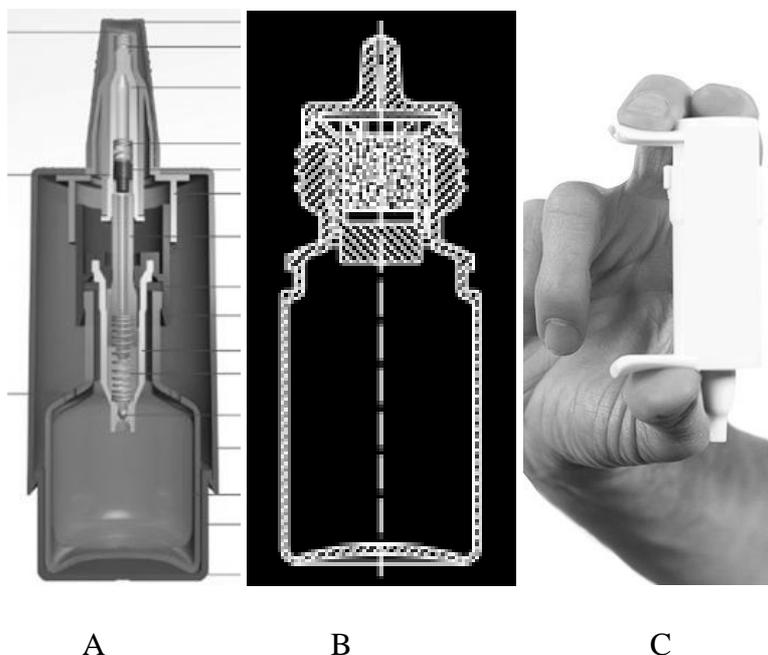


Figure 20. Exemples de dispositifs multidoses sans conservateur : systèmes COMOD® (A), ABAK® (B) et Easygrip® (C). D'après les laboratoires Usapharm et Théa.

Les seuls plastiques autorisés par la Pharmacopée européenne sont les polyéthylènes de basse ou haute densité, avec ou sans additifs, et le polypropylène. L'épaisseur de la paroi et la densité du plastique déterminent la flexibilité (la capacité de déformer), l'élasticité (la capacité de retourner à sa forme originale après la déformation) et la rigidité (la résistance à la déformation) de la bouteille¹⁸². L'opacité de la paroi permet de protéger la solution de la lumière. Les inconvénients du polyéthylène basse densité concernent sa perméabilité aux vapeurs et aux gaz, et l'absorption de molécules du contenu qui peuvent migrer à travers le matériau. Le polypropylène est plus rigide, plus résistant à la température. Il crée une barrière supérieure aux gaz et a moins tendance à absorber les ingrédients actifs. Cependant, le polypropylène présente une résistance plus faible aux agents d'oxydation.

Caractéristiques du flacon idéal

- Protection anti microbienne efficace
- Absence de conservateur, en accord avec *l'EMEA public statement on antimicrobial preservatives in ophthalmic preparations for human use (2009)*¹⁸³
- Maniabilité simple et confort d'utilisation : flexibilité, élasticité et rigidité adaptées aux capacités fonctionnelles du patient ; utilisation instinctive¹⁷⁸
- Embout permettant un volume de goutte calibré et une dépose au goutte à goutte, et adapté à la densité, à la viscosité et à la tension superficielle de chaque solution¹⁸⁴
- Faible coût

D. Comment surveiller et adapter la prise en charge

1. *Concept de pression intraoculaire cible*

La PIO cible est celle à atteindre pour ne pas observer de progression structurelle et périmétrique du glaucome. En d'autres termes, il s'agit de la PIO n'autorisant que la perte physiologique en CGR soit 0.4% par an¹⁶. Afin de tenir compte des fluctuations de PIO, de la qualité de vie et de l'observance du patient, il convient plutôt de définir un intervalle cible [*PIO idéale –PIO limite*] entourant la *PIO acceptable*.

Divers algorithmes et formules ont été développés, peu utilisés en pratique courante¹⁸⁵. On retiendra que la PIO doit être d'autant plus basse que le patient présente les facteurs de risque suivants³ :

- Liés au patient

Jeune âge / Espérance de vie élevée

Antécédents familiaux de glaucome (en cas d'HTIO)

Antécédents cardio-vasculaires ou vasospastiques, et traitements sources d'HTIO (corticothérapie)

Pachymétrie fine

- Liés à la maladie

Atteinte glaucomateuse sévère (critères morphologiques et/ou périmétriques)

PIO de présentation basse et importantes variations de PIO

Progresseurs rapides, notamment les glaucomes pigmentaires, pseudo-exfoliatifs et par fermeture de l'angle

La PIO cible est donc un concept *dynamique*, appelant à une considération à la baisse en cas d'aggravation. Le praticien s'aidera des chiffres issus des études comparatives randomisées déjà détaillées pour guider sa prise en charge (Figure 21) :

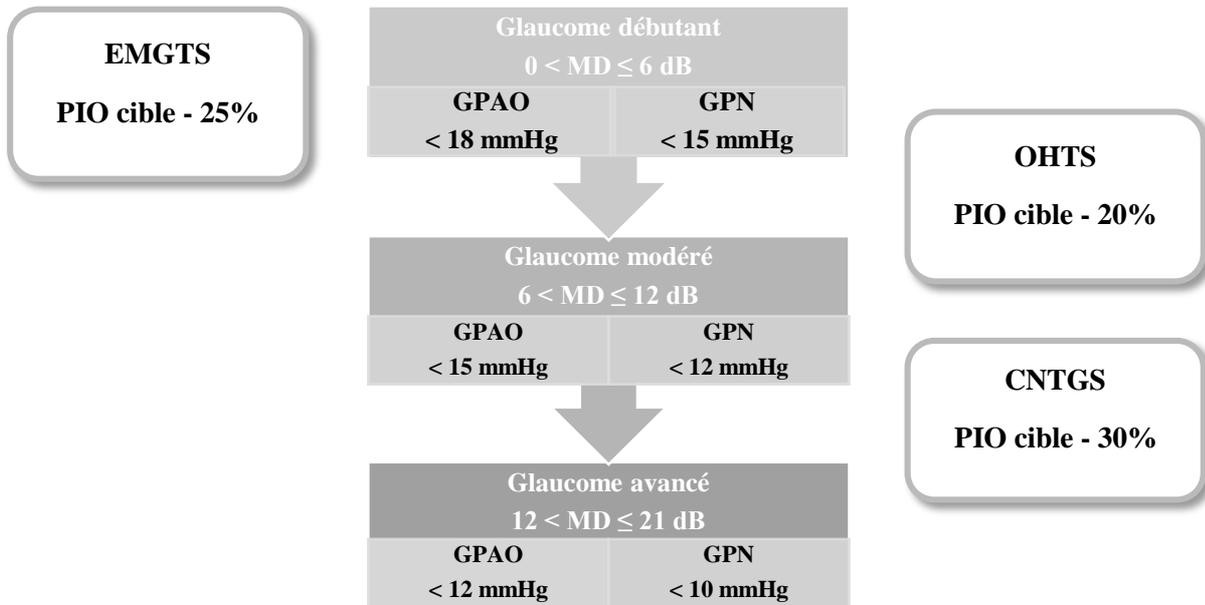


Figure 21. Propositions de PIO cibles en fonction de la sévérité du glaucome

Réduire la PIO apporte un bénéfice certain sur l'évolution de la maladie du stade d'HTIO isolée à celui de glaucome sévère, et même en cas de pression normale. Une prise en charge ambitieuse est nécessaire, car chaque mmHg perdu permet de réduire le risque de progression de 10% supplémentaires.

L'intervalle de PIO cible doit être établi dès la première consultation et réévalué en cas d'aggravation. Cette PIO sera d'autant plus basse que le patient présente des facteurs de risque de progression. L'exigence du médecin doit être pondérée par la tolérance par le patient¹⁸⁶.

2. Critères de progression

Le prérequis essentiel est de confronter des examens réalisés sur les mêmes machines et selon des modalités identiques. Tant sur la structure que sur la fonction, la progression peut être étudiée de façon globale (analyse de tendance) ou point par point (analyse d'événements), grâce à des logiciels évitant au clinicien une comparaison manuelle fastidieuse des résultats (Guided Progression Analysis GPA2). L'analyse se fait par rapport à deux examens initiaux fiables et suffisamment rapprochés dans le temps : l'évolution est retenue lorsque la probabilité statistique d'aggravation réelle dépasse la simple variation *test-retest*.

a) Critères structurels

i. Clinique

L'apparition ou l'aggravation des modifications papillaires signant le diagnostic de glaucome est suspecte d'évolution (voire paragraphe B1a). Nous insisterons sur les hémorragies papillaires, qui doivent faire redouter à elles-seules une évolution passée, en cours, ou à venir sur plusieurs années. La progression n'est pas systématique mais la présence d'une hémorragie papillaire impose une diminution supplémentaire de la PIO^{187,188}.

ii. OCT

L'analyse de progression peut se faire sur la couche des FNR ou sur le GCC. En analyse de tendance, une pente de progression faiblement négative ($< - 1\mu\text{m}/\text{an}$) de la couche des FNR ne doit pas être considérée à elle seule comme un marqueur de progression. L'analyse d'événements du Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, US) utilise un code couleur jaune pour une évolution possible et brun lorsqu'elle est confirmée. On se concentrera sur les secteurs temporaux, et inférieurs en particulier, pour rechercher une évolution précoce. Toute suspicion de progression doit être confirmée sur 3 examens. Aucune valeur seuil numérique n'est disponible à ce jour.

b) Critères fonctionnels

i. Amélioration du champ visuel

Il a longtemps été considéré que toute altération du champ visuel était définitive. Des évolutions favorables sont parfois observées aux stades débutants (amélioration de déficits diffus légers ou de scotomes relatifs) en rapport avec une amélioration de la vascularisation de CGR ischémiques mais non anoxiques. Cette notion est à distinguer du phénomène d'apprentissage (amélioration des premiers CV avec la répétition et la compréhension des examens).

ii. Aggravation du champ visuel

Le clinicien se sera assuré d'avoir éliminé les aggravations non glaucomateuses, et les variations irréductibles et inhérentes à tous les tests de seuil (voire paragraphe B2c).

Anderson et Patella ont défini trois modes d'aggravation⁶⁹ :

- *Un nouveau déficit* correspond à la présence de 3 points déficitaires sur la carte des déviations individuelles ($p < 5\%$), dont 1 à $p < 1\%$.
- *L'approfondissement* d'un déficit est un abaissement d'au moins 10 dB sur 3 points déficitaires.
- *L'extension* d'un déficit est l'apparition de deux nouveaux points abaissés de 10 dB.

Ces concepts s'apprécient en confrontant les cartes de déviations individuelles en décibels et en niveaux de gris. Ces dernières ont tendance à masquer l'aggravation de points déjà très déficitaires. Au contraire, elles accentuent les sensibilités très variables des points voisins d'un déficit pouvant passer à tort pour une aggravation.

L'élargissement du déficit est plus fréquent qu'un nouveau déficit et précède le plus souvent l'approfondissement. La survenue d'une atteinte dans l'hémichamp controlatéral est inquiétante car elle signe une destruction à distance de la première agression. Une aggravation brutale et profonde du CV doit faire rechercher des poussées d'HTIO ou une occlusion de la veine centrale de la rétine.

Sur le périmètre Humphrey, l'analyse de tendance est fondée sur la pente de la MD (droite de régression linéaire), exprimant une perte moyenne de sensibilité en dB par an au seuil de significativité de 5%.

La pente de VFI s'exprime en % de CV perdu par an (Figure 22). Outre son caractère didactique auprès du patient, elle permet de prédire l'atteinte future selon une progression identique. Parce qu'elle nécessite au moins 5 examens sur 3 ans, cette analyse n'est pas adaptée aux progresseurs rapides qui bénéficieront plutôt de l'analyse d'événements.

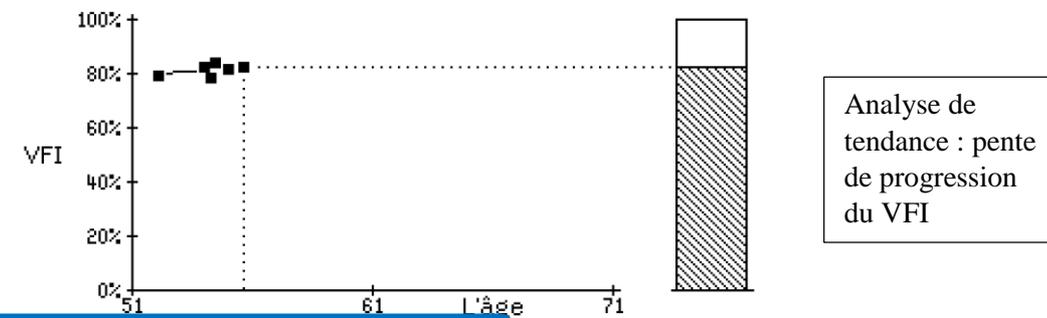
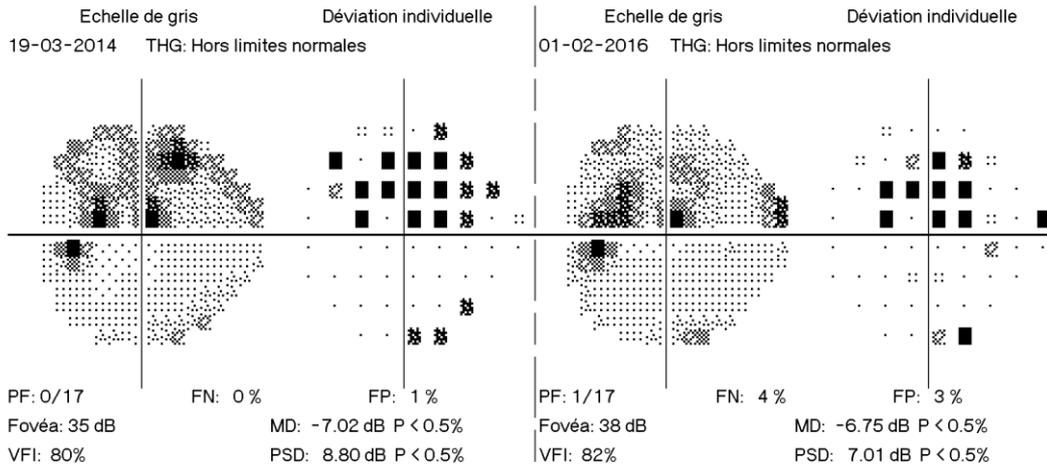
Dans ce cas, une progression sur un point affirmée pour la première fois est marquée par un triangle blanc. Elle sera symbolisée par un triangle bicolore si elle est retrouvée sur un 2^{ème} examen et par un triangle noir sur un troisième (Figure 22).

A titre indicatif, voici présentés quelques repères chiffrés. Selon l'EMGT, les taux moyens de progression des GPN, GPAO et GPEC sont respectivement -0.36 dB/an, -1.31 dB/an et -3.13 dB/an. L'évolution d'une HTIO isolée sera considérée stable pour une progression du MD de -0.03 dB/an et à risque de conversion pour une valeur de -0.28 dB/an. L'évolution d'une HTIO isolée sera considérée stable pour une progression du MD de -0.12 dB/an et évolutive pour une valeur de -0.8 dB/an¹⁸⁹.

Nom: DDN: 20-02-1962
 ID: 1566011

Ligne de base: SITA-Standard

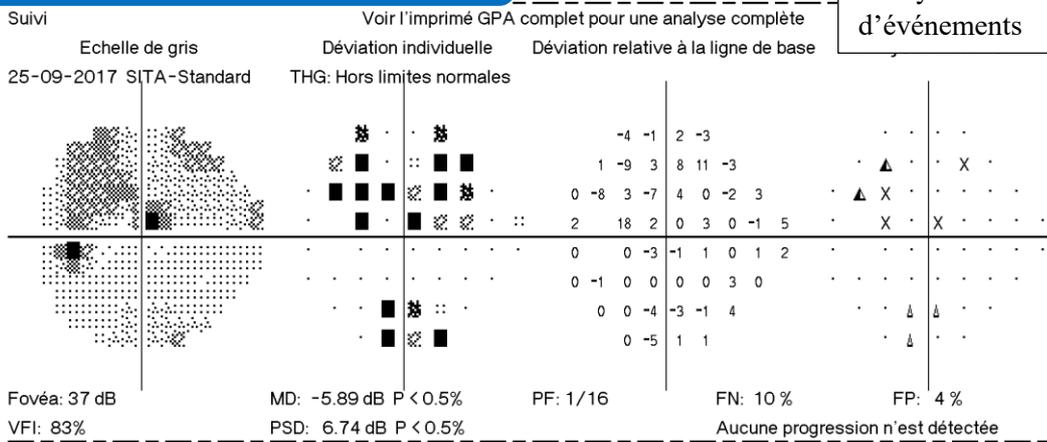
Test de seuil central 24-2



Taux de progression: $+0.8 \pm 2.1$ %/année (95% confiance)
 Pente non significative

Analyse de tendance : pente de progression du VFI

Analyse d'événements



Examens de suivi précédents :

29-07-2016	27-02-2017
:: < 5%	Δ P < 5% Détérioration
⊘ < 2%	▲ P < 5% (2 consécutifs)
⊘ < 1%	▲ P < 5% (3+ consécutifs)
■ < 0.5%	X Hors limites

Remarques :

CHNO des QUINZE-VINGTS
 CENTRE DU GLAUCOME
 28 RUE DE CHARENTON
 75012 PARIS
 TEL 01 40 02 16 18
 © 2010 Carl Zeiss Meditec
 HFA II 745-30002-5.1.1

Figure 22. Analyse de progression Humphrey, relevé GPA2 (Humphrey Visual Field Analyser, Zeiss-Humphrey Systems, Dublin, CA). Stabilité du CV en analyse de tendance et d'événements. Service 2, Centre du Glaucome, Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris.

c) Adaptation thérapeutique

Dans leur papier *56 000 ways to treat glaucoma*, Realini et Fechtner distinguent les patients «qui iront bien, peu importe ce que nous faisons, ceux qui iront mal, quoi que nous faisons, et ceux dont les résultats à long terme dépendent de nos choix de prise en charge ». C'est cette dernière catégorie que nous allons développer¹⁹⁰.

i. Traitements médicaux

La règle est de débiter par une monothérapie. En l'absence d'efficacité, un *switch* vers une autre classe thérapeutique doit être envisagé. En pratique, et malgré l'existence de non répondeurs à certaines PG, cette molécule sera directement remplacée par une autre classe. Une réduction réelle mais insuffisante signe le passage à une bithérapie, par une combinaison fixe de préférence. Selon la CIGTS, une bithérapie est nécessaire chez 75% des patients à 2 ans. La probabilité cumulée d'efficacité d'une 4^{ème} molécule est de 30% à 6 mois et de 14% à un an¹⁹¹. L'escalade thérapeutique médicale ne devrait donc pas dépasser la trithérapie et 2 conditionnements distincts. Dans le cas contraire, un traitement laser ou chirurgical est à envisager.

ii. Traitements physiques

Les trabéculoplasties ont pour but d'augmenter l'évacuation de l'HA par traitement du trabéculum pigmenté au laser argon (TRLA) ou YAG (trabéculoplastie sélective, SLT).

L'énergie du laser argon provoque une rétraction tissulaire par nécrose de coagulation et élargit en conséquence les pores du trabéculum. L'action du SLT obéirait à une théorie biologique. Les cytokines libérées par les impacts laser stimuleraient le métabolisme des cellules endothéliales, la production de métalloprotéinases, la phagocytose macrophagique et finalement le remodelage de la MEC¹⁹².

Les indications de choix sont le GPAO, le glaucome pigmentaire et le glaucome pseudo-exfoliatif lorsque le traitement médical n'est pas suffisamment efficace et/ou toléré et/ou observé. On peut aussi proposer le laser en traitement initial ou après l'échec d'une chirurgie filtrante.

L'efficacité de la SLT et de la TRLA est comparable : une réduction de la PIO de l'ordre de 20-25% est obtenue avec 80-85% d'yeux répondeurs¹⁹³. Cela permettrait d'alléger - sans stopper - le traitement médical à 6 mois dans 80% des cas¹⁹⁴. L'effet s'estompe avec le temps mais un maximum

de 2 retraitements est possible en SLT¹⁹⁵. Les complications inflammatoires ou les pics d'hypertonie d'un laser bien dosé, particulièrement en SLT, sont exceptionnelles¹⁹⁶.

iii. Traitements chirurgicaux

Les chirurgies filtrantes du GPAO sont la trabéculéctomie et la sclérectomie profonde non perforante (SPNP). Leur principe commun est la dérivation sous-conjonctivale de l'HA pour constituer une BF sous-conjonctivale permettant de court-circuiter le trabéculum cribiforme. Pour une trabéculéctomie, trois conditions sont nécessaires pour maintenir un débit antéropostérieur d'HA suffisamment précoce et former une bulle de filtration : créer un ostium par ablation transfixiante d'une portion de tissu cornéo-scléral trabéculaire ; construire au-dessus de cet orifice un volet scléral permettant de réguler le débit d'HA ; faire une iridectomie périphérique pour empêcher l'incarcération de l'iris¹⁹⁷. Lors d'une SPNP, le chirurgien pèle le mur interne du canal de Schlemm, le trabéculum cribiforme et une partie du trabéculum cornéo-scléral sans communiquer avec la chambre antérieure¹⁹⁸. La SPNP est aussi efficace que la trabéculéctomie sur la réduction de pression, mais a l'avantage de ne pas entrer à l'intérieur du globe et ainsi d'éviter d'importantes hypotonies post-opératoires. Elle est donc préférable dès que l'angle iridocornéen est largement ouvert¹⁹⁹.

La durée de vie des chirurgies conventionnelles repose principalement sur la qualité de la BF dont la cicatrisation peut être difficilement contrôlable²⁰⁰. La *Minimally Invasive Glaucoma Surgery* (MIGS) est un groupe hétérogène de techniques dont le dénominateur commun - ou presque - est de s'affranchir des contraintes d'une BF en dérivant l'HA vers le canal de Schlemm ou l'ESC. Les techniques *ab interno* abordent le trabéculum par la chambre antérieure tandis que celles *ab externo* nécessitent une dissection de la sclère. Leur efficacité pressionnelle et leur place dans l'arsenal thérapeutique est encore en cours d'évaluation mais les taux réduits de complications, la combinaison à une chirurgie de la cataracte dans le même temps opératoire et la stabilité pressionnelle en font des chirurgies prometteuses²⁰¹. Cycloaffaiblissements, valves et tubes sont à réserver aux glaucomes réfractaires selon la fonction visuelle restante.

3. Rythmes de surveillance

Il est recommandé de réaliser 6 champs visuels dans les 2 premières années suivant le diagnostic afin de déterminer le rythme de progression du glaucome²⁰². En d'autres termes, le patient est considéré comme progresser rapide jusqu'à preuve périmétrique du contraire. De plus, la répétition rapprochée des premiers examens améliore l'apprentissage.

Patients hypertones et suspects de glaucome peuvent se contenter d'une évaluation périmétrique annuelle. Si le glaucome est avéré, le rythme de surveillance classique est semestriel. Il sera réduit à 3 mois en cas de déséquilibre pressionnel ou menace du point de fixation. Toute aggravation d'un CV doit être confirmée par un deuxième examen dans un délai rapide.

Le principe de précaution ne doit aboutir à multiplier les examens sans justification, au risque d'augmenter les fluctuations périmétriques à moyen terme.

Le suivi du glaucome permet d'opposer deux groupes de patients.

Les progresseurs lents, bien équilibrés sous traitement médicamenteux, pourront longtemps évoluer à un stade parfois peu symptomatique. Au contraire, les progresseurs rapides nécessiteront une prise en charge plus agressive afin de conserver leur fonction visuelle menacée. Un progresseur rapide peut devenir progresseur lent et inversement.

E. Qui traiter : épidémiologie et particularités ophtalmologiques et générales de la population glaucomateuse

1. Epidémiologie des patients glaucomateux

Malgré une certaine variabilité à l'échelle mondiale dans les critères diagnostiques du glaucome et les indications à initier un traitement hypotonisant, des méta-analyses épidémiologiques permettent d'extraire des chiffres clés. Kapetanakis et Rudnicka évaluent à 57.5 millions le nombre d'individus atteints de GPAO dans le monde en 2015, ce chiffre pouvant atteindre les 65.5 millions en 2020²⁰³ voire 111 millions en 2040². La prévalence du GPAO dans la population mondiale âgée de 40 à 80 ans est estimée à 3.54% (IC 95% : 2.09-5.82)² et à 2.1% (IC 95% : 1.6-2.7) dans la population caucasienne²⁰⁴. La moitié des GPAO serait en outre non diagnostiquée dans les pays occidentaux²⁰⁵. Selon les études, l'incidence de la maladie dans la population blanche varie entre 0.1% et 0.49% par an²⁰⁶⁻²⁰⁹.

Ces chiffres de prévalence progressent exponentiellement avec l'âge : 0.6% de 40 à 49 ans et jusqu'à 7.3% au-delà de 80 ans⁹⁰. La tendance est d'autant plus marquée chez les Caucasiens où la prévalence double à chaque décennie (1.99 IC 95% [1.86-2.12])²¹⁰. Pour la *Collaborative Glaucoma*

Study, l'incidence du GPAO est multipliée par 7 à partir de 60 ans, en comparaison à une population de moins de 40 ans⁷⁹.

Les données sont moins complètes à l'échelle nationale, où les épidémiologistes disposent soit d'études ponctuelles soit des chiffres de l'industrie pharmaceutique, ces derniers ne distinguant pas les patients traités pour GPAO ou de ceux soignés pour HTIO. On estime à 800 000 le nombre de patients glaucomateux en France auxquels s'ajouteraient entre 400 000 et 500 000 individus non diagnostiqués²¹¹. Parmi eux, 15 000 auraient atteint le stade de cécité légale. Par sa fréquence et sa gravité en l'absence de prise en charge appropriée, il est légitime de dire que le GPAO est encore aujourd'hui un problème de santé publique.

Prévalence et incidence du GPAO augmentent exponentiellement avec l'âge, facteur de risque avéré de glaucome. Y existe-t-il chez ces patients âgés des spécificités ophtalmologiques et des changements dans la fonctionnalité du membre supérieur susceptibles d'influencer la qualité d'instillation en MTD et UD ?

2. Particularités ophtalmologiques du patient glaucomateux

a) Qualité de vie et glaucome

Préserver une qualité de vie (QDV) optimale doit être la préoccupation première du soignant comme en témoignent les recommandations de *l'European Glaucoma Society* (EGS), qui citent d'ailleurs dans les objectifs du traitement, la qualité de vie avant la qualité de vue.

i. Définition

L'émergence du concept de QDV après la seconde guerre mondiale est concomitante à l'essor des maladies chroniques au détriment des pathologies infectieuses. En 1981, l'OMS définit la QDV comme « la perception d'un individu de sa position dans la vie, dans le contexte culturel et le système de valeur dans lequel il vit, en relation avec ses buts, ses attentes, ses modèles et ses intérêts », sans placer toutefois santé et maladie au cœur du concept²¹². Une synthèse de la qualité de vie liée à la santé a été donnée par Cooley comme « l'impact de la maladie et/ou du traitement sur le statut fonctionnel, les symptômes physiques, l'état affectif et les relations sociales, évalué par la personne elle-même pour une pathologie donnée »²¹³. La QDV est une notion subjective, multidimensionnelle,

dynamique, individuelle et intime, ancrée dans la réalité quotidienne : comment rendre compte de sa complexité, l'évaluer et la comparer ?

ii. Outils de mesure

Plusieurs centaines de questionnaires de QDV sont à ce jour répertoriés dans la littérature. Le choix parmi ces instruments se fera en fonction :

- *Des critères de qualité.* Du plus simple questionnaire à l'imagerie la plus sophistiquée, tout instrument de mesure doit être valide, fiable, reproductible dans le temps et selon les observateurs, éthiquement acceptable, spécifique et/ou sensible aux changements. Ces propriétés psychométriques sont évaluées auprès d'une « population test », différente de celle qui a été mise en œuvre pour la rédaction des items dont les caractéristiques démographiques, sociales et médicales sont connues.
- *De la population cible* en termes démographiques (sexe, âge), sociaux (traductions et transpositions culturelles disponibles) et médicaux. Une échelle développée pour une population donnée n'a aucun sens appliquée à un autre échantillon.
- *Du mode d'administration.* L'auto-questionnaire, ou *Patient Reported Outcomes (PRO)*, place le patient comme son propre observateur. Il permet une évaluation plus fidèle à son ressenti mais nécessite un certain niveau de compétences et d'éducation. Lorsqu'une personne extérieure est autorisée à intervenir, les conditions doivent être spécifiées sans ambiguïté : présence physique, lecture par voie téléphonique...
- *De la spécificité des items.* Les échelles génériques permettent de comparer des pathologies aussi différentes qu'hypertension artérielle et diabète (ex : *World Health Organization Quality Of Life*). Les échelles semi-spécifiques exploreront les répercussions de l'ensemble de la fonction visuelle tandis que les échelles spécifiques s'attacheront à une maladie donnée. Le seul questionnaire spécifique valide et traduit en français est le *Glaucoma Quality of Life Questionnaire (Glau-QoL)*, en 36 ou 17 items²¹⁴.

iii. Exemple du National Eye Institute-Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ)

Développée aux Etats-Unis en 1990, cette échelle semi-spécifique intègre deux composantes alors inexplorées par ses concurrentes : le vécu psychologique et la projection dans l'avenir du patient. Elle reste encore aujourd'hui l'une des plus utilisées et des plus performantes. Sa version initiale permet en effet, par la variété de 51 items regroupés en 13 domaines, d'explorer chaque dimension de

la QDV quelle que soit la pathologie ophtalmologique, en particulier les maladies chroniques (glaucome mais aussi rétinopathie diabétique, dégénérescence maculaire liée à l'âge, cataracte, rétinite à cytomégalovirus). Les réponses sont tantôt dichotomiques (oui/non), tantôt graduées de 0 à 6 pour un score total « parlant », s'échelonnant de 0 (moins bonne QDV) à 100 (meilleure QDV). Les propriétés biostatistiques du NEI-VFQ51 sont reconnues très satisfaisantes⁵⁴. Sa principale limite est la lourdeur de mise en place liée au grand nombre d'items, avec un temps de réponse plus adapté à la recherche clinique qu'à la pratique courante. C'est afin d'y remédier qu'ont été développées des versions abrégées en 39, 25 puis 9 et 8 items, aux caractéristiques psychométriques comparables^{215,216}. La rapidité de réponse (4 à 5 minutes nécessaires pour les NEI-VFQ 8 et 9) va toutefois de pair avec la restriction d'envergure des termes abordés. Les données de la littérature sont encore pauvres à leur sujet. Une version française du NEI-VFQ 25 est disponible et validée dans l'étude de la QDV du glaucomateux²¹⁷. C'est cet outil que nous avons valorisé dans notre étude (Annexe 2).

Domaines explorés	Nombre d'items consacrés				
	NEI-VFQ 51	NEI-VFQ 39	NEI-VFQ 25	NEI-VFQ 9	NEI-VFQ 8
Etat de santé général	2	2	1	-	-
Etat visuel général	2	2	1	1	1
Vision de près	7	6	3	3	3
Vision de loin	7	6	3	1	1
Conduite automobile	4	3	2	1	-
Vision périphérique	1	1	1	1	1
Vision des couleurs	1	1	1	-	-
Douleurs oculaires	2	2	2	-	-
Evolution visuelle attendue	3	-	-	-	-
Limitation des activités	5	4	2	1	1
Dépendance aux autres	5	4	2	-	-
Interactions sociales	4	3	3	-	-
Santé mentale	8	5	4	1	1

Tableau 5. Comparaison des items abordés par le NEI-VFQ 25 et ses versions abrégées

iv. Qualité de vie et glaucome

Le handicap visuel occupe une place prépondérante dans la qualité de vie, et est souvent classé parmi les infirmités les plus dommageables selon les malades²¹⁸. Chez le patient hypertone et glaucomateux, l'altération de la QDV s'articule autour de trois axes principaux :

- *La dégradation de la fonction visuelle*, spectre complexe comportant certes l'acuité visuelle chiffrée mais aussi le champ visuel, la vision des couleurs, des contrastes, des reliefs et de la profondeur de champ, la sensibilité à l'éblouissement, la photophobie, la douleur...

Si on observe effectivement des liens forts entre le stade d'évolution du glaucome et la QDV²¹⁹⁻²²², la relation se renforce logiquement en cas de bilatéralité (au CV binoculaire Esterman²²³), lorsque le meilleur œil est atteint²²⁴, en cas de déficits centraux²²⁵, ou de progression rapide. Par la gêne qu'ils occasionnent dans les activités quotidiennes (lecture, marche, travail manuel...), les scotomes inférieurs influencent davantage les scores que les scotomes supérieurs²²⁶. Une baisse d'acuité visuelle - dans le cadre d'un glaucome agonique ou d'une occlusion veineuse rétinienne - réduit fortement la QDV. L'éblouissement et l'altération des contrastes, évalués dans *l'Assessment to Disabilities Relative to Vision* (ADREV), impactent plutôt précocement la QDV^{227,228}. Il n'était pas retrouvé de lien significatif entre les altérations structurelles notées à l'examen par l'ophtalmologiste et le NEI-VFQ 25²²⁹.

- *Les contraintes liées au traitement*, par les effets secondaires²³⁰, les difficultés d'instillation²³¹ et la discipline qu'imposent des administrations parfois pluriquotidiennes, peuvent entraver certaines activités sociales ou professionnelles. Jampel a ainsi demandé par questionnaire à 230 glaucomateux, dans quelle mesure ils seraient prêts à payer pour changer certaines caractéristiques de leurs collyres : 85% l'étaient pour des gouttes ne floutant pas la vision, 83% pour un traitement ne provoquant pas d'hyperhémie conjonctivale ; 59 % se disaient prêts à payer plus pour instiller une goutte une fois par jour au lieu de trois. Pour autant, la relation entre QDV et nombre de collyres ou d'instillations n'a pas été affirmée par Balkrishnan²³¹. Son étude en cross over, retrouvait certes une corrélation entre les scores du NEI-VFQ 25 et la facilité d'instillation, mais le lien avec l'utilisation de plus de 5 traitements par jour (situation réelle peu commune) disparaissait en analyse multivariée. Si l'on se penche plus particulièrement sur les collyres conservés, l'exposition au BAK en elle-même serait responsable d'une altération de la QDV. L'OSDI est un score spécifique de 12 items permettant une évaluation en consultation de la sécheresse oculaire chronique, de sa sévérité et de son retentissement fonctionnel²³². Skalicky et Coll. ont interrogé 101 patients glaucomateux et 23 contrôles au travers des questionnaires OSDI et *Glaucoma Quality of Life-15* : l'exposition à plus de 3 gouttes quotidiennes contenant du BAK était un facteur prédictif indépendant de syndrome sec ($p=0.018$), lui-même en rapport avec une dégradation des scores de QDV²³³. Des constatations similaires ont été notées entre la durée et la dose cumulées d'exposition au BAK et les scores NEI VFQ25 et *Glaucoma Symptom Scale* ($p<0.001$)²³⁴.

Concernant le traitement chirurgical, les 5 ans de suivi de l'étude CIGTS gommaient toute différence significative de QDV entre les groupes médicaux et chirurgicaux⁷⁹.

- *L'impact psychologique* particulier de cette maladie « sournoise » ne doit en aucun cas être négligé. Son poids est hypertrophié pour le glaucome en comparaison à d'autres maladies chroniques systémiques ou oculaires. Sentiment de dynamique irréversible, peur de la cécité, culpabilité de n'avoir consulté plus tôt, frustration de ne pouvoir constater de bénéfice direct du traitement émaillent le parcours du patient. Une méta-analyse sur quinze années de littérature retrouvait des traits dépressifs chez un quart des glaucomateux⁷⁰.
- Le *terrain général*, puisque le nombre de comorbidités, en particulier cardio-vasculaires, influencerait négativement le score NEI-VFQ 25^{231,235,236}.

v. NEI-VFQ 25 et glaucome

Dans leur revue de la littérature recensant 13 études, Nassiri et Coll. retrouvaient logiquement des scores totaux et par domaine plus faibles chez les glaucomateux en comparaison à des sujets sains²¹⁵. Les items avec les scores les plus hauts et les plus bas étaient cependant les mêmes dans les deux groupes. Les items les plus altérés étaient l'évolution redoutée par le patient, la santé générale, la santé visuelle et les difficultés à réaliser des tâches spécifiques. Deux points nous paraissent importants à souligner. D'une part, la dimension psychologique est beaucoup plus présente dans le glaucome, comparé à d'autres pathologies pourtant pourvoyeuses de basse vision comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge. D'autre part, alors que les déficits campimétriques sont l'une des préoccupations majeures du soignant, ils occupent une place beaucoup plus modeste chez le patient. Lecture et conduite automobile se partagent la tête d'affiche des activités les plus impactées et un nombre significativement plus important de glaucomateux atteints aux 2 yeux stoppait la conduite comparé aux témoins²³⁷.

Les dynamiques du glaucome et de la qualité de vie suivent une même tendance, non linéaire toutefois, saccadée par les sentences thérapeutiques et le ressenti des patients²³⁸. Letzelter a établi un cercle vicieux entre sévérité du glaucome, traitements hypotonisants en particulier topiques, qualité de vie et observance²³⁹ (Figure 23). Aussi allons-nous aborder logiquement cette dernière notion.

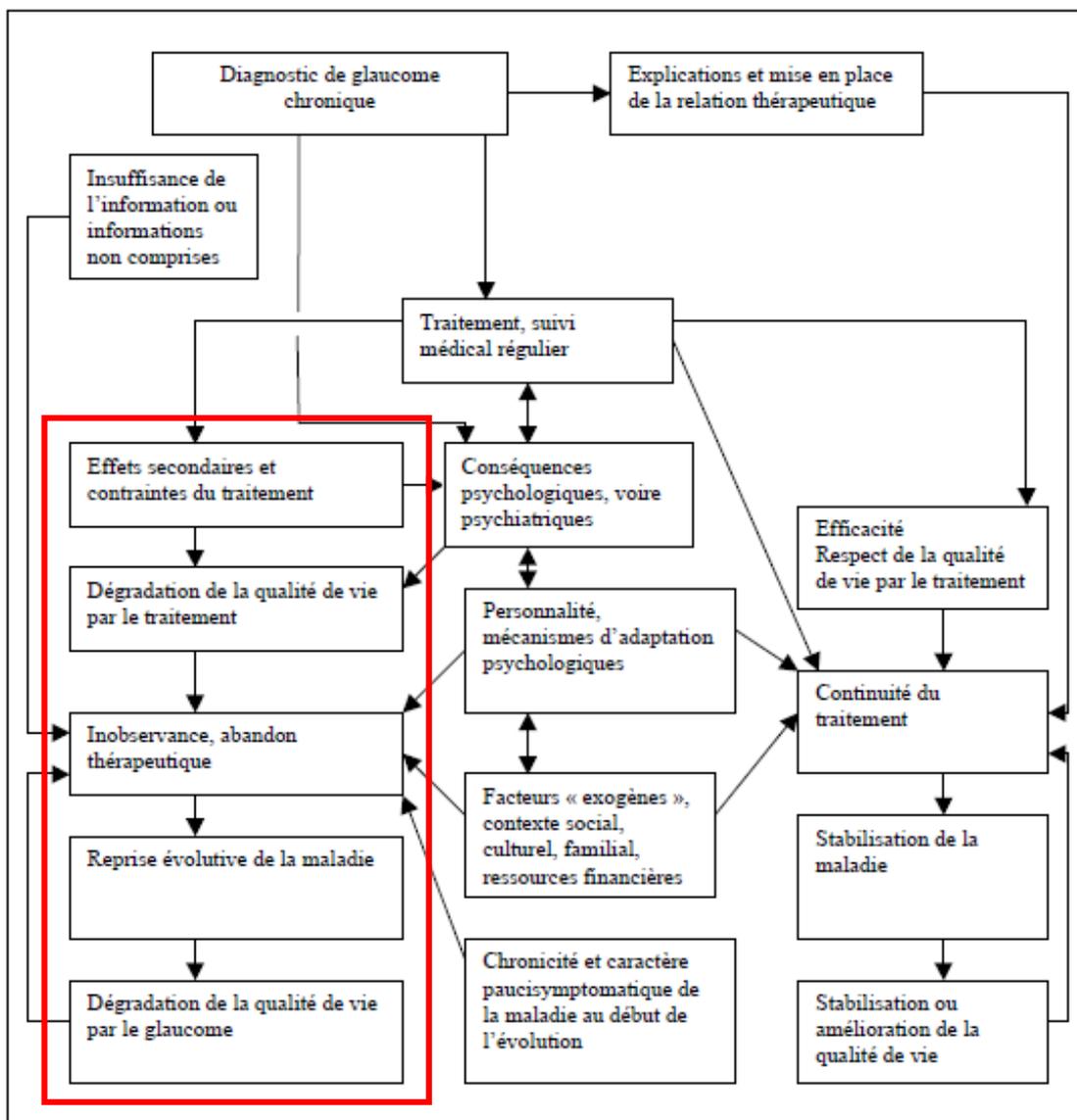


Figure 23. Place de la qualité de vie dans les facteurs d'observance. D'après Letzeltzer N., Qualité de vie du patient glaucomateux, Dans : Les études de qualité de vie en ophtalmologie, Coll. Laboratoire Chauvin Bausch&Lomb, 2001, 59-75.

b) Observance et glaucome

i. Définitions

Le concept *d'observance* a été décrit par l'américain Haynes en 1979 comme « le degré de respect ou d'écart entre les prescriptions et les pratiques du patient en terme de santé »²⁴⁰. Cette définition d'origine anglo-saxonne est source de certains amalgames et simplifications dans son utilisation courante francophone. Ainsi, l'observance repose sur deux composantes distinctes : *adhérence* et *persistance*.

L'adhérence, appelée également *compliance* ou *adhésion*, est « l'adéquation du comportement du patient aux recommandations du prescripteur dans le respect des heures, dosage et fréquence d'administration des traitements »²⁴¹. On la mesure en pourcentage sur un intervalle de temps. Elle s'applique :

- au traitement : fréquence (oublis, abandons ponctuels ou définitifs, administration excessive avant contrôle chez l'ophtalmologiste...) et qualité d'administration (instillation inefficace, non-respect des posologies et horaires des traitements...)
- au mode de vie et de suivi entourant une simple « prescription moléculaire » : absence d'automédication, contrôle des facteurs de risque modifiables, respect de la fréquence des visites de contrôle...

La *persistance* représente le temps cumulé pendant lequel le patient prend un traitement identique de façon appropriée. Elle correspond en partie à la satisfaction du patient (tolérance) et à la satisfaction du prescripteur (efficacité stable). Elle peut s'exprimer par définition comme une variable continue, mais aussi sous forme de variable dichotomique évaluée à une date déterminée a priori (ex : persistant/non persistant à 1 an)²⁴¹.

ii. Méthodes d'évaluation

Les méthodes directes s'appuient sur des critères médicaux objectifs et spécifiques comme des marqueurs ou dosages plasmatiques et ne sont pas utilisables en ophtalmologie.

Les moyens indirects de mesure les plus simples reposent sur les aveux du patient à l'interrogatoire ou au moyen de questionnaires, intimement exposés aux biais de déclaration et de mémorisation. Des échelles d'auto évaluation ont également été mises au point comme le *Glaucoma Medication Self-efficacy Questionnaire* qui, sur 16 items, en consacre 10 à l'adhérence et 6 à la technique d'instillation²⁴².

L'évaluation des techniques de comptage utilise le « Rapport de Possession des Médications » soit le nombre de flacons nécessités par le patient sur celui prévu selon un rythme normal d'utilisation.

Les dispositifs d'enregistrement électronique permettent un décompte de chaque goutte extraite et renseignent à la fois sur le nombre, la fréquence et les horaires d'instillation. Particulièrement utile pour les études cliniques, ce système n'est pas utilisable en pratique courante.

L'efficacité clinique peut être un reflet indirect de l'adhésion du patient et inversement. Ainsi, une mauvaise observance doit être évoquée devant toute HTIO réfractaire à un traitement ou devant toute progression inexpiquée de la maladie malgré une PIO acceptable en consultation. Cela est mis

en défaut par l'effet «blouse blanche » qui est l'amélioration du suivi de la prescription dans les 24 heures précédant la visite et la diminution progressive de celui-ci dans les 30 jours qui la suivent. Les symptômes d'intolérance ou d'imprégnation ont eux aussi leurs limites, l'origine et la chronologie d'installation de l'hyperhémie conjonctivale après traitement topique présumant mal de l'observance.

Enfin, l'observation directe de l'instillation par le patient serait à encourager régulièrement en consultation, bien qu'également soumise au stress ou à l'application devant le médecin. Cet effet Hawthorne serait d'autant plus marqué devant une caméra²⁴³.

Il n'existe pas de gold standard parmi ces moyens et l'évaluateur doit tenir compte des biais de sur ou de sous-estimation de chacun d'entre eux^{244,245}. L'auto-évaluation par le patient aura tendance à surestimer l'adhérence par rapport à un monitoring électronique²⁴⁶. Parmi les méthodes déclaratives, l'interrogatoire direct du patient est encore moins performant que les échelles visuelles analogiques ou les auto-questionnaires standardisés^{242,247}. Les recherches en pharmacie peuvent surestimer l'adhérence. Par exemple, un patient qui aura du mal à mettre ses gouttes utilisera plus de flacons²⁴⁸.

iii. Qualité de l'observance

De la diversité des définitions et des moyens d'évaluation découlent des chiffres d'observance très variables selon les études. Les méta-analyses balayent ainsi des taux de non compliance de 5 à 80%²⁴⁹. Il semblerait que l'inobservance dans le glaucome soit bien supérieure à d'autres maladies chroniques comme l'HTA ou les dyslipidémies²⁵⁰.

A titre d'exemple, les moniteurs électroniques utilisés par Kass et Coll. débusquaient 62% de patients omettant 10% des doses requises mais 15% en oubliant la moitié²⁵¹. Pour Kholdebarin et Coll., l'inobservance était le manque d'au moins une goutte de médication par semaine et/ou l'incapacité à décrire avec exactitude sa prescription : sur 500 sujets, le taux de non compliance était de 27.9%¹⁵¹.

Des lignes communes se dégagent : la mauvaise observance est importante, largement méconnue par le patient et sous-estimée par son médecin²⁵². Les 103 cliniciens interrogés par la *Glaucoma Persistence and Adherence Study* (GPAS) estimaient à 23% le taux de patients dont la non observance aurait des conséquences cliniquement significatives, dont 37% qu'ils seraient capables de détecter²⁵³. On notera que parmi les raisons de non observance liées au patient, les difficultés d'instillation ne sont pas évoquées dans ce travail. Concernant les causes de non observance relevant du médecin lui-même, le manque de motivation et de compréhension du patient était invoqué dans 91% des cas, et le manque de temps en consultation dans 12%²⁵³.

iv. Facteurs d'observance

Les causes d'observance sont multifactorielles, et interviennent pour chaque acteur et à chaque étape de la prise en charge du patient²⁵⁴. Tsai et Coll. ont identifié 71 obstacles répartis en 4 grands groupes résumés succinctement ci-dessous¹¹.

Barrières	Nombre (%)	Principaux exemples
Facteurs liés à l'environnement	35 (49%)	Qualité de vie Impact sur les activités domestiques et professionnelles Hospitalisation : observance obligée « Vacances thérapeutiques » et difficultés d'approvisionnement à l'étranger
Facteurs liés au traitement	23 (32%)	Efficacité Tolérance Complexité du schéma thérapeutique (nombre important de flacons et d'instillations journalières) Modifications fréquentes du traitement Co-médications Coût
Facteurs liés au patient	11 (16%)	Comorbidités Connaissance et compréhension de la maladie et des traitements Niveau d'anxiété et statut émotionnel Oublis Difficultés d'instillation : compétences physiques (visuelles et motrices) ; capacité d'identification des traitements Motivation et croyances
Facteurs liés au médecin	2 (3%)	Relation de confiance Force de conviction et communication (intérêt pour l'observance)

Tableau 6. Taxinomie des principaux facteurs susceptibles d'influencer l'observance thérapeutique dans le glaucome. D'après Tsai et al, Compliance barriers in glaucoma : a systematic classification, J Glaucoma, 2003, 12(5) 393-398.

Parmi les facteurs individuels, le sexe, l'âge, l'origine ethnique et le niveau socio-professionnel ont un rôle controversé. Les âges extrêmes (<50 ans et >80 ans) seraient plus enclins à l'observance²⁵⁵. En analyse multivariée, les sujets mélanodermes seraient plus adhérents que les caucasiens^{242,255-257}.

Parmi les facteurs liés au traitement, la complexité du schéma d'instillation a un rôle majeur. L'observance décroît à partir de 3 instillations quotidiennes²⁵⁸. Au-delà, il n'existe pas de corrélation inverse nette entre observance et fréquence d'instillation. Cependant il est rare, grâce notamment aux associations fixes, qu'un patient doive instiller un nombre supérieur ou égal à 4 gouttes. Ajouter un second traitement hypotensif diminuerait l'observance au médicament initialement présent. Les PG seraient la molécule associée à la meilleure observance²⁵⁹.

L'ophtalmologiste a bien souvent tendance à mal identifier les patients en rupture d'adhérence. Trois profils de thérapeutes ont été dressés : les « idéalistes » sont plus sensibles à la détection des patients non adhérents car ils considèrent que la plupart le sont ; les « sceptiques » ont un sentiment d'impuissance face à la non-adhérence de leurs patients ; les « réactifs » ne la recherchent pas de façon active mais a posteriori²⁵³.

v. Focus sur la qualité d'instillation

Les auteurs anglophones distinguent la *dyscompliance* de la non-compliance : il s'agit d'une non-observance involontaire causée par des barrières physiques à l'auto-administration comme un handicap moteur²⁶⁰. Environ 66 % des patients rapportaient une origine non intentionnelle, 17% une cause intentionnelle et 17% une raison mixte²⁶¹. Cette notion de dyscompliance est au cœur des difficultés d'instillation, si bien que Sleath et Coll. considèrent l'administration des traitements topiques comme la partie la plus ambitieuse de l'éducation thérapeutique des malades²⁵⁶.

o Caractéristiques descriptives de l'instillation

L'instillation en vraie vie suit les mêmes lignes directrices que l'observance : taux importants d'instillations incorrectes, incapacité du patient à reconnaître une instillation inefficace, difficultés d'identification et d'éducation par l'ophtalmologiste, multiplicité des conditions d'évaluation des études cliniques. C'est ainsi que dans une revue de la littérature Cochrane, les auteurs ne conservaient que 2 essais cliniques sur les 31 soumis à leurs critères de recherche¹³⁷. Selon des conditions plus ou moins strictes, l'instillation était satisfaisante chez 16 à 39% des participants^{149,151,262-266}. Seuls Lazcano-Gomez et Coll. atteignaient 66.7% de réussite, chez des patients jeunes et sains toutefois²⁶⁷.

- *Lieu d'administration des gouttes*

En logique avec la chronologie d'instillation des traitements, la chambre et la salle de bains étaient les pièces les plus utilisées ; un miroir n'était demandé que pour 16%²⁶⁸.

- *Lavage des mains*

De 10 à 30% des patients faisaient preuve d'une hygiène des mains correcte avant instillation^{265,268,269}.

- *Position adoptée*

Les positions assise, allongée ou debout étaient utilisées avec des fréquences équivalentes^{265,268}. La main droite était choisie dans 87% des cas (main dominante)²⁶⁸.

- *Personne administrant les gouttes*

Dans un étude à présent ancienne, 21% des patients ne mettaient jamais leur gouttes eux-mêmes : 8% n'avaient jamais essayé, 4% estimaient y passer trop de temps, et 9% n'y arrivaient pas seuls²¹⁰. D'autres travaux rapportent des chiffres similaires^{251,268,270}, avec des raisons partagées également entre vision inadéquate, problème de dextérité manuelle et impossibilité d'exprimer une goutte à la fois²⁶⁸.

- *Site d'instillation*

La goutte n'atteignait pas l'œil dans 6.8 à 20% des cas^{149,210,256,263,269,271}, notamment lorsqu'un flacon tenu trop haut encourageait le clignement à l'arrivée du liquide²¹⁰. Ce chiffre est d'autant plus impressionnant que la grande majorité des études excluait les maladies d'origine neurologiques et musculo-squelettiques pouvant entraver une instillation satisfaisante. De petites cohortes rapportent 60 à 65% d'instillations dans le cul de sac conjonctival inférieur^{269,272}.

- *Nombre de gouttes délivrées*

Selon Winfield et Coll., 13% de ses patients n'arrivaient pas à exprimer une goutte d'un flacon MTD²¹⁰ ; ce taux est quasi nul pour toutes les autres études. On déplore tout de même de 11 à 51% des patients instillant plus de 2 gouttes à la fois^{149,247,273,274}. Pour les auteurs ayant réussi un décompte exact, le nombre moyen est compris entre 1.7 et 2.4 gouttes par tentative^{149,150,251,263,271} mais 30% pouvaient exprimer un flux continu de liquide¹⁴⁹: les causes alors évoquées sont des difficultés de manipulation des flacons et les difficultés à sentir la goutte dans l'œil lorsque le collyre n'est pas réfrigéré. Un tiers des patients terminait précocement leurs bouteilles pour des raisons liées directement au conditionnement comme « plus d'une goutte expulsée à la fois » ou « une taille des gouttes trop importante »²⁷⁵ et 26% essayaient l'excédent sur la joue .

- *Occlusion des paupières et du canal lacrymo-nasal*

Ces deux critères ont été moins recensés : Feng, Sayner et Coll. rapportent des chiffres de 1 à 9%^{247,269} tandis qu'Ikeda et Coll. en comptent 30 à 40%²⁶⁴.

- *Intervalle entre 2 gouttes*

Ikeda et Coll. dénombrèrent 63% des patients attendant au moins 3 minutes avant d'instiller une nouvelle goutte²⁶⁴.

- *Contact inapproprié*

La fréquence de contacts entre la bouteille et l'œil ou les tissus périoculaires varie de 21.9% à 80%^{247,256,265,276}, la plupart des articles se situant plutôt dans l'intervalle 50-65%^{251,263,265,267,271-273,277,278}. Il est intimement lié aux taux de contamination des bouteilles (20%-70%) à partir de la flore commensale du patient et à l'approvisionnement excessif en médicaments¹³¹ : l'âge avancé et les contacts avec les doigts ont déjà été corrélés à la contamination des flacons MTD non conservés ($p < 0.005$)²⁷⁹. Les ulcères de surface qu'ils peuvent créer sont particulièrement dommageables sur ces épithéliums fragilisés avec une moindre capacité de cicatrisation²⁸⁰. Les dosettes qui requièrent une force importe à dévisser sont plus à risque de présenter un embout avec une surface irrégulière que celles nécessitant un simple mouvement de torsion²⁸¹ (Figure 24).

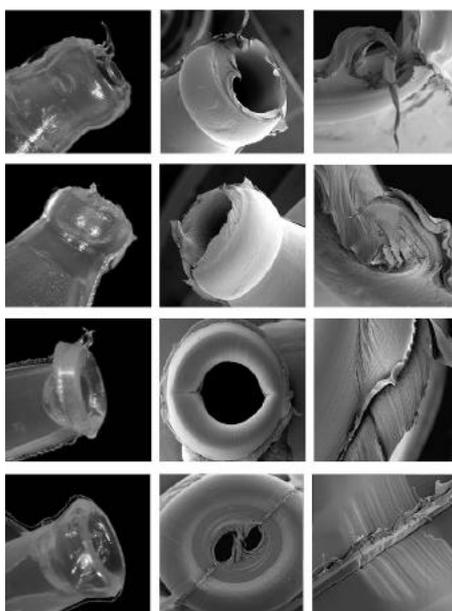


Figure 24. Exemples d'orifices d'unidoses, examinés à la lampe à fente (colonne de gauche), au microscope électronique à faible résolution (colonne du milieu), et à fort grossissement (colonne de droite). Il existe une bonne corrélation entre les résultats à la lampe à fente et en microscopie électronique. D'après Macdonald, E. C. A., Lockington, D., Roberts, F., Tetley, L. & Ramaesh, K. Unit-dose dispenser tips: a potential source of ocular injury. *Br. J. Ophthalmol.* 94, 136–137 (2010).

- *Auto-appréciation*

Les études aboutissent aux mêmes conclusions : de façon volontaire ou inconsciente, par peur du jugement de leur médecin ou manque de connaissances, les patients surcotent amplement leurs performances d'instillation (Figure 25). Dans une étude portant sur 139 patients, alors que 92,8 % ne rapportaient pas de difficultés à la dépose d'une goutte, seuls 20 à 30 % selon le flacon utilisé

effectuaient un geste correct¹⁴⁹. De même, si 80% des patients inclus par Hennessy et Coll. disaient administrer leurs collyres facilement, seuls 39% y parvenaient effectivement²⁷⁰. Tatham et Coll. ont utilisé une échelle de cotation des difficultés rencontrées allant de 0 à 10 : 10% plaçaient le curseur au-delà de 5 et plus de 60% en-dessous de 2, alors que 30% mettaient réellement leurs gouttes de manière adéquate²⁶³. On retiendra aussi le seuil de 10% des patients identifiant leurs erreurs dans les autres publications^{273,274}.



Figure 25. Contacts volontaires entre les tissus péri-oculaires et l'embout de dispositifs MTD (image de gauche) et UD (image de droite). Service d'Ophtalmologie, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon.

- *Informations délivrées au patient*

Entre 19 et 58% des patients disaient avoir reçu une éducation à l'instillation dans l'histoire de leur glaucome quelle qu'elle soit^{247,263,274,276} ; toutefois Sayner et Coll. n'ont observé que 11.8% des malades questionnant spontanément leur ophtalmologiste à ce propos²⁴⁷.

o Facteurs influençant la qualité d'instillation

A l'exception de quelques particularités, les mêmes causes gouvernent les qualités d'observance générale et d'instillation.

Il n'y aurait pas de différence sur *l'origine ethnique* ou le *sexe* pour nombre d'auteurs^{263,265,270,272}. Stone, Sayner et Coll. au contraire mettaient en évidence de meilleures techniques chez les hommes^{149,282}. La qualité d'instillation évoluerait inversement avec l'âge^{263,277}, avec une dégradation plus nette à partir de 70 ans²⁷⁰. La relation entre qualité d'instillation et *sévérité de la maladie* (AV et/ou MD du meilleur et/ou du moins bon œil) est là encore sujette à controverse. Autant d'études l'établissent^{277,282,283} que d'autres non^{256,263,272}. Certaines techniques compensatoires d'une

mauvaise AV empêchant de voir la bouteille sont à l'origine d'un mésusage comme toucher une partie du visage pour situer la bouteille avec un risque de contamination, ou réfrigérer les flacons pour sentir les gouttes (déconseillé pour le dorzolamide)²⁸⁴. Concernant les *habitudes thérapeutiques*, ni la durée de traitement ni le nombre de flacons et d'administrations par jour ne semblent avoir d'influence^{151,247,263,272}. Le niveau d'éducation divise selon le sens qu'on lui prête. La catégorie socioprofessionnelle semble avoir moins d'incidence^{151,263} que la compréhension de la manipulation des traitements^{263,264}. Un score NEI-VFQ 25 plus haut n'était pas directement associé à une meilleure instillation, mais il convient de souligner que la sévérité du glaucome est un facteur de confusion en lien à la fois avec la *qualité de vie* et avec la qualité d'instillation²⁸³.

vi. Conséquences de l'inobservance

S'il est prouvé que les traitements hypotonisants sont un moyen efficace de faire baisser la PIO et que la PIO est le principal facteur de risque de développement et progression du glaucome, la relation inverse serait instinctivement vraie. Cependant, il n'a pas pu être démontré de relation franche entre le niveau de non observance et celui de la PIO ni fixé un seuil de non observance au-delà duquel le glaucome s'aggrave.

Les patients les plus sévèrement atteints semblaient être les plus respectueux des prescriptions²⁸⁵ : en effet, après des années de prise en charge, ils avaient une meilleure connaissance de leur maladie. Aux stades avancés, l'apparition d'une symptomatologie visuelle objective l'existence du glaucome et le risque d'évolution vers la malvoyance. Les effets bénéfiques des collyres peuvent alors être perçus à plus court terme. Toutefois, la complexité des traitements, les effets secondaires et les capacités visuelles diminuées pourraient altérer eux-aussi la QDV et l'adhérence²⁸⁶.

Soulignons pour finir que le lien chronologique mal établi entre la sévérité de la maladie et la qualité d'instillation peut expliquer en partie les résultats contradictoires des études. Est-ce parce que l'instillation et la biodisponibilité sont mauvaises que la maladie progresse ou au contraire des atteintes gênantes du CV sont-elles à l'origine de difficultés à viser l'œil ?

Il semble exister une plus grande influence de l'adhérence que de la qualité d'instillation sur l'aggravation du glaucome²⁷⁸. Cela ne veut pas dire que la qualité d'instillation n'est pas importante, mais chez des patients anxieux avec une multiplicité de tâches à parfaire, il conviendrait de limiter le nombre d'oublis plutôt que de s'acharner à obtenir une technique « parfaite ».

vii. Combattre l'inobservance : perspectives thérapeutiques et recherches

Le médecin identifie dans un premier temps les patients à risque d'inobservance, par un interrogatoire qui évite les questions fermées ou trop orientées²⁸⁷. Les arguments pouvant motiver le malade à suivre correctement son traitement se déterminent en fonction des connaissances et du stade de l'acceptation de la maladie et de la prise en charge où il se situe (modèle de Prochaska).

Diverses méthodes ont été proposées pour chaque étape de l'instillation. Les techniques basées sur la proprioception permettent de palier à la basse vision²⁷⁶. Cependant, cette tactique met encore plus en jeu les capacités manuelles du patient. Les dispositifs d'aide à l'instillation visent eux-aussi à améliorer le site visé et diminuer le tremblement, sans résoudre le problème de force manuelle²¹⁰ (Figure 26).



Figure 26. Méthode basée sur la proprioception pour aider à viser le fornix inférieur (image de gauche), et dispositif d'aide à l'instillation Opticare® (image de droite). D'après Carpenter, D. M. *et al.* The Effect of Eye Drop Technique Education in Patients With Glaucoma. *Health Commun.* 31, 1036–1042 (2016) et d'après Winfield, A. J., Jessiman, D., Williams, A. & Esakowitz, L. A study of the causes of non-compliance by patients prescribed eyedrops. *Br. J. Ophthalmol.* 74, 477–480 (1990).

Information et éducation restent le fer de lance du professionnel de santé, si besoin par le biais de prospectus²⁸⁸, d'applications smartphone²⁸⁹, de démonstrations de l'instillation... La *teach-back technique* et les entretiens motivationnels ont fait leurs preuves notamment dans d'autres maladies chroniques²⁹⁰ : le glaucomateux identifie ses erreurs grâce à un enregistrement vidéo de sa propre manoeuvre^{267,269,276}. Ces méthodes ne sont efficaces que si elles sont répétées tout au long de l'histoire de la maladie.

La meilleure des éducations ne pourra contrer les erreurs involontaires liées à des barrières physiques ou mentales. L'aide d'une tierce personne apte et disponible aux moments opportuns, la trabéculoplastie de durée de vie limitée ou la chirurgie aux complications parfois sévères sont des alternatives aux limites certaines.

Nous énumérerons quelques pistes de recherche médicamenteuse, principalement nord-américaines, afin de s'affranchir des contraintes d'une instillation :

- *Les injections intra-camérulaires (IC)*. Un implant biodégradable à libération prolongée de bimatoprost (laboratoires Allergan, Irvine, CA, USA) est actuellement soumis à une étude clinique de phase III²⁹¹. Après injection en chambre antérieure, il est efficace pendant 4 à 6 mois. Les résultats intermédiaires trouveraient des concentrations IC et une baisse de la PIO identiques au bimatoprost topique 0.03% jusqu'au 4^{ème} mois avec des taux moindres d'hyperhémie conjonctivale. Des données concernant les éventuelles complications, notamment infectieuses ou endothéliales, sont nécessaires. L'ENV515 (Envisia Therapeutics, Morrisville, North Carolina, USA) est un implant IC de travoprost encore à l'étude en phase II.
- *Les bouchons des points lacrymaux* (Ocular Therapeutix, Inc., Bedford, Massachusetts, USA) diffusent le travoprost au travers des canalicules (Figure 27). Leur coloration permet de s'assurer du bon positionnement tout au long de la durée de vie de l'implant. La tolérance serait bonne, avec peu d'épiphora. Ils permettraient une réduction moyenne de la PIO de 15.6% à un mois dans une étude de phase III menée sur 17 patients²⁹².
- *Les inserts conjonctivaux* (Figure 27) se présentent comme un anneau introduit entre les fornix supérieur et inférieur à l'aide d'un indentateur scléral (ForSight VISION 5, Menlo Park, California, USA)²⁹³. Ils sont composés d'une structure de support en polypropylène de longueur adaptable (24 à 29 mm) recouverte d'une matrice de silicone et de bimatoprost non conservé, relargué à doses dégressives sur 6 mois (35 à 6 µg par jour). A 6 mois, l'effet sur la réduction de la PIO était légèrement inférieur à l'instillation de 2 gouttes par jour de timolol 0.5%. Si le taux de rétention était bon, les effets secondaires à type d'irritation étaient plus fréquents, posant la question d'une tolérance au long cours de ce corps étranger par la surface oculaire. Une autre étude évalue actuellement un implant de combinaison fixe timolol-bimatoprost.
- *Les lentilles journalières*, dont la périphérie est composée d'un film fin de latanoprost-polymère, ont été testées sur des singes glaucomateux. Leur non infériorité démontrée chez l'animal et leur tolérance n'ont pas été testées chez l'homme²⁹⁴.
- *Autres expérimentations in vitro ou chez l'animal* : les injections sous conjonctivales de microparticules chargées de dorzolamide utilisées sur des lapins sans HTIO²⁹⁵ ; injections supra ciliaires de microsphère de brimonidine sur des lapins²⁹⁶ ; injections intra-vitréennes de nano-éponges de brimonidine, travatoprost et bimatoprost chez des souris hypertones²⁹⁷ ; études in vitro et ex vivo à propos d'écrans de collagène délivrant de la pilocarpine²⁹⁸ ...



Figure 27. Exemples de dispositifs relarguant des analogues de prostaglandines : insert conjonctival (image de gauche) et bouchon de point lacrymal (image de droite). D'après Brandt, J. D. *et al.* Six-Month Intraocular Pressure Reduction with a Topical Bimatoprost Ocular Insert: Results of a Phase II Randomized Controlled Study. *Ophthalmology* 123, 1685–1694 (2016) et d'après Perera, S. A. *et al.* Feasibility study of sustained-release travoprost punctum plug for intraocular pressure reduction in an Asian population. *Clin. Ophthalmol. Auckl. NZ* 10, 757–764 (2016).

L'hypothèse physio-pathogénique d'une désensibilisation des récepteurs liée au relargage continu de PG - également observé lors de l'instillation pluriquotidienne de collyres - est une des principales limites de ces inserts. Soulignons que tous ces dispositifs appartiennent aujourd'hui au domaine de la recherche et ne sont pas, pour le moment, une alternative concrète aux traitements topiques.

3. Pathologies du membre supérieur et conséquences sur l'instillation

La spontanéité apparente du geste d'instillation, de sa programmation corticale à sa réalisation, est à la mesure de l'achèvement des mécanismes qui la composent. Citons Kapandji, père de l'anatomie fonctionnelle : « La main de l'homme, dans sa complexité, se révèle donc être une structure parfaitement logique et adaptée à ses différentes fonctions. Son architecture reflète le principe d'économie universelle. »²⁹⁹.

Pour comparer la manipulation des UD et des MD, nous nous attarderons sur les étapes influencées par des objets aux tailles, volumes, et résistances différentes, c'est-à-dire la préhension et la force de pression. Après de brefs rappels d'anatomo-physiologie du membre supérieur, nous mentionnerons les prises mises en jeu dans l'instillation d'un collyre, les forces requises pour extraire une goutte de ses différents contenants et la manière dont ces actions sont altérées par le vieillissement physiologique ou les pathologies musculo-squelettiques de la population glaucomateuse. Nous terminerons par les méthodes d'évaluation de ces déficiences et leur intérêt clinique, avec l'exemple du questionnaire *QuickDASH* utilisé dans notre étude.

a) Anatomie fonctionnelle

i. Système ostéo-articulaire

Le carpe est une unité complexe de 8 os répartis en deux rangées. La première s'articule avec les deux os de l'avant-bras, le radius et le cubitus, pour former le poignet. Elle est composée de dehors en dedans par le scaphoïde, le semi lunaire, le pyramidal et le pisiforme. La deuxième rangée s'articule en haut avec la première et en bas avec les métacarpiens. Se trouvent de dehors en dedans : le trapèze, le trapézoïde, le grand os et l'os crochu. Ces petits os carpiens sont mobiles les uns par rapport aux autres lors des mouvements de la main ou du poignet grâce à un réseau ligamentaire performant, au sein duquel le ligament scapho-lunaire a la place principale. *Les métacarpiens* sont au nombre de 5 et s'articulent en haut avec la deuxième rangée du carpe et en bas avec les premières *phalanges*. Chaque rayon comporte trois phalanges par doigt, sauf le pouce qui n'en a que deux.

Sur le plan fonctionnel, on distingue le squelette osseux fixe (les 2 os de l'avant-bras, la 2^{ème} rangée du carpe, les 2^{ème} et 3^{ème} métacarpiens) du squelette osseux mobile, ayant tous deux un rôle de soutien des tissus mous. Le squelette de la main a une double concavité, transversale et longitudinale, liée à la forme des phalanges : elle permet l'enroulement des doigts autour des objets. Les rapports anatomiques sont tels que les doigts convergent en flexion et divergent en extension. L'appréciation des troubles rotatoires se fait en flexion. Cette rotation est favorisée par la forme particulière de l'articulation métacarpo-phalangienne et la liberté latérale permise par les ligaments. La valeur fonctionnelle des doigts est inégale dans les différentes prises.

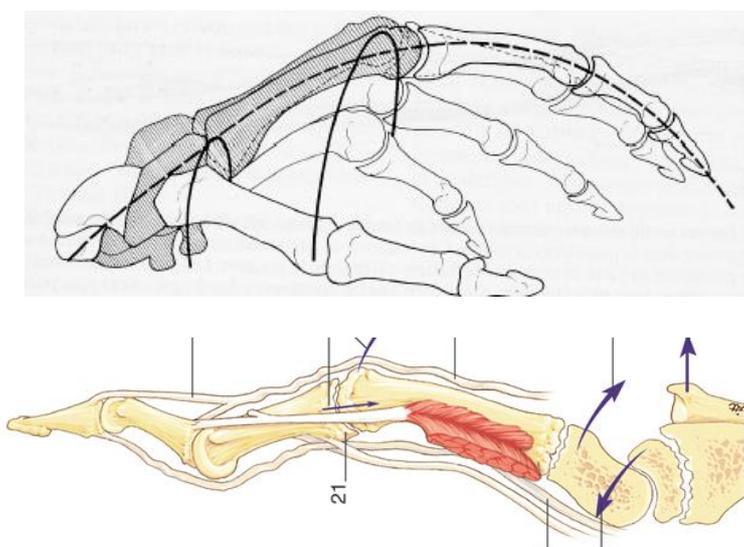


Figure 28. Perte de la double concavité physiologique de la main au cours d'une polyarthrite rhumatoïde déformante : la pince bidigitale est abandonnée au profit des prises palmaires. D'après S. Celerier, M. Isel, M. Merle. Rééducation et appareillage du poignet et de la main rhumatoïdes, du stade médical au stade chirurgical. EMC - Kinésithérapie-Médecine physique-Réadaptation 2008:1-18 [Article 26-220-B-30].

ii. Système musculo-tendineux

Les tendons de la main sont la terminaison des 15 *muscles extrinsèques* (dont l'origine est l'avant-bras) d'une part, et des 11 *muscles intrinsèques* de la main elle-même d'autre part. A la face ventrale, se trouvent les *tendons fléchisseurs* des doigts et du poignet dont la majorité chemine à travers *le canal carpien*. Chaque doigt présente un fléchisseur superficiel et un fléchisseur profond sauf le pouce, composé d'un court et d'un long fléchisseur. En arrière se situent les *tendons extenseurs* des doigts et du poignet. L'*éminence thénar* est un groupe musculaire intrinsèque palmaire dédié au pouce. Son équivalent interne est l'*éminence hypothénar*, autour du dernier rayon. Enfin, il existe des muscles intrinsèques inter-métacarpiens appelés *interosseux*. Les ligaments des faces palmaire et latérale des doigts ont un rôle de protection des pédicules vasculo-nerveux et de fixation de la peau. A la face dorsale, les ligaments rétinaculaires et triangulaires assurent la stabilisation des tendons et la coordination des mouvements des doigts.

iii. Système vasculo-nerveux

Les trois nerfs principaux de la main sont le *nerf médian*, le *nerf radial* et le *nerf cubital*. Ces deux derniers prennent leur origine au niveau du plexus brachial en sus claviculaire, puis descendent dans le bras pour assurer les fonctions sensitives et motrices de la main. Le nerf médian agit comme un fléchisseur du poignet et des doigts et innerve la face palmaire de la main. Chaque doigt est innervé par un *nerf collatéral* interne et externe issu du nerf médian pour les trois premiers rayons et la moitié du 4^{ème} doigt, et du nerf cubital pour l'autre moitié et le 5^{ème} rayon. Les deux principales artères de la main sont l'*artère radiale* en externe et l'*artère cubitale* en interne qui se réunissent dans la paume en *arcade palmaire*. Chaque doigt est vascularisé par une artère et une veine collatérale interne et externe participant, avec le nerf collatéral, au pédicule vasculo-nerveux du doigt.

iv. Couverture cutanée

La main a le rapport surface cutanée/volume le plus important du corps humain. La peau des mains est divisée en deux types histologiques et fonctionnels distincts. La peau dorsale, fine et souple, a un rôle esthétique clé. La peau de la surface palmaire, bien plus épaisse, remplit une fonction de protection majeure contre les abrasions et est le site de nombreux récepteurs tactiles et mécano sensoriels. Ses empreintes et plis cutanés favorisent l'adhérence et la stabilité des prises. Sur l'homonculus de Penfield, la somatotopie de la main, tant motrice que sensitive (2/3 des fibres) est tout à fait disproportionnée.

b) Classification des préhensions

i. Classification temporelle

Trois phases se succèdent, conditionnées par l'objet en jeu :

- *Phase d'approche* (ou *pregrasp phase*) induite par les propriétés extrinsèques de l'objet (position dans l'espace). Les prérequis de cette étape sont la vue et la mémorisation des expériences antérieures.
- *Phase de saisie* (ou *grasp phase*) dictée par les propriétés intrinsèques de l'objet (taille, poids, forme).
- *Phase de manipulation* (ou *manipulation phase*) dépendante à la fois des propriétés intrinsèques et extrinsèques.

ii. Classifications anatomique et fonctionnelle

Depuis Schlesinger en 1919, il semble exister autant de nomenclatures que d'auteurs. On peut d'abord distinguer les types de préhension selon³⁰³ :

- *L'anatomie*, décrivant les structures de la main impliquées.
- *L'objet*, cible de cette préhension : prise cylindrique pour un tube, prise sphérique pour une boule, prise plate pour un livre...
- *La fonctionnalité*. Sur la base de la dichotomie puissance/précision, certains auteurs ont construit un arbre hiérarchique des saisies. Schématiquement, on discerne les *préhensions fines* appelées pinces, qui n'utilisent que deux à trois doigts, des *préhensions globales* ou de force, mettant en jeu l'ensemble de la main (Figure 29).

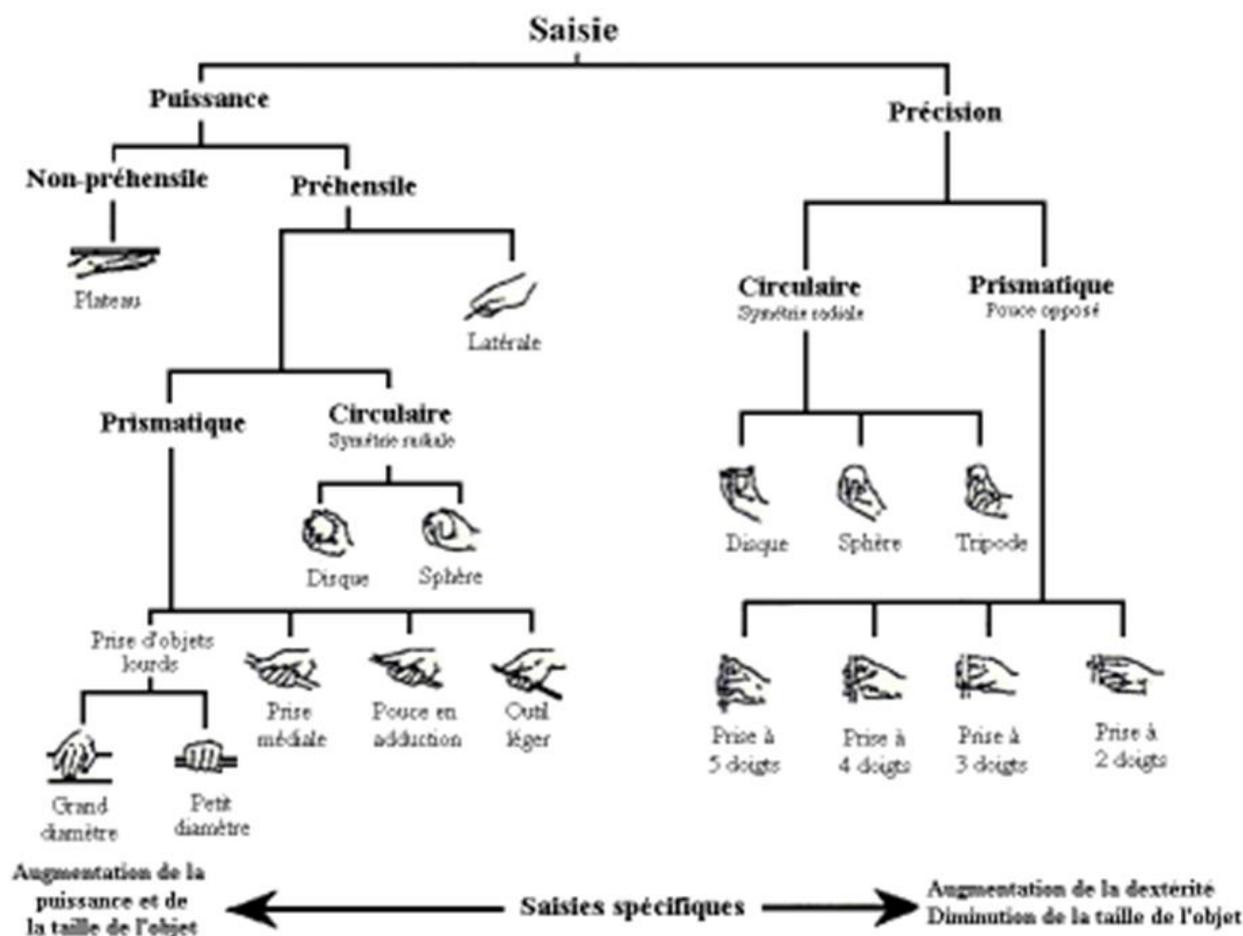


Figure 29. Classification des postures manuelles selon Cutkosky. D'après Carenzi F., Etude biomécanique de la posture de saisie lors d'un mouvement de préhension : analyse cinématique, modélisation et simulation [Thèse de doctorat]. Paris, France / Université Paris XII, 2006.

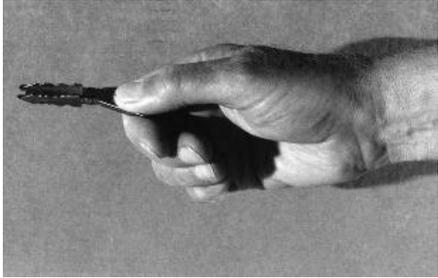
La classification de Kadandji, communément utilisée, s'applique bien à la manipulation d'un collyre hypotonisant²⁹⁹ :

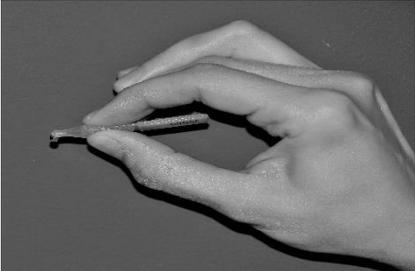
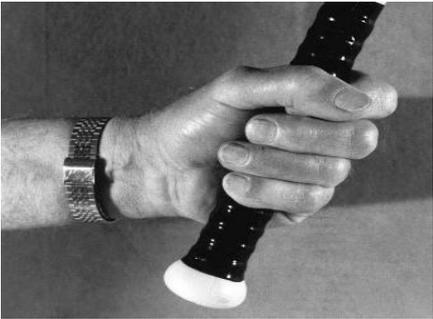
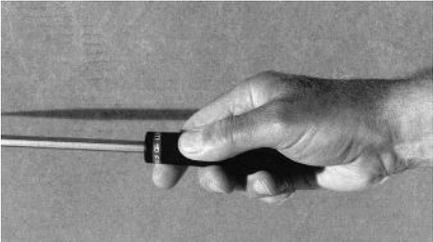
- *Les prises palmaires* font intervenir les doigts et la paume de la main. Elles sont de 2 types selon l'utilisation du pouce (« à pleine main ») ou non (« digito-palmaire »). La pince digito-palmaire peut mettre en jeu, par flexion-enroulement contre la paume de la main, tantôt les 4 doigts longs tantôt les deux derniers uniquement. Elle convient particulièrement aux prises rapides d'objets cylindriques, comme des flacons multidoses.
- *Les prises digitales.* Ce sont les plus courantes et elles dépendent du nombre de doigts sollicités : prises pentadigitales, tétradigitales, tridigitales (le plus souvent entre le pouce l'index et le majeur) et bidigitales ou *prise à deux mors*, elle-même divisée en 3 sous-groupes :
 - o *Prise interdigitale excluant le pouce* (« side to side »). Il s'agit d'un mouvement d'abduction-adduction des doigts. La force requise est faible.

- *Prise digitothénarienne*, basée sur la flexion des articulations métacarpo phalangiennes, le 1^{er} rayon en particulier. La force nécessaire est plus importante.
- *Prise pollicidigitale*, selon l'utilisation du pouce en opposition complète ou non. Il s'agit de la seule pince possible pour presser un flacon unidose.
- *Les prises centrées* par un axe de symétrie longitudinal (le plus souvent celui de l'avant-bras). L'objet, souvent de forme allongée, est saisi entre le pouce et les trois derniers doigts, l'index jouant un rôle directionnel et stabilisateur.

La figure 30 illustre ces pinces théoriques dans leurs utilisations quotidiennes et leurs applications particulières en ophtalmologie :

Figure 30. Exemples de pinces et de prises utilisées en pratique courante et lors de la manipulation de collyres. AS Villemont, d'après Delprat J, Ehrler S, Romain M, Bilan de la préhension. Dans EMC-Kinésithérapie-Médecine physique-Réadaptation 2002 :1-16[Article 26 – 008 –D-20].

Type de pince	Application fonctionnelle	
<p>Pince pollicidigitale subtermino-latérale ou <i>key-pinch</i> (pouce en opposition incomplète)</p>		

<p>Pince subtermino-subterminale ou pince longue <i>(pouce en opposition complète)</i></p>		  
<p>Préhension globale de force ou transversale <i>(pouce en opposition complète)</i></p>		
<p>Préhension globale oblique ou directionnelle <i>(pouce en opposition incomplète)</i></p>		

c) La main vieillissante

Le vieillissement physiologique et les complications pathologiques du membre supérieur peuvent être imputés à certains facteurs intrinsèques et extrinsèques³⁰⁰ (Tableau7) :

Facteurs intrinsèques	Facteurs extrinsèques
Facteurs héréditaires	Facteurs environnementaux (irradiations UV, expositions chimiques)
Facteurs endocriniens	Facteurs comportementaux (sédentarité, maladies professionnelles)
Facteurs métaboliques	Malnutrition
Pathologies acquises des tissus mous (muscles, tendons, plexus vasculo-nerveux) et durs (os, cartilage, ongle)	Traumatismes

Tableau 7. Facteurs causaux du vieillissement physiologique et pathologique du membre supérieur

Au rang des pathologies externes influençant les fonctions manuelles, Carmelli et Coll. accordent une importance égale à l'influence des maladies dégénératives du système nerveux central comme Parkinson et à celle des atteintes oculaires, soulignant que les baisses d'acuité visuelle contribuent à l'altération des mouvements de précision.

i. Vieillesse musculaire

La réduction de la masse musculaire varie dans des proportions de 25% à 45%. Cette « sarcopénie de la vieillesse » est la principale responsable de la diminution de la force de préhension. Sur le plan histologique, on observe une raréfaction en nombre et en longueur des fibres musculaires prédominant dans l'éminence thénar. Or, celle-ci représente 40 % de la musculature intrinsèque de la main et joue un rôle important dans la stabilisation du pouce lors de prises d'objets.

ii. Vieillesse tendineuse

Les changements biochimiques rendent compte d'un tissu conjonctif plus irrégulier (réduction de la teneur en eau, perte en protéoglycanes et en fibres de collagène I) et d'une microvascularisation

moins dense. Les valeurs maximales de résistance à la traction pour les tendons âgés diminuent de 30 à 50%.

iii. Vieillessement ostéo-articulaire

Poignet et doigts sont particulièrement sujets à l'arthrose, à la polyarthrite rhumatoïde et à l'ostéoporose. Douleurs, destructions et déformations articulaires limitent les amplitudes articulaires nécessaires aux activités manuelles les plus courantes. Après l'âge de 50 ans, la densité osseuse de la main diminue d'environ 0,72% par an, à l'origine de fracture pauci-traumatiques (ex : fracture de Pouteau-Colles).

iv. Vieillessement cutané

La diminution de l'activité mitotique et du renouvellement des kératinocytes est à l'origine de processus de réparation beaucoup plus lents avec l'âge. La perte des divers mécanorécepteurs sensoriels contribue à la lenteur dans le traitement de l'information afférente associée au mouvement de la main.

v. Conséquences fonctionnelles

Après avoir atteint leur maximum vers l'âge de 30 ans, les capacités fonctionnelles de la main restent assez stables jusqu'à 65 ans, puis accusent une lente diminution. A partir de 75 ans, les différences d'âge deviennent plus apparentes en ce qui concerne la force de préhension et de pince, le temps de performance et la portée du mouvement. Ainsi, les amplitudes fonctionnelles du poignet d'une personne de 90 ans ne représentent que 60% de celles d'un individu de 30 ans (Figure 31). La force manuelle d'une femme représente un tiers à la moitié de celle de l'homme. En outre, les écarts physiologiques entre les sexes se creusent avec l'âge : les femmes connaissent une diminution plus importante et plus précoce de la dextérité et de la force manuelles que les hommes^{301,302}.

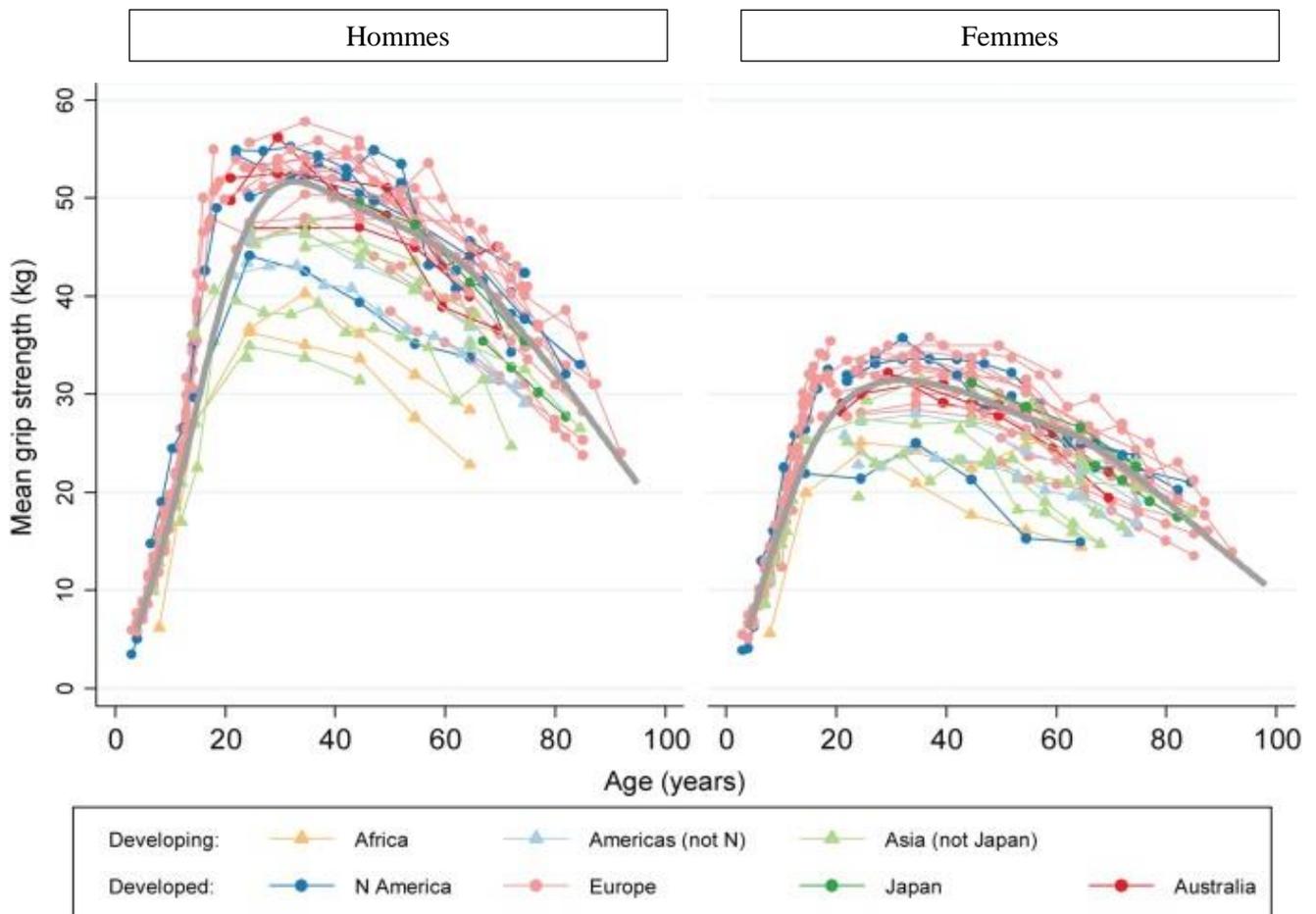


Figure 31. Représentation de la force de prise en kg en fonction de l'âge, selon le sexe et l'origine géographique. Chaque point correspond à la valeur moyenne d'un échantillon de distribution normale (triangle pour les régions développées, rond pour les régions en développement). La courbe grise montre les valeurs moyennes de 12 études britanniques. D'après Dodds RM, Global variation in grip strength: a systematic review and meta-analysis of normative data, *Age and Ageing*. 2016 ; 45(2): 209-216

La fonction manuelle s'adapte aux pathologies qui limitent ses performances : la main rhumatoïde, par exemple, sollicite davantage une prise palmaire qu'une pince bidigitale. La force de préhension est désormais considérée comme un indicateur global de l'état de santé actuel et futur des individus (Figure 32)^{303,304}. Elle peut s'appréhender d'abord très objectivement, comme nous allons le voir dans le paragraphe suivant.

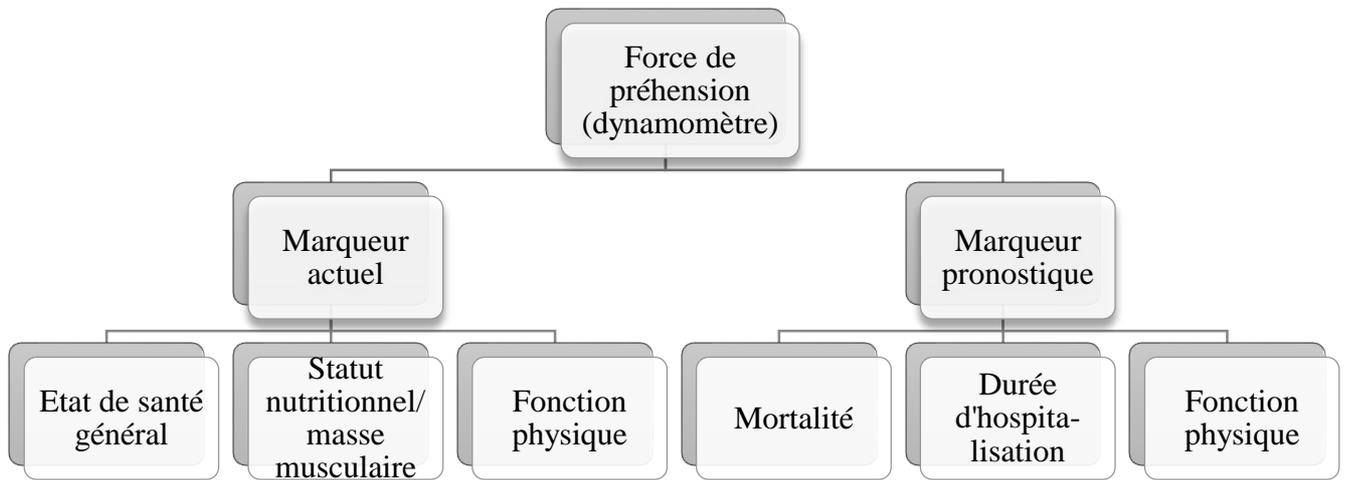


Figure 32. La force de préhension, un marqueur pronostic et actuel de l'état de santé général. AS Villemont, d'après Ratanan T et al., Midlife hand grip strength as a predictor of old age disability, JAMA. 1999, 558-560.

d) Force, contrainte et déformation appliquées aux conditionnements de collyres hypotonisants

i. Définitions

La force F , exprimée en Newton, est un vecteur capable de déformer un corps ou de modifier son mouvement.

La contrainte Σ , exprimée en Pascal, est une force (F) appliquée sur un objet par unité de surface (A), selon l'équation $\Sigma = FA$.

La *déformation* est un changement de forme d'un matériau sous l'effet d'une force externe. Son importance dépend des propriétés de la matière, de la magnitude, de la direction et de la durée de la force appliquée. Pour les matériaux, il existe une relation linéaire entre la force exercée et la longueur résultante, où la pente de cette courbe (module de Young) représente la raideur du matériau. Ainsi, plus un matériau est difficile à allonger pour une force donnée, plus il est considéré comme étant rigide. La rigidité dépend à la fois de la composition et de la taille du matériau. Les flacons de collyres, en matière plastique, sont considérés comme peu rigides ou souples³⁰⁵.

La force musculaire est la force volontaire maximale que le squelette musculaire peut appliquer à l'environnement. La force du membre supérieur est celle le plus communément mesurée, malgré l'absence de procédure totalement standardisée³⁰². Le dynamomètre de Jamar est considéré comme le gold-standard de mesure de la force de poigne ; on retient la moyenne de 5 écartements

successifs et de 3 mesures alternées. La sarcopénie est quant à elle définie comme une force au moins inférieure à 1 écart type à la force moyenne d'une population jeune (20-40 ans) et en bonne santé³⁰². L'*American Society of Hand Therapist* (ASHT) recommande des mesures sur un patient assis, épaule en adduction, coude fléchi 90°, avant-bras en position neutre et poignet entre 0 et 30° de dorsiflexion³⁰⁶. Il existe donc une discordance entre la position du membre supérieur utile à l'instillation d'un collyre et celle préconisée par l'ASHT. On observe en effet une différence de force manuelle significative lorsque le coude est fléchi à 90° et une flexion à 45°, utile pour atteindre l'œil³⁰⁷.

Le dynamomètre est-t-il alors vraiment un outil adapté à l'évaluation de la qualité d'instillation ?

ii. Application aux conditionnements des collyres

La force exercée sur un flacon est mesurée dans la littérature selon deux grands points de vue :

- La mesure artificielle d'une force exercée par une machine (appareil de jauge ou à levier) directement sur le flacon (Figure 33) ;



Figure 33. Dispositifs utilisés en études cliniques pour mesurer les forces nécessaires à l'expulsion d'une goutte d'hypotonisant de son flacon : appareil à levier (à gauche) et appareil de jauge de force (à droite). D'après Neshier R, A model for quantifying difficulty in squeezing eyedrops from their containers, *Arch. Ophthalmol.* 2007 ;125(8): 1114-1117 et d'après Moore D, Squeeze Me if You Can: Variability in Force Requirements to Extract a Drop From Common Glaucoma Bottles, *J Glaucoma*, 2016 ; 25(9) :780-784

- La mesure de la force de préhension exercée par le patient sur un dynamomètre manuel.

L'intérêt de cette méthode est de s'appliquer à la main humaine ; la limite qui en découle directement est d'exercer une force maximale sur un dynamomètre, et non pas une force optimale sur un flacon. En effet, un patient dont la force maximale est à la limite de celle pour presser une bouteille arrivera certes à exprimer une goutte mais avec un tremblement de la main pouvant entraîner un contact ou une goutte extérieurs à l'œil : une oscillation du membre supérieur était vue dans la moitié

des situations, même si seuls 8% des patients le déclaraient²¹⁰. De la même manière, tester une machine éloignée de la dimension humaine : la pression devrait être confortablement exercée afin de satisfaire le patient et d'encourager l'observance.

Winfield et Coll. ont utilisé pour la première fois en 1990 un dynamomètre sur 3 flacons de larmes artificielles de 5, 10 et 20 ml. Deux cents patients, dont 32% de glaucomateux, ont été évalués par questionnaire à propos de leurs performances d'instillation et par test d'habileté en visant le centre d'une cible, et non l'œil, avec une goutte de collyre²¹⁰.

L'originalité de l'étude américaine menée par Drew et Coll. est d'avoir distingué d'une part la force maximale, et d'autre part la force confortable pouce-index exercée par un patient sur 13 conditionnements de PG, dont 3 en UD. Un total de 102 patients sains, sans antécédent musculo squelettique a été inclus³⁰⁸.

Quant à Moore et Coll., ils se sont intéressés à 21 bouteilles d'hypotonisants MTD, au volume compris entre 2.5 et 10 ml. Ils mesuraient aussi la force de pince de la main dominante. Les maladies rhumatologiques et neurologiques ont été acceptées et étudiées en rapport avec la force de pince, mais pas avec la qualité d'instillation finale³⁰⁹.

Kayikcioglu et Coll. se sont proposés de mettre en relation la qualité d'instillation de larmes artificielles MTD de 66 patients glaucomateux et leur force de prise à l'aide d'un dynamomètre de Javal. A nouveau, maladies neuro et arthro dégénératives étaient exclues²⁷².

Connor et Severn ont utilisé un capteur de pression statique pour mesurer la force nécessaire à l'émission d'une goutte. Quinze bouteilles de traitements hypotonisants ont été testées dont 2 en unidoses³¹⁰.

Nesher et Coll. ont conçu un appareil à levier composé de deux bras enserrant un flacon. Aucune place n'était accordée aux UD²⁶⁰.

Malgré la diversité des protocoles mis en œuvre, certains résultats sont communs à l'ensemble de ces travaux :

- *A propos des flacons*

L'absence de standardisation des conditionnements explique les très grandes différences de forces nécessaires à l'expression une goutte par une machine : la force moyenne à l'expression de la première goutte s'échelonne de 3 à 44N dans les études sus citées. Plus les bouteilles MTD d'une même classe

thérapeutique étaient larges et moins la force requise était importante, ce qui est conforme à la loi d'élasticité de Hooke. Les auteurs pour lesquels la taille du dispositif n'avait pas d'influence comparaient des flacons aux volumes proches, sans inclure d'UD. Seuls deux essais ont introduit des dosettes à usage unique: trois prostaglandines³⁰⁸, un bêtabloquant et un alpha-2-mimétique³¹⁸. Or, les forces utiles à la pression d'une UD (11.3 et 12.9N) étaient certes plus importantes que la moyenne des conditionnements mais jamais aberrantes en regard des MTD dans l'étude de Connor et Severn. La force nécessaire à l'expression d'une goutte de Monoprost était même significativement plus faible que celle employée avec le Travatan® (p=0.001) et le Lumigan® MTD (p=0.034). La force nécessaire à la pression d'une UD de Lumigan®, disponible au Royaume-Uni, était significativement plus faible que celle utilisée pour avec le générique du latanoprost MTD (p=0.024) et le Lumigan® MTD (p=0.001). Toutefois aucune autre différence notable n'a été constatée avec les 9 autres flacons MTD (Figure 34).

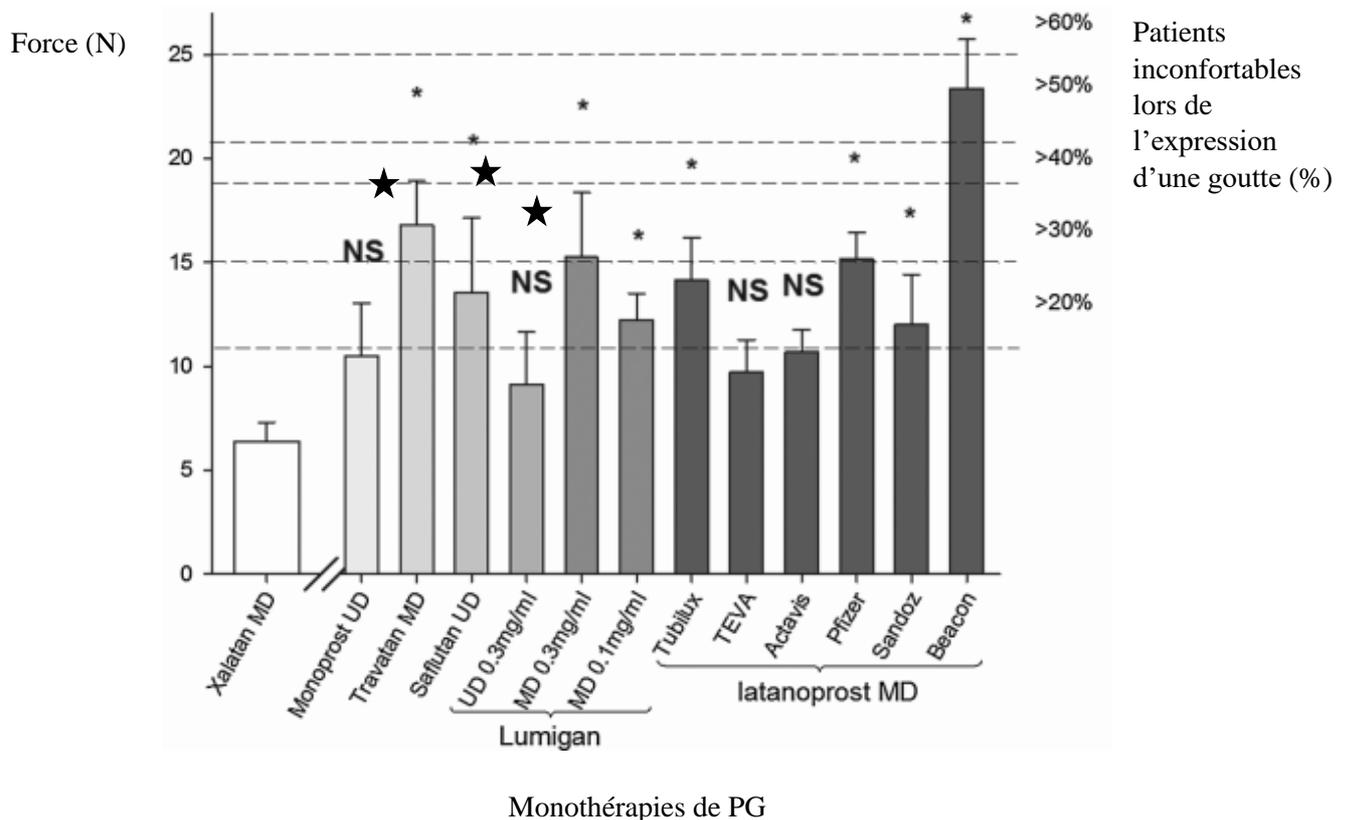


Figure 34. Forces de pression requises pour exprimer une goutte de prostaglandines. Etoile pleine = UD, * = p<0.05 et NS = différence non significative comparée au Xalatan. D'après Drew T, Wolffsohn JS, Usability of prostaglandin monotherapy eye droppers, Br J Ophthalmol 2015;99:1251-1254

La force croît avec la vacuité du flacon MTD, en raison de la plus grande compressibilité de l'air par rapport à un liquide^{210,308,309}. Cette force augmente aussi avec la réfrigération des tubes²¹⁰.

Par ailleurs, il existait une différence significative entre les forces nécessaires à l'extraction d'une goutte de BB versus PG, depuis des flacons identiques ($p=0.01$). Cela s'expliquerait par les viscosités différentes des solutions. Cette importance du contenant a déjà été mise en lumière dans les travaux à propos des fluctuations de volumes des gouttes de collyres.

Plusieurs variables déterminent la taille de la goutte délivrée¹⁷⁸ :

- *A propos des caractéristiques du conditionnement*, la surface effective de l'orifice externe du dispositif varie selon le design de la bouteille mais aussi selon son angle d'inclinaison ; la vitesse d'expulsion des gouttes dépend à la fois des propriétés des contenants et de la force de pression par le malade³¹¹. Selon la loi de Tate, plus le diamètre de l'orifice est petit et plus la taille des gouttes l'est aussi. Une force plus importante permet d'exprimer des gouttes de volume plus important. Le volume des gouttes est plus grand en MTD qu'en UD^{309,310}.
- *A propos des caractéristiques physico-chimiques de la solution*, on mentionne la surface de tension, la viscosité, la densité, et le degré d'adhésion de la solution à l'orifice du dispositif³¹². Selon la loi de Tate toujours, plus la surface de tension est faible et plus la goutte sera petite. La surface de tension dépend de la présence et de la concentration du principe actif, des conservateurs et des agents adjuvants.
- *Parmi les caractéristiques de manipulation*, l'inclinaison et la compression des dispositifs par le patient sont fondamentaux. La bouteille devrait être tenue perpendiculairement à l'œil pour obtenir des gouttes de taille uniforme. L'inclinaison à 45° réduit la taille de la goutte.

- *A propos des patients*

Les forces maximales de préhension étaient comprises entre 50 et 65N^{272,308,309}, avec des différences d'un facteur 8 entre les extrêmes d'un même échantillon³⁰⁹. Selon Moore et Coll., 40% des patients de son essai avaient une force de pince maximale inférieure à la force de pression d'une bouteille. Drew et Coll. relevaient une force confortable moyenne de 25.9N soit 40% en-deçà de la force maximale, avec des amplitudes d'un facteur 70. Les dispositifs qui nécessitaient le plus de force auraient été à l'origine d'un inconfort chez 50% des 102 individus testés. Au contraire, les patients avec une force importante risquaient de presser trop facilement les bouteilles et de faire couler un flux continu de gouttes. A la variabilité inter-individus, s'ajoutent la variabilité intra-individu selon le nyctémère et la main dominante (10% plus puissante)³⁰². Kayikcioglu et Coll. trouvaient une différence statistiquement significative ($p=0.039$) dans la force maximale exercée entre les patients touchant les tissus péri-oculaires et ceux sans contact. Aucun lien n'était avéré entre la force manuelle et le site d'instillation ou la sévérité de l'atteinte périmétrique ($p = 0.191$).

Fonction complexe par excellence, la préhension impose de considérer la rapidité, la précision, le confort, l'endurance dans le maintien d'une position et la répétition possible du geste, conditions essentielles pour une instillation efficace. Seul le travail de Kayikcioglu et Coll. observe conjointement l'auto-instillation et la fonction manuelle, mais il s'arrête à des mesures de force en newtons, très mécaniques et théoriques²⁷².

Comment apprécier de façon globale tant de composantes intriquées et interdépendantes ? Quel outil valide choisir pour une utilisation clinique courante ?

e) Evaluation du handicap du membre supérieur : l'exemple du questionnaire *QuickDASH*

i. Définitions

Selon l'article 2 de la loi du 11 février 2005, « constitue un handicap [...] toute limitation d'activité ou restriction de participation à la vie en société subie dans son environnement par une personne en raison d'une altération substantielle, durable ou définitive, d'une ou plusieurs fonctions physiques, sensorielles, mentales, cognitives ou psychiques ». La Classification Internationale du Fonctionnement, du Handicap et de la Santé (CIF) proposée par l'OMS en 2001 définit le handicap comme l'interaction de plusieurs concepts, sous l'influence de facteurs personnels et environnementaux :

- La *déficiences* est la perte ou l'altération d'une structure ou d'une fonction psychologique, physiologique ou anatomique. Dans notre cas, il pourrait s'agir d'une réduction des amplitudes articulaires du bras, ou d'une perte de force musculaire.
- La *limitation d'une activité* est la difficulté rencontrée dans l'exécution d'une tâche ou d'une action par une personne. Dans notre étude, il s'agit de l'impossibilité d'instiller une goutte.
- La *restriction de participation* est le problème rencontré pour prendre part à une situation de vie sociale, que nous avons estimé par les questionnaires NEI-VFQ 25 et *QuickDASH*.

ii. Une méthode d'évaluation : le questionnaire Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (DASH)

L'évaluation d'un état de santé est donc soumise à la subjectivité du patient (douleur, satisfaction...), à la subjectivité de l'examineur (connaissances, interprétation...) et dans une

certaines mesures à celle de la société (aptitude au travail...). On oppose habituellement dans l'évaluation d'un handicap des critères objectifs et subjectifs, qualitatifs et quantitatifs mais une approche globale de la qualité de vie doit leur accorder une importance égale.

- Concept

Le questionnaire DASH est né en 1994 de la collaboration entre l'*Institute for Work & Health* et l'*American Academy of Orthopaedic Surgeons* (AAOS). Il s'agit d'un auto-questionnaire semi-spécifique d'évaluation par le patient de son incapacité globale des deux membres supérieurs, pour toutes les pathologies musculo-squelettiques. Il permet l'évaluation initiale puis le suivi de la fonction et des symptômes des malades. Enfants exclus, il s'adresse à une large population : hommes et femmes, actifs ou non, sportifs ou sédentaires. Il comporte 30 items décrivant les activités de la vie quotidienne, les relations sociales, la mobilité, la douleur et le sommeil. Deux modules optionnels de 4 items chacun évaluent les activités professionnelles, sportives et artistiques. Depuis sa création, 50 traductions et adaptations transculturelles ont été validées : le même outil peut ainsi être utilisé dans différents pays, permettant des études internationales¹¹⁰. De tous les *Patients Reported Outcomes* disponibles en orthopédie, le DASH est considéré comme le meilleur outil d'évaluation globale des 2 membres supérieurs³¹⁴. Il a été démontré une corrélation négative très significative entre score DASH, forces de préhension et forces de pince y compris chez des sujets sains³¹⁵. La version française est disponible depuis 2001 et a fait l'objet de recommandations par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2008 dans la rééducation de l'épaule³¹⁶. Il existe une version abrégée, le *QuickDASH*, composé de 11 items et des 2 mêmes modules optionnels (Tableau 8).

Détails des items	Nombre d'items	
	DASH	QuickDASH
Activités quotidiennes	21	6
Relations sociales	1	1
Douleur	3	2
Mobilité	2	-
Force	2	1
Sommeil	1	1
Module optionnel : travail	4	4
Module optionnel : sport/musique	4	4

Tableau 8. Description et comparaison des items des questionnaires DASH et QuickDASH

- Utilisation pratique

L'examineur introduit le questionnaire en précisant que les réponses concernent les symptômes des 7 derniers jours. Chaque question est cotée de 1 à 5 ; plus le score est élevé et plus le handicap est important. Un score global, de 0 à 100, est calculé par la formule suivante :

$$[[(score des n réponses) - 1] / n] \times 25$$

Le *QuickDASH* n'est pas valide s'il manque plus d'une réponse. Le détail des questions est présenté en annexe 3.

- Résultats et intérêts

Le *QuickDASH* est un outil valide, sensible, discriminatif et bien corrélé ($r \geq 0.97$) au *DASH* et à d'autres échelles comme le *Shoulder Pain And Disabilities Index* (SPADI). Il jouit en outre d'une bonne cohérence interne et d'une bonne reproductibilité. Puisque le questionnaire est rempli par le patient lui-même, les résultats ne sont pas soumis à une variabilité inter-juges. Simple et rapide, il est adapté à la consultation. Par rapport à la version longue, le *QuickDASH* aurait tendance à surestimer les symptômes et surestimer le handicap ; il est évidemment moins spécifique puisque couvrant moins de domaines que le test original⁶⁷.

Le *QuickDASH* est un outil performant d'évaluation fonctionnelle du membre supérieur, en pratique quotidienne et en recherche clinique. Son utilisation est une des originalités de notre étude.

PARTIE 2 : ARTICLE SCIENTIFIQUE ORIGINAL

Comparaison de la qualité d'instillation des collyres

conditionnés en unidoses et multidoses chez le patient glaucomateux :

étude prospective multicentrique randomisée en cross-over

Anne-Sophie Villemont MD^{1,6}, Florent Aptel MD, PhD^{2,7}, Pierre Cunnac MD^{2,7}, Rébecca Sallit MD^{1,6}, Muriel Rabilloud MD, PhD^{4,5,6}, Muriel Poli MD, PhD³, Philippe Denis MD, PhD^{1,6}

¹ Service d'ophtalmologie, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon, France

² Service d'ophtalmologie, Centre Hospitalier Universitaire, Grenoble, France

³ Service d'ophtalmologie Pôle Vision, Clinique du Val d'Ouest, Ecully, France

⁴ Service de biostatistique et bioinformatique des Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

⁵ CNRS UMR 558, laboratoire biostatistique santé, Villeurbanne, France

⁶ Université Claude-Bernard Lyon 1, Villeurbanne, France

⁷ Université Grenoble Alpes, Saint-Martin-d'Hères, France

Auteur correspondant : Anne-Sophie Villemont

Adresse : Service d'ophtalmologie – Bâtiment R, Hôpital de la Croix-Rousse

103, Grande Rue de la Croix-Rousse

69317 LYON Cedex 04

Numéro de téléphone : +33 426 109 323

Numéro de fax : +33 426 732 987

E-mail : as.villemont@hotmail.fr

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

I. RESUME

Objectifs : Décrire et comparer la qualité d'instillation des traitements topiques conditionnés en unidoses (UD) ou en flacon multidoses (MTD) chez le patient glaucomateux ou hypertone. Les facteurs susceptibles d'influencer l'instillation d'un collyre étaient évalués, en prenant en compte pour la première fois la fonction du membre supérieur.

Méthodes : Nous avons mené une étude prospective, multicentrique, randomisée et en cross-over de novembre 2016 à juin 2017. Les principaux critères d'inclusion étaient un glaucome ou une hypertonie intraoculaire avec un angle irido-cornéen ouvert, et une pression intraoculaire contrôlée depuis plus de trois mois par un traitement hypotonisant stable, instillé par le patient lui-même. Il était demandé aux participants de s'administrer successivement une goutte de larmes artificielles conditionnées en UD et en MTD, devant un observateur externe. Chaque œil était analysé en tant qu'œil le plus ou le moins atteint selon les déficits du champ visuel. L'instillation correcte était définie comme la dépose d'une unique goutte dans le cul-de-sac conjonctival inférieur, sans contact de l'embout du dispositif avec le globe ou les tissus péri-oculaires. La fonction du membre supérieur était estimée par le score de l'auto-questionnaire *QuickDASH*.

Résultats : Un total de 239 yeux de 173 patients a été inclus : 97 cas ont été analysés dans le groupe de l'œil le plus atteint et 142 dans le groupe du meilleur œil. Parmi les yeux les plus atteints, 33% des cas ont répondu aux caractéristiques d'une instillation correcte en MTD contre 32% en UD ($p=1$). Dans le groupe des yeux les moins atteints, 31.7% des cas ont réussi une administration optimale de collyre en MTD contre 27.5% en UD ($p=0.327$). Une association statistiquement significative a été constatée entre une instillation UD inadéquate, l'âge élevé ($p=0.021$), la sévérité d'atteinte du champ visuel ($p=0.035$) et le score de qualité de vie NEI-VFQ 25 bas ($p=0.028$) dans le groupe des yeux les moins touchés par le glaucome. Aucun lien n'existait entre le score *QuickDASH* et le critère composite « instillation correcte » avec UD ou MTD, et ce quel que soit l'œil considéré. Il existait une association statistiquement significative entre un score *QuickDASH* élevé et un nombre de gouttes expulsées supérieur à 2 avec MTD ($p=0.004$) et proche de la significativité avec UD ($p=0.07$) dans le groupe du meilleur œil.

Conclusion : Les taux d'instillation satisfaisante sont faibles, comparables entre UD et MTD et largement surestimés par les patients. Le praticien devrait accorder aux UD une place de choix dans son arsenal thérapeutique en s'efforçant de tester leur manipulation par les patients, en particulier les personnes âgées ou souffrant d'un glaucome avancé.

MOTS-CLES : glaucome ; hypertonie intraoculaire ; observance ; instillation ; collyre ; unidose ; multidose ; motricité du membre supérieur ; questionnaire *QuickDASH*.

I. INTRODUCTION

Première cause de cécité irréversible dans le monde, le glaucome associe à une incidence élevée son pronostic médiocre en l'absence de traitement approprié. Les méta-analyses s'accordent à dénombrer 57.5 millions de glaucomeux à angle ouvert en 2015^{203,204}, et estiment ce chiffre à 111 millions en 2040². Sa prévalence augmente de façon exponentielle avec l'âge et est multipliée par 2 à chaque décennie, faisant des populations âgées une cible singulièrement affectée.

Malgré les innovations majeures et l'élargissement des indications de laser et de chirurgie mini invasive, les traitements topiques restent la première ligne thérapeutique recommandée pour abaisser la pression intraoculaire (PIO)^{5-7,317}.

Microscopie confocale, modèles tridimensionnels, analyses histologiques et moléculaires ont successivement démontré les conséquences néfastes de l'utilisation prolongée des conservateurs contenus dans la plupart des flacons multidoses (MTD), chlorure de benzalkonium en tête : instabilité du film lacrymal, inflammation conjonctivale, apoptose et métaplasie épithéliales cornéennes, remodelages trabéculaires¹⁰... Le choix d'un conditionnement à usage unique demeure l'une des stratégies de soustraction du conservateur les plus communément admises : en 2017, les unidoses (UD) représentent plus de 25% du marché des hypotonisants français (source : laboratoires Allergan).

La mauvaise observance des sujets glaucomeux est fréquente et les conséquences d'une instillation inadéquate parfois sévères²⁵⁷, avec un risque de progression de la maladie et de potentialisation des effets indésirables. Pourtant, la littérature est encore pauvre quant à l'aptitude des malades à manipuler les conditionnements UD, et peu d'études ont exploré le ressenti du patient. Les personnes âgées de plus de 75 ans se plaignent deux fois plus que les sujets jeunes des difficultés à presser leurs flacons de collyre, et l'une des raisons les plus souvent évoquées est la taille inadaptée du contenant^{210,318,319}. Il est en effet reconnu que la force de préhension reflète l'état de santé général et les capacités fonctionnelles globales d'un individu, et est un marqueur pronostic de durée d'hospitalisation, de handicap et de mortalité^{304,320,321}. L'utilisation de dynamomètres atteste de la grande variabilité des forces requises à l'expression d'une goutte selon le conditionnement UD ou MTD^{260,308-310}. Ces évaluations expérimentales, et très théoriques, des caractéristiques mécaniques des conditionnements rendent une évaluation clinique indispensable. A notre connaissance, seule l'équipe de Dietlein s'est intéressée à l'utilisation pratique des UD et à la comparaison avec les flacons conventionnels²⁷⁷. Cependant, les résultats de cette étude pilote de faible effectif, ayant exclu toutes maladies neurologiques ou musculo-squelettiques, demandent à être étendus.

L'objectif principal de ce travail est de décrire et de comparer la qualité d'instillation des traitements topiques conditionnés en UD ou en flacons MTD chez le patient glaucomeux ou

hypertone. Les facteurs susceptibles d'influencer l'instillation d'un collyre sont évalués de façon concomitante, en prenant en compte pour la première fois la fonctionnalité du membre supérieur.

II. METHODES

Design de l'étude et participants

Nous avons mené une étude prospective, multicentrique, randomisée, contrôlée en cross-over de novembre 2016 à juin 2017. Trois services d'ophtalmologie français, avec une compétence particulière dans la prise en charge des glaucomes, étaient impliqués : deux centres hospitalo-universitaires (Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon, Rhône ; CHU Grenoble-Alpes, Grenoble, Isère) et une clinique privée (Pôle Vison, Clinique du Val d'Ouest, Ecully, Rhône).

Étaient éligibles les cas consécutifs répondant aux critères d'inclusion suivants : (a) *critères éthiques* : âge supérieur à 18 ans ; consentement écrit compris, approuvé et signé (b) *critères médicaux* : meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) de loin supérieure ou égale à 20/30 ; équivalent sphérique compris entre -6.00 et +3.00 dioptries ; glaucome ou hypertension intraoculaire (HTIO) unilatérale ou bilatérale ; angle ouvert à la gonioscopie ; PIO contrôlée depuis plus de trois mois sous traitement hypotonisant identique (pas de changement de traitement médical durant l'étude) ; instillation réalisée par le patient lui-même de collyres conditionnés en UD ou MTD pendant au moins 3 mois.

De même, les critères d'exclusion étaient tant (a) *éthiques* : mineur ou majeur incapable d'exprimer librement son consentement ; refus de participer à l'étude, que (b) *médicaux* : présence d'une autre pathologie oculaire pouvant influencer les résultats périmétriques ; antécédent de chirurgie du glaucome sur l'œil sélectionné ; angle fermé à la gonioscopie ; port de lentilles de contact ; allergie connue aux larmes artificielles en vente libre. Tout patient recevant ses collyres d'une tierce personne était exclu. La présence d'une pathologie du membre supérieur d'origine neurologique ou ostéo-articulaire ne compromettait pas la participation.

Ethique

L'étude a été conduite en accord avec les principes de la déclaration d'Helsinki et le protocole a été approuvé par le comité d'éthique de la Société Française d'Ophtalmologie. Informations orales et écrites étaient délivrées à chacun des participants, tenus de donner leur accord libre et éclairé avant inclusion.

Protocole de l'étude et intervention

Les données démographiques étaient collectées dans un premier temps, parmi lesquelles le sexe, l'âge et l'origine ethnique selon trois catégories (caucasienne, africaine, autre). L'histoire médicale oculaire se concentrait sur le diagnostic ophtalmologique (HTIO versus glaucome à angle ouvert ; étiologie primitive versus secondaire) et la sévérité de l'atteinte glaucomateuse. La durée d'évolution de la maladie était référencée en groupes : moins de 5 ans ; 5 à 10 ans ; plus de 10 ans. L'histoire des traitements topiques comprenait les antécédents d'utilisation de gouttes en UD et/ou MTD sur plus de trois mois, l'utilisation récente de gouttes en UD et/ou MTD sur les trois derniers mois, et l'existence de difficultés antérieures déclarées par le patient à l'instillation de ses propres gouttes en UD et/ou MTD. Dans ce dernier cas, trois explications étaient proposées : liées aux fonctions visuelles, liées à la motricité du membre supérieur ou autres. Les informations en rapport avec les thérapies actuelles ophtalmologiques et systémiques étaient détaillées : indications, classes pharmaceutiques, voies d'administration, galéniques et conditionnements, dénominations communes internationales et noms commerciaux, durées et fréquences d'administration.

Les patients bénéficiaient par la suite d'un examen ophtalmologique complet comprenant : la mesure de l'acuité visuelle (AV) sans et avec correction selon l'échelle de Snellen, la mesure de la PIO à aplanation au tonomètre de Goldmann, l'examen gonioscopique de l'ouverture et de la pigmentation de l'angle irido-cornéen, cotées selon les classifications de Shaffer et Scheie, l'examen à la lampe à fente du segment antérieur et le fond d'œil avec description de la papille. Un champ visuel datant de moins de 6 mois était réalisé par périmétrie standard automatisée (Humphrey Visual Field Analyser, Zeiss-Humphrey Systems, Dublin, CA) en utilisant la stratégie C-24-2 SITA-Standard. Les sujets répondaient à deux questionnaires : le Quick Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Questionnaire (*QuickDASH*) et le National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI-VFQ 25).

Enfin, il était demandé aux patients d'instiller eux-mêmes une goutte de collyres en UD et en MTD exactement de la même manière qu'ils l'auraient fait à la maison. Ils devaient choisir la même main, dominante ou non, pour les deux types de conditionnements. Cinq minutes séparaient l'administration des deux gouttes de larmes artificielles stériles fournies au patient. Unifluid® 6 mg/0.4 mL (Laboratoires Théa, Clermont-Ferrand, France) est une pipette UD en polyéthylène basse densité remplie avec 0.4 ml de povidone. Les larmes artificielles Martinet® 1.4% (Laboratoires Teofarma SRL, Pavia, Italie) sont des flacons MTD de 10 ml de chlorure de sodium ; leurs capuchons sont constitués de polyéthylène haute densité tandis que le corps des bouteilles est en polyéthylène basse densité (Figure 1). Un flacon neuf était utilisé pour chaque patient afin de maintenir un contenu identique et d'éviter une contamination. Les participants avaient à leur disposition un lavabo, du savon et une solution hydro-alcoolique, des mouchoirs en papier, un miroir, une chaise ou un brancard pour

s'allonger dans une pièce dédiée, où eux seuls et l'observateur étaient autorisés à prendre place durant l'intervention.



Figure 1. Dispositifs MTD (à gauche) et UD (à droite) délivrés successivement aux patients lors de la procédure.

Critère de jugement principal

L'instillation correcte était définie comme l'expulsion (A) d'une unique goutte (B) dans le cul-de-sac conjonctival inférieur (C) sans contact de l'embout du dispositif avec le globe ou les tissus péri-oculaires.

Critères de jugement secondaires

Le lien entre la capacité à administrer un collyre correctement et les critères démographiques, la sévérité du glaucome, les habitudes thérapeutiques, les comorbidités systémiques, la qualité de vie et le handicap du membre supérieur était évalué dans le même temps.

Mesure du critère de jugement principal

Afin de s'affranchir de toute ambiguïté et de garantir un recueil standardisé, chaque paramètre était dichotomisé (oui/non) ou catégorisé en un maximum de 4 classes, puis collecté sur des cahiers d'observations identiques pour les trois centres. Seule la mesure des temps était laissée comme variable continue. L'observateur était installé à distance confortable du patient, sans qu'un enregistrement vidéographique ne soit requis. L'ouverture des contenants était décrite selon : le besoin d'explication orale (oui/non), le besoin d'assistance technique (oui/non), le besoin d'aide manuelle (oui/non) et la réussite à exprimer une goutte hors du flacon (oui/non). L'évaluation de l'instillation

détaillait : le temps requis à l'ouverture du dispositif (secondes), le temps nécessaire à l'expression de la première goutte après ouverture (secondes), la nécessité d'agiter le flacon pour amorcer l'expulsion d'une goutte (oui/non), le nombre de gouttes exprimées (1 ou ≥ 2), le site d'instillation : dans l'œil (oui/non) et sa description précise en 4 catégories (cul-de-sac conjonctival et/ou conjonctive bulbaire et/ou cornée et/ou en dehors de l'œil), la présence d'un contact entre le dispositif et toute zone du visage (oui/non) et sa description (globe et/ou paupières et/ou peau), et enfin la survenue de la chute du flacon (oui/non).

Mesure des critères de jugement secondaires

La sévérité du glaucome était déterminée par la valeur de *Mean Deviation* (MD) du champ visuel, selon la classification d'Hodapp-Parrish-Anderson⁶⁹: Stade 0 (MD > 0.00 dB) = HTIO ou glaucome préperimétrique ; Stade 1 (MD de -0.01 à -6.00 dB) = glaucome débutant ; Stade 2 (MD de -6.01 à -12.00 dB) = glaucome modéré ; Stade 3 (MD de -12.01 à -20.00 dB) = glaucome avancé ; Stade 4 (MD < -20.01 dB) = glaucome sévère ; Stade 5 (champ visuel non réalisable) = glaucome agonique ou cécité légale. Des critères de fiabilité inférieurs à 20% ont été utilisés.

Le NEI-VFQ est un auto-questionnaire semi spécifique d'évaluation de la qualité de vie en rapport avec la fonction visuelle globale, quelle que soit la pathologie oculaire étudiée³²². Sa forme abrégée comporte 25 items regroupés en 13 domaines, qui sont : la santé générale (1), la vision générale (1), les douleurs oculaires (2), la vision de près (3) et de loin (3), la vision périphérique (1), la vision des couleurs (1), la conduite automobile (2), la vie sociale (3), la santé psychique en relation avec la vision (4), la limitation des activités (2) et la dépendance en relation avec la vision (2). Chaque question conduit à une réponse dichotomique (oui/non) ou cotée de 3 à 6 points. Le score de chaque item est transformé de 0 à 100. Le score composite global est la moyenne de ceux de chaque domaine après exclusion de la santé générale, afin de donner un poids égal à chaque sous-échelle. Plus le score est élevé et meilleure est la qualité de vie. Les propriétés psychométriques du NEI-VFQ 25 ont été démontrées chez des sujets glaucomateux (cohérence interne des items évalués, reproductibilité des réponses et facilité d'utilisation courante)²¹⁷. La version française du NEI-VFQ 25 a été validée et est présentée en annexe 2.

Le DASH est un auto-questionnaire semi-spécifique d'évaluation par le patient de son incapacité des deux membres supérieurs, toutes pathologies confondues³¹³. Il permet l'évaluation initiale puis le suivi de la fonction et des symptômes du malade. Il existe une version abrégée française, le *QuickDASH*, composée de 11 items : activités de la vie quotidienne (6), douleurs (2), relations sociales (1), force (1) et sommeil (1). Deux modules optionnels de 4 items chacun jugent le travail et les sports et loisirs. Chaque item fait référence aux symptômes des 7 derniers jours et suit

une gradation de 0 à 5. Le score global est étagé de 0 (restrictions fonctionnelles minimales) à 100 (restrictions fonctionnelles maximales). Le *QuickDASH* n'est plus valable s'il manque plus d'une réponse. Cet outil fiable, valide et sensible jouit d'une bonne cohérence interne et d'une bonne reproductibilité³²³. Les deux modules optionnels du *QuickDASH* n'ont pas été pris en compte dans cette étude. Les détails des items sont présentés en annexe 3.

Le patient était invité à répondre lui-même, à l'oral ou par écrit, à ces deux questionnaires. L'aide de l'investigateur était possible en cas de problème de compréhension.

Randomisation

Une table de randomisation a été générée à partir de la fonction aléatoire du logiciel Microsoft Excel 2013. Une randomisation restreinte stratifiée par centre a été choisie, sur l'ordre des yeux en cas de glaucome bilatéral (œil droit puis œil gauche ou œil gauche puis œil droit) et sur l'ordre des gouttes à instiller (UD puis MTD ou MTD puis UD). Chaque œil était analysé en tant qu'œil le plus ou le moins atteint selon les valeurs de la *Mean Deviation*. En cas de glaucome bilatéral, on procédait alors dans un second temps à la comparaison de la qualité d'installation entre les deux yeux inclus d'un même patient. Le même ophtalmologiste assurait l'enrôlement, l'inclusion, la randomisation, la mesure des critères de jugement et le recueil des données pour l'ensemble des participants de son centre.

Analyse statistique

Le calcul du nombre de sujets nécessaires n'était pas possible compte tenu des données limitées de la littérature sur le sujet. Les données ont été collectées sur tableur Microsoft Excel 2013. Toutes les analyses ont été réalisées par un statisticien indépendant en intention de traiter, avec le logiciel R Core Team 2017 version 3.3.3 (R foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche). La significativité statistique était acceptée pour une valeur p inférieure à 0.05. Concernant les données démographiques, moyennes et médianes ont été calculées pour les variables continues ; fréquences et pourcentages pour les variables catégorielles. Nous avons utilisé un test t de Student dans la comparaison des moyennes entre variables qualitatives et quantitatives de distribution gaussienne et un test de Chi2 pour les comparaisons des variables qualitatives en analyse univariée. Un test de MacNemar a été employé pour les comparaisons des séries appariées et un test de Welch pour les comparaisons des séries indépendantes de variances différentes.

Accessibilité aux données

Protocoles et données statistiques sont disponibles auprès de la Société Française d’Ophtalmologie et de l’auteur correspondant.

F. RESULTATS

Données initiales

Un total de 239 yeux de 173 patients a été inclus : 97 cas ont été analysés dans le groupe de l’œil le plus sévèrement atteint et 142 dans le groupe du meilleur œil. Parmi eux, 66 patients ont bénéficié de l’inclusion de leurs deux yeux. Aucune sortie n’a été déplorée en cours d’étude.

Caractéristiques démographiques et comorbidités

○ *Résultats sur l’œil le plus atteint*

On comptait 55.7% de femmes et 44.3% d’hommes. L’âge moyen était de 64.05 ± 13.92 [19 ; 89] ans avec 86.6% des cas d’origine caucasienne. Sur le plan systémique, le nombre moyen de pathologies générales par personne était de 1.4 [0 ; 8] et on dénombrait en moyenne 1.8 traitements généraux par individu, avec une amplitude de 0 à 11. Le score *QuickDASH* moyen était de 15.15 [0 ; 75].

○ *Résultats sur l’œil le moins atteint*

Il s’agissait de sujets masculins dans 49.3% des cas et féminins pour 50.7%. L’âge moyen était de 65.2 ± 13.53 [25 ; 89] ans. On dénombrait 87.3% de caucasiens. Sur le plan extra-ophtalmologique, le nombre moyen de maladies générales était de 1.5 par personne [0 ; 9] pour une moyenne de 1.9 [0 ; 10] traitements par voie systémique. Le score *QuickDASH* moyen était de 16.17 [0 ; 70.5].

Le détail des caractéristiques démographiques et des comorbidités générales est présenté dans le tableau 1a.

	Œil le plus atteint n (%)	Œil le moins atteint n (%)
Caractéristiques démographiques		
Nombre d'yeux	97	142
Latéralité		
Yeux droits	48 (49.5)	68 (47.9)
Yeux gauches	49 (50.5)	74 (52.1)
Sexe		
Femmes	54 (55.7)	72 (50.7)
Hommes	43 (44.3)	70 (49.3)
Origine ethnique		
Caucasienne	84 (86.6)	124 (87.3)
Africaine	7 (7.2)	10 (7.0)
Autre	6 (6.2)	8 (5.6)
Age (années)		
Moyenne ± ET [min ; max]	64.05 ± 13.92 [19 ; 89]	65.17 ± 13.53 [25 ; 89]
< 60	35 (36.1)	49 (34.5)
60-69	24 (24.7)	34 (23.9)
70-79	26 (26.8)	37 (26.1)
>80	12 (12.4)	22 (15.5)
Comorbidités systémiques		
Nombre de maladies chroniques		
Moyenne [min ; max]	1.4 [0 ; 8]	1.5 [0 ; 9]
0	28 (28.9)	40 (28.2)
1-3	64 (66.0)	92 (64.8)
4-5	1 (1.0)	7 (4.9)
≥6	3 (3.1)	3 (2.1)
NR	1 (1.0)	0 (0.0)
Nombre de traitements généraux		
Moyenne [min ; max]	1.8 [0 ; 11]	1.9 [0 ; 10]
0	35 (36.1)	52 (36.6)
1-3	47 (48.5)	64 (45.1)
4-9	13 (13.4)	22 (15.5)
≥10	2 (2.1)	4 (2.0)
Score QuickDASH [0-100]		
Moyenne [min ; max]	15.15 [0 ; 75]	16.17 [0 ; 70.5]

ET = écart type ; NR = non renseigné

Tableau 1a. Caractéristiques démographiques et des comorbidités systémiques

Caractéristiques cliniques ophtalmologiques

○ *Résultats sur l'œil le plus atteint*

Les glaucomes étaient d'origine primitive pour 88.7% d'entre eux. La MD moyenne était de -7.62 [-29.71 ; 0.77] dB avec 30.9% d'HTIO ou de glaucomes suspects, 33% de glaucomes débutants, 14.4% de glaucomes modérés, 8.2% de glaucomes avancés et 13.4% de glaucomes sévères. La durée moyenne d'évolution de la maladie était de 7 ans, dont 56.1% des diagnostics datant de moins de 5 ans. La MAVC moyenne de loin était de 0.02 ± 0.06 [-0.2 ; 0.2] logMAR, soit 20/20 sur l'échelle de Snellen, et l'AV de près non corrigée (celle principalement utile à l'instillation d'un collyre) de 0.59 ± 0.30 [0.06 ; 1.18] logMAR, soit 20/77.

○ *Résultats sur l'œil le moins atteint*

Hypertonies et glaucomes de ce groupe étaient d'origine primitive dans 90.1% des cas. La périmétrie relevait une MD moyenne à -6.02 [-25.82 ; 2.59] dB. En d'autres termes, 28.9% étaient des HTIO ou des glaucomes préperimétriques, 38% des glaucomes débutants, 14.8% des glaucomes modérés, 11.3% des glaucomes avancés et 7% des glaucomes sévères. La durée moyenne d'évolution de la maladie était de 8 ans et 48.6% des glaucomes ou HTIO évoluaient depuis moins de 5 ans. La MAVC moyenne de loin était de 0.03 ± 0.13 [-0.2 ; 1.0] logMAR, soit 20/20 sur l'échelle de Snellen, et l'AV de près non corrigée de 0.57 ± 0.32 [0.06 ; 1.18] logMAR, soit 20/77.

Les caractéristiques cliniques ophtalmologiques des yeux inclus sont référencées dans le tableau 1b.

	Œil le plus atteint n (%)	Œil le moins atteint n (%)
Caractéristiques cliniques ophtalmologiques		
Nature du glaucome		
GPAO	86 (88.7)	128 (90.1)
Pigmentaire	3 (3.1)	4 (2.8)
Pseudo-exfoliatif	3 (3.1)	4 (2.8)
GPN	2 (2.1)	3 (2.1)
Traumatique	1 (1.0)	2 (1.0)
Cortisoné	1 (1.0)	0 (0.0)
Juvenile	1 (1.0)	1 (0.7)
Mean Deviation (dB)		
Moyenne [min ; max]	-7.62 [-29.71 ; 0.77]	-6.02 [-25.82 ; 2.59]
Sévérité		
Stade 0	30 (30.9)	41 (28.9)
Stade 1	32 (33.0)	54 (38.0)
Stade 2	14 (14.4)	21 (14.8)
Stade 3	8 (8.2)	16 (11.3)
Stade 4	13 (13.4)	10 (7.0)
Pattern Standard Deviation (dB)		
Moyenne [min ; max]	5.54 [1.05 ; 16.37]	4.86 [0.96 ; 15.45]
Rapport Cup/Disc		
Moyenne [min ; max]	0.64 [0.1 ; 1.0]	0.63 [0.1 ; 1.0]
Pachymétrie (µm)		
Moyenne ± ET [min ; max]	529 ± 41.85 [445 ; 630]	527.4 ± 37.32 [440 ; 642]
Durée d'évolution de la maladie (années)		
Moyenne [min ; max]	7 [0.5 ; 42]	8.2 [0.5 ; 36]
≤1	18 (18.6)	23 (16.2)
1 to 5	36 (37.1)	46 (32.4)
5 to 10	23 (23.7)	29 (20.4)
>10	19 (19.6)	41 (28.9)
NR	1 (1.0)	3 (2.1)
Acuité visuelle (logMAR)		
Moyenne [min ; max]		
AVL SC	0.34 [-.1 ; 1.5]	0.34 [-0.1 ; 2.0]
AVL AC	0.02 [-0.2 ; 0.2]	0.03 [-0.2 ; 1.0]
AVP SC	0.59 [0.06 ; 1.18]	0.57 [0.06 ; 1.18]
AVP AC	0.18 [0.06 ; 0.48]	0.17 [0.06 ; 0.58]
Equivalent sphérique (dioptries)		
Moyenne [min ; max]		
Vision de loin	-0.44 [-5.75 ; 3]	-0.69 [-5.9 ; 3.0]
Vision de près	2.01 [-3.25 ; 6]	1.78 [-4.25 ; 5.75]
PIO (mmHg)		
Moyenne ± ET [min ; max]	14.93 ± 3.44 [9 ; 23]	15.08 ± 3.62 [8 ; 26]
NEI-VFQ 25 (0-100)		
Moyenne [min ; max]	83.65 [19.10 ; 99]	78 [19.1 ; 99.0]
1 ^{er} quartile	79.80	70.80
2 ^{ème} quartile	87.70	82.88
3 ^{ème} quartile	92.50	89.80

AC = avec correction; AVL = acuité visuelle de loin ; AVP = acuité visuelle de près ; ET = écart type
GPAO = glaucome primitif à angle ouvert ; GPN = glaucome à pression normale ; NR = non renseigné
SC = sans correction

Tableau 1b. Caractéristiques ophtalmologiques cliniques

Traitements topiques actuels et habitudes thérapeutiques

○ *Résultats sur l'œil le plus atteint*

Près de 70% des patients utilisaient un seul flacon et 30% deux dispositifs : 45.4% employaient exclusivement des UD, 40.2% uniquement des MTD et 14.4% avaient recours aux deux types de conditionnements. La PIO moyenne était de 14.93 ± 3.44 [9 ; 23] mmHg, avec 1 ou 2 gouttes quotidiennes pour 71.1% des cas. Les analogues des prostaglandines étaient la classe thérapeutique la plus représentée : seuls dans 46.4% des yeux ou en association au maléate de timolol pour 38.1%.

Concernant les antécédents thérapeutiques, 73.2% des patients avaient eu une expérience antérieure de plus de 3 mois avec UD et 74.2% avec MTD. Une utilisation récente sur les 3 derniers mois d'UD ou de MTD était retrouvée respectivement pour 60.8% et 55.7% des individus. Seuls 25.8% des patients reconnaissaient avoir déjà eu des difficultés à l'instillation de leurs collyres, dont 16.5% en manipulant des UD et 16.5% avec des bouteilles MTD. Des raisons manuelles étaient évoquées pour 82.6% d'entre eux. En mettant en perspective l'ensemble de ces aspects de la fonction visuelle avec la qualité de vie de ces 97 sujets, le score moyen NEI-VFQ 25 était de 83.65 ± 13.44 [19.10 ; 99].

○ *Résultats sur l'œil le moins atteint*

Un seul contenant était utilisé pour 60.6% des sujets, deux contenants pour 38% et seuls 2 patients manipulaient 3 flacons. Plus de 62% des sujets nécessitaient au plus deux gouttes quotidiennes. Seules (39.4%) ou en combinaisons fixes (45.1%), les prostaglandines étaient les molécules les plus répandues. La PIO moyenne était de 15.08 ± 3.62 [8 ; 26] mmHg.

Concernant les habitudes thérapeutiques, 64.8% des patients avaient utilisé des UD plus de 3 mois, et 84.5% des MTD sur cette même durée. L'emploi récent sur les 3 derniers mois d'UD ou de MTD était affirmé respectivement pour 55.6% et 69% d'entre eux. Un total de 20.4% des patients avouaient des difficultés à l'instillation de leurs collyres, dont 15.5% avec UD et 13.4% avec MTD : une atteinte des membres supérieurs était impliquée dans 79.0% des causes. Le score moyen NEI-VFQ 25 était de 78 ± 16.50 [19.1 ; 99.0].

Les résultats relatifs aux traitements actuels et aux habitudes thérapeutiques sont présentés dans le tableau 1c.

	Œil le plus atteint n (%)	Œil le moins atteint n (%)
Traitements topiques actuels		
Nombre de contenants utilisés		
1	67 (69.1)	86 (60.6)
2	30 (30.9)	54 (38)
3	0 (0.0)	2 (1.4)
≥4	0 (0.0)	0 (0.0)
Fréquence quotidienne d'administrations		
1	59 (60.8)	69 (48.6)
2	10 (10.3)	20 (14.1)
3	27 (27.8)	49 (34.5)
4	1 (1.0)	2 (1.4)
5	0 (0.0)	2 (1.4)
Durée du schéma thérapeutique actuel (années)		
<1	35 (36.1)	53 (37.3)
1-5	41 (42.3)	66 (46.5)
6-10	12 (12.4)	15 (10.6)
>10	7 (7.2)	6 (4.2)
	2 (2.1)	2 (1.4)
Yeux traités		
1 œil	7 (7.2)	11 (7.7)
2 yeux	89 (91.8)	131 (92.3)
Conditionnement des collyres actuels		
Unidoses seulement	44 (45.4)	46 (32.4)
Multidoses seulement	39 (40.2)	68 (47.9)
Les deux	14 (14.4)	15 (10.5)
Classes thérapeutiques		
PG seule	45 (46.4)	56 (39.4)
BB seul	8 (8.2)	14 (9.9)
IAC seul	18 (18.6)	27 (19.0)
A2M seul	4 (4.1)	5 (3.5)
AF BB/PG	37 (38.1)	64 (45.1)
AF BB/AIC	10 (10.3)	21 (14.8)
AF BB/A2M	0 (0.0)	1 (0.7)
AF IAC/A2M	5 (5.2)	13 (9.2)
Habitudes thérapeutiques		
Expérience antérieure		
Utilisation d'UD plus de 3 mois	71 (73.2)	92 (64.8)
Utilisation de MTD plus de 3 mois	72 (74.2)	120 (84.5)
Les deux	46 (47.4)	40 (28.1)
Expérience récente		
Utilisation d'UD sur les 3 derniers mois	59 (60.8)	79 (55.6)
Utilisation de MTD sur les 3 derniers mois	54 (55.7)	98 (69.0)
Les deux	16 (16.5)	20 (14.0)
Difficultés d'instillation déclarées par le patient	25 (25.8)	29 (20.4)
<i>Conditionnements</i>		
Unidoses	9 (9.3)	10 (7)
Multidoses	9 (9.3)	7 (4.9)
Les deux	7 (7.2)	12 (8.5)
<i>Raisons des difficultés</i>		
Visuelles	4 (17.4)	3 (9.7)
Manuelles	16 (69.6)	14 (45.2)
Les deux	3 (13.0)	8 (25.8)
Autres	0 (0.0)	6 (19.4)
NR	2 (2.1)	0 (0.0)

PG = analogue des prostaglandines ; BB = bêtabloquant ; IAC = inhibiteur de l'anhydrase carbonique
A2M = alpha-2-mimétique ; AF = association fixe ; NR = non renseigné

Tableau 1c. Description des traitements topiques actuels et des habitudes thérapeutiques

Critères de jugement principal

○ *Résultats sur l'œil le plus atteint*

En considérant le critère composite dans sa globalité, 33% (n=32) des cas ont répondu aux caractéristiques d'une instillation correcte en multidoses contre 32% (n=31) en unidoses (p=1).

On comptait 54.6 % (n=53) des patients ayant réussi à instiller une seule et unique goutte en UD versus 49.5% (n=48) en MTD (p=0.362). Concernant le site d'instillation, le fornix inférieur était atteint pour 69.1% (n=67) des instillations UD et pour 74.2% (n=72) des essais en MTD (p=0.332). Un contact inapproprié était constaté pour 25.8% (n= 25) des embouts d'UD et 34% (n=33) des flacons MTD (p=0.096).

○ *Résultats sur l'œil le moins atteint*

Au total, 31.7% (n=45) des cas ont réussi une administration optimale de collyre en multidoses contre 27.5% (n= 39) en unidoses (p=0.327).

Un dosage adéquat d'une goutte de collyre s'est vu pour 53.5% (n=76) des patients maniant une UD contre 57.7% (n=82) utilisant un flacon MTD (p=0.43). Le cul-de-sac conjonctival inférieur a été visé pour 56.3% (n=80) des instillations UD et pour 59.2% (n=84) de celles avec MTD (p=0.523). Un contact a été noté pour 23.9% (n= 34) des embouts d'UD et 26.1% (n=37) des dispositifs MTD (p=0.648).

Les résultats sur le critère de jugement principal sont détaillés dans le tableau 2.

○ *Comparaison entre les 2 yeux d'un même patient*

Au total, un individu instillant correctement son collyre MTD dans un œil avait 82.6% de chance de le faire dans l'autre œil (p=0.668).

Concernant les tests avec le flacon MTD, 86.5% des patients qui instillaient une unique goutte dans leur œil le plus atteint en instillaient de même une seule dans le meilleur œil (p=1) ; 97.7% des patients visant le cul-de-sac conjonctival de l'œil le moins malade le faisaient pour le moins bon œil (p=1) ; 96% réussissaient une instillation sans contact inapproprié quel que soit l'œil testé (p=1).

Un individu instillant correctement son collyre UD dans un œil avait 87% de chance de le faire dans l'autre œil (p=1).

A propos des tests en UD, 85% des patients instillant une unique goutte dans leur œil le plus atteint en instillaient de même une seule dans le meilleur œil (p=0.754) ; 92.5% des patients visant le cul-de-sac conjonctival de l'œil le moins malade le faisaient pour le moins bon œil (p=1) ; 93.1% réussissaient une instillation sans contact inapproprié que soit l'œil testé (p=0.125).

	Œil le plus atteint n (%)			Œil le moins atteint n (%)		
	UD	MTD	p	UD	MTD	p
Ouverture						
Besoin d'explications orales	0 (0.0)	0 (0.0)	1	3 (2.1)	2 (1.4)	0.625
Besoin d'assistance technique	13 (13.4)	14 (14.4)		15 (10.6)	17 (12)	
Besoin d'aide manuelle	0 (0.0)	0 (0)	0.139	0 (0.0)	0 (0.0)	0.131
Temps moyen d'ouverture (sec) [min ; max]	2.1 [0.5 ; 8.4]	1.9 [0.8 ; 8.1]		1.8 [0.5 ; 8.4]	1.9 [0.8 ; 8.1]	
Instillation						
Agitation du dispositif	13 (13.4)	4 (4.1)	0.022*	11 (7.7)	4 (2.8)	0.039*
Chute du dispositif	0 (0.0)	0 (0.0)	<0.001*	0 (0.0)	0 (0.0)	<0.001*
Temps moyen pour exprimer la première goutte (sec) [min; max]	6.4 [1.8 ; 31]	5.0 [1.4 ; 18]		6.4 [1.8 ; 31]	5.0 [1.4 ; 18]	
Nombre de gouttes exprimées						
0	0 (0.0)	0 (0.0)	0.362	0 (0.0)	0 (0.0)	0.43
1 (A)	53 (54.6)	48 (49.5)		76 (53.5)	82 (57.7)	
≥2	42 (44.3)	49 (50.5)		66 (46.5)	60 (42.3)	
Site d'instillation						
<i>Dans l'œil</i>						
Cul de sac conjonctival (B)	67 (69.1)	72 (74.2)	0.332	80 (56.3)	84 (59.2)	0.523
Conjonctive bulbaire	26 (26.8)	21 (21.6)	0.359	46 (32.4)	40 (28.2)	0.307
Cornée	8 (8.2)	5 (5.2)	0.375	1 (7.7)	1 (7.7)	1
<i>En dehors de l'œil</i>	10 (10.3)	12 (12.4)	0.754	12 (8.5)	16 (11.3)	0.454
Contact avec le globe ou les tissus périoculaires						
Aucun (C)	72 (74.2)	64 (66)	0.096	108 (76.1)	105 (73.9)	0.648
<i>Site de contact</i>						
Bulbe	13 (13.4)	18 (18.6)	0.302	18 (12.7)	20 (14.1)	0.791
Paupière	16 (16.5)	23 (23.7)	0.092	16 (11.3)	17 (12)	1
Peau	4 (4.1)	7 (7.2)	0.375	3 (2.1)	4 (2.8)	1
Instillation correcte (A)+(B)+(C)	31 (32)	32 (33)	1	39 (27.5)	45 (31.7)	0.327

Tableau 2. Caractéristiques des instillations UD et MTD selon l'œil testé

Critères de jugement secondaires : analyses de corrélation

○ *Résultats sur l'œil le plus atteint*

Seuls étaient associés à une instillation correcte en UD un faible nombre de traitements généraux ($p=0.025$) et à une instillation correcte en MTD l'âge peu avancé ($p=0.021$).

Aucune autre relation statistiquement significative n'a pu être mise en évidence parmi les yeux les plus atteints. Ainsi, n'étaient pas associés à une instillation correcte en UD : le sexe ($p=0.663$), l'âge ($p=0.085$), la sévérité du glaucome ($p=0.648$), la durée d'évolution du glaucome ($p=0.552$), la fréquence d'instillations quotidienne d'hypotonisants ($p=0.103$), la durée du traitement actuel ($p=0.069$), l'utilisation antérieure d'UD plus de trois mois ($p=0.464$), l'utilisation antérieure de MTD plus de trois mois ($p=0.329$), l'utilisation récente d'UD sur les trois derniers mois ($p=0.265$), l'utilisation récente de MTD sur les trois derniers mois ($p=0.514$), l'acuité visuelle de loin non corrigée ($p=0.61$), la MAVC de loin ($p=0.912$), l'acuité visuelle de près sans correction ($p=0.493$), la MAVC de près ($p=0.592$), la PIO ($p=0.227$) et le score NEI-VFQ 25 ($p=0.766$).

De même, n'étaient pas associés à une instillation correcte en MTD : le sexe ($p=1$), le nombre de traitements généraux ($p=0.166$), la sévérité du glaucome ($p=0.863$), la durée d'évolution du glaucome ($p=0.062$), la fréquence quotidienne d'instillations d'hypotonisants ($p=0.341$), la durée du traitement actuel ($p=0.059$), l'utilisation antérieure de UD sur plus de trois mois ($p=0.329$), l'utilisation antérieure de MTD sur plus de trois mois ($p=0.141$), l'utilisation récente d'UD sur les trois derniers mois ($p=0.184$), l'utilisation récente de MTD sur les 3 derniers mois ($p=0.196$), l'acuité visuelle de loin sans correction ($p=0.556$), la MAVC de loin ($p=0.978$), l'acuité visuelle de près sans correction ($p=0.413$), la MAVC de près ($p=0.589$), la PIO ($p=0.368$) et le score NEI-VFQ 25 ($p=0.766$).

Le score *QuickDASH* n'était pas associé à une instillation correcte, tant avec les tests en UD ($p=0.206$) qu'avec l'emploi des MTD ($p=0.239$). Il n'était pas non plus mis en évidence de lien statistiquement significatif entre le score *QuickDASH* et chaque composante d'une instillation correcte UD et MTD : goutte unique exprimée (respectivement $p=0.386$ et $p=0.059$), instillation dans le fornix inférieur (respectivement $p=0.125$ et $p=0.856$), contact de l'embout avec le visage (respectivement $p=0.378$ et $p=0.451$).

○ *Résultats sur l'œil le moins atteint*

Une association statistiquement significative a été constatée entre une instillation UD inadéquate, l'âge élevé ($p=0.021$) et la sévérité d'atteinte au CV ($p=0.035$). Ainsi 43.6 % des patients hypertones

ou suspects de glaucome instillaient correctement un collyre UD contre 2.6% des sujets avec un glaucome agonique. Une instillation correcte en UD était corrélée à un score de NEI-VFQ 25 plus élevé ($p=0.028$).

N'étaient en revanche pas associés à une instillation correcte en UD : le sexe ($p=0.852$), le nombre de traitements généraux ($p=0.061$), la durée d'évolution du glaucome ($p=0.3$), le nombre d'instillations quotidiennes de collyre hypotonisant ($p=0.467$), la durée du schéma thérapeutique actuel du patient ($p=0.395$), l'utilisation antérieure de UD sur plus de trois mois ($p=0.695$), l'utilisation antérieure de MTD sur plus de trois mois ($p=0.796$), l'utilisation récente d'UD sur les trois derniers mois ($p=0.347$), l'utilisation récente de MTD sur les trois derniers mois ($p=0.425$), l'acuité visuelle de loin sans correction ($p=0.356$), la MAVC de loin ($p=0.133$), l'acuité visuelle de près sans correction ($p=0.438$), la MAVC de près ($p=0.582$) et la PIO ($p=0.639$).

Il n'était constaté aucune relation significative entre la qualité d'instillation en conditionnement MTD et les variables suivantes : le sexe ($p=1$), l'âge ($p=0.229$), le nombre de traitements généraux ($p=0.104$), la sévérité du glaucome ($p=0.164$), la durée d'évolution du glaucome ($p=0.852$), le nombre d'instillations quotidiennes de collyre hypotonisant ($p=0.225$), la durée du schéma thérapeutique actuel du patient ($p=0.559$), l'utilisation antérieure de UD sur plus de trois mois ($p=0.453$), l'utilisation antérieure de MTD sur plus de trois mois ($p=0.152$), l'utilisation récente d'UD sur les trois derniers mois ($p=0.425$), l'utilisation récente de MTD sur les trois derniers mois ($p=0.33$), l'acuité visuelle de loin sans correction ($p=0.673$), la MAVC de loin ($p=0.191$), l'acuité visuelle de près sans correction ($p=0.551$), la MAVC de près ($p=0.673$), la PIO ($p=0.626$) et le score NEI-VFQ 25 ($p=0.073$).

De la même manière que sur l'œil le plus atteint, aucun lien n'existait entre un score *QuickDASH* peu élevé et le critère composite « instillation correcte » avec UD ($p=0.65$) et avec MTD ($p=0.07$). Il existait toutefois une association statistiquement significative entre un score *QuickDASH* élevé et un nombre de gouttes expulsées supérieur à 2 avec MTD ($p=0.004$) et proche de la significativité avec UD ($p=0.07$).

Sécurité

Aucun effet-indésirable ou complication (kératite, allergie...) n'a été rapporté.

G. DISCUSSION

Cette étude décrit de façon exhaustive les principales caractéristiques de l'instillation des collyres par les patients glaucomateux. Les taux d'instillation satisfaisante, proches de 30%, sont faibles, comparables entre UD et MTD, et largement surestimés par les patients. L'âge avancé, la sévérité du glaucome et un score de qualité de vie bas étaient des facteurs associés à ces échecs dans le groupe des yeux les moins atteints. Un score *QuickDASH* faible n'était pas prédictif d'une instillation appropriée.

Description des caractéristiques d'instillation

Tout œil considéré et quel que soit le conditionnement testé, deux tiers des patients n'ont pas réussi à instiller une goutte de manière adéquate. Ces chiffres corroborent parfaitement les données de la littérature, où les taux d'instillation correcte ne dépassent pas 39%^{149,151,251,263-266}. Intentionnelle ou inconsciente²⁶¹, cette mauvaise observance est amplement sous-estimée par les malades : seuls 25.8% des patients évalués sur le moins bon œil et 20.4% de ceux testés sur le meilleur œil reconnaissent avoir rencontré des problèmes d'instillation. Dans une étude sur 139 patients, alors que 92,8% ne rapportaient aucune difficulté, moins de 30% effectuaient une instillation correcte¹⁴⁹. De même, si 80% des patients inclus par Hennessy et Coll. déclaraient administrer convenablement leur traitement topique, seuls 39% y parvenaient effectivement²⁷⁸. Par le biais d'une échelle visuelle analogique cotant les difficultés rencontrées de 0 à 10, 10% des patients plaçaient le curseur au-delà de 5 et plus de 60% en-dessous de 2 alors que seuls 30% mettaient leur gouttes correctement²⁶³.

Notre critère de jugement principal réunissait trois composantes. Cependant, il n'est pas dénué d'intérêt de les considérer séparément car chacune met en jeu des compétences différentes : dosage de la force en ce qui concerne le nombre de gouttes exprimées, proprioception et précision pour viser le cul de sac conjonctival, maintien d'une position afin d'éviter un contact délétère.

Aussi nos patients étaient-ils le plus souvent tenus en échec au moment d'expulser une unique goutte de collyre. Dans un questionnaire rempli par 253 glaucomateux, 12.9% des patients instillant eux-mêmes leurs traitements soulignaient ces problèmes de dosage et 25% s'interdisaient l'instillation pour les mêmes raisons²⁶⁸. Un décompte précis du nombre de gouttes n'était ni envisageable compte tenu de la rapidité d'expression ni réellement utile ; on constatait toutefois qu'environ la moitié des participants délivrait plus de deux gouttes, et même dans certains cas un flux continu de liquide. Les publications rapportent 11 à 51% de patients instillant au moins 2 gouttes^{149,247,273,274}. Lorsqu'il était

mentionné, le nombre moyen de gouttes extraites par tentative était compris entre 1.7 et 2.4^{149,150,251,263,271} mais dépassait la dizaine dans 30% des cas¹⁴⁹.

Tout dispositif et tout œil réunis, le cul de sac conjonctival était atteint pour 56.3% à 74.2% des administrations de notre essai, ce qui rejoint là encore les travaux publiés (site d'instillation correct dans 60 à 65% des cas^{269,272}). De même, les 8.5% à 12.4% de gouttes projetées à l'extérieur de l'œil s'accordent avec les chiffres des autres auteurs, qui s'échelonnent de 6.8% à 20%^{149,210,256,263,269,271}.

Les contacts entre l'embout du dispositif et les tissus oculaires ou périoculaires ont particulièrement été étudiés : la majeure partie des études parlent de 50 à 65% de contacts inappropriés^{251,263,265,267,271-273,277,278}, avec des extrêmes à 22 et 80%^{256,265,276}. Nous n'avons observé que 23.9% à 34% de l'ensemble des interventions se soldant par un contact inadéquat. Les ulcères qu'ils peuvent créer sont particulièrement dommageables sur ces épithéliums fragilisés avec une moindre capacité de cicatrisation^{10,324}. Les dosettes à usage unique qui requièrent une force importante à dévisser sont plus à risque de présenter un embout avec une surface irrégulière que celles nécessitant un simple mouvement de torsion^{280,281}. Ces variations de diamètre de l'embout des UD influent sur le volume de liquide extrait et donc sur la biodisponibilité du principe actif¹⁷⁸. Selon la loi de Tate, plus le diamètre de l'orifice externe du dispositif est petit et plus le volume de la goutte délivrée est faible. Nous n'avons constaté aucune complication de surface. Si l'hypoesthésie cornéenne des patients sous bêtabloquants peut être en cause¹⁰³, la qualité des UD prédécoupées que nous avons choisies était un gage de sécurité : sur une boîte de 36 UD, seule une pipette souffrait d'un embout déformé après ouverture (Figure 2).

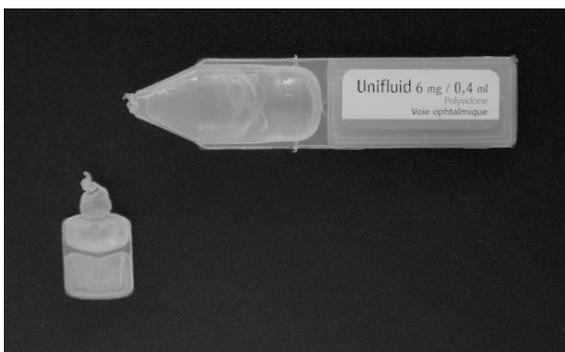


Figure 2. Déformation de l'embout d'une UD suite à des difficultés d'ouverture

Enfin, la manipulation des deux conditionnements a été particulièrement intuitive : parmi nos 478 interventions, seules 5 ont nécessité des explications orales. Les aides techniques demandées étaient un miroir à l'exception d'un patient qui utilisait un dispositif d'aide à l'instillation. Dans l'étude de Tsai et Coll., un miroir était utilisé par 16% de ses 253 patients, ce qui est très similaire à notre essai²⁶⁸.

Comparaison de la qualité d'instillation entre UD et MTD

Outre les faibles performances globales d'instillation -néanmoins attendues en regard de la littérature- le second grand résultat de cette étude est l'absence de difficultés surajoutées lors de la manipulation des pipettes UD comparée à celle des bouteilles MTD. Bien que les plus faibles taux de réussite soient constatés avec les UD (27.5% de succès sur l'œil le moins atteint), cela restait en deçà de toute significativité statistique ($p=1$). Les patients avaient tendance à réaliser plus de contacts avec une UD (34%) par rapport à un contenant MTD (25.8%) : des 3 composantes du critère de jugement principal, la *p-value* des contacts était la plus proche de la significativité ($p=0.09$), pouvant témoigner d'une manipulation moins aisée qui reste à confirmer. Les deux paramètres pour lesquels il existait une différence statistiquement significative sont difficiles à interpréter. Les patients mettaient en moyenne plus de temps à instiller une goutte d'une dosette que d'une bouteille ($p<0.001$), mais cet écart d'1.4 secondes n'a guère de pertinence clinique. D'autre part, les malades agitaient plus souvent les UD que les MTD ($p=0.022$), probablement pour diriger plus aisément le liquide vers l'embout, ou parce qu'ils conservaient la même habitude d'agitation que celle requise pour les collyres en suspension²⁸⁸.

Cette similarité d'emploi entre UD et MTD semblait moins prévisible, sous l'éclairage de connaissances physiques objectives. En effet, les UD sont plus petites, donc plus rigides que les MTD. La loi d'élasticité de Hooke impose d'appliquer une force plus importante sur un matériau plus rigide pour obtenir une même déformation. Cette force nécessaire à l'extraction d'une goutte d'hypotonisant a été mesurée dans de nombreux travaux, grâce à un appareil de jauge de force pressant un flacon^{210,260,308-310}. Seuls deux études ont introduit des UD : trois prostaglandines³⁰⁸, un bêtabloquant et un alpha-2-mimétique³¹⁰. Pour ces deux dernières molécules, les valeurs de pression (11 et 13N) étaient certes plus importantes que la moyenne des conditionnements, mais moins variables et jamais aberrantes face aux MTD (3 à 17N). Concernant les prostaglandines, les forces mesurées sur dosettes à usage unique étaient le plus souvent comparables à celles requises avec les bouteilles MTD³¹⁰, et parfois même moindres. Sur un total de 10 flacons testés, la force mécanique nécessaire à l'expulsion d'une goutte de Monoprost[®] n'était significativement différente, et plus faible, qu'en regard de celles déployées pour le Travatan[®] ($p=0.001$) et le Lumigan[®] MTD ($p=0.034$)³⁰⁸.

Au-delà de la force, les conditions d'une instillation efficace incluent aussi la rapidité, le confort, la précision, l'endurance et la répétition possible du geste. A notre connaissance, deux équipes sont allées questionner les patients sur la facilité d'utilisation des UD. Malgré un objectif, un design et des interventions identiques aux nôtres, l'évaluation de Parkkari et Coll. était uniquement déclarative et ces patients de plus de 60 ans n'étaient pas soumis à l'appréciation d'un observateur. Curieusement, l'utilisation des UD était perçue comme plus facile ($p=0.0042$) et l'instillation comme globalement plus réussie avec les pipettes ($p<0.001$). Aucune différence significative n'était constatée

entre les patients de plus de 70 ans et les autres. L'ouverture était ressentie plus simple en UD uniquement pour les patients avec une expérience antérieure de collyres ($p=0.0045$) et plus aisée en MTD pour les hommes comparés aux femmes ($p=.0025$). En revanche, nos 173 patients se plaignaient en proportions égales des UD et des MTD. L'étude de Parkkari et Coll. souffre de limites évidentes. A son faible effectif ($n=40$) s'ajoutent des biais de sélection probables : recrutement exclusif en centres privés, échantillon avec 2/3 de femmes ayant toutes une expérience antérieure des collyres contrairement aux hommes, exclusion des patients souffrant d'une maladie ostéo-articulaire susceptible d'influencer négativement l'instillation. Surtout, il s'agissait de volontaires sains sur le plan ophtalmologique, donc en aucun cas extrapolables à la population glaucomateuse. Enfin, les biais d'auto-déclaration surestiment les performances et empêchent la comparaison avec nos résultats^{244,245}. Malgré une validité interne imparfaite qui gêne la généralisation, ce travail est un premier pas en faveur de l'utilisation des UD chez les personnes âgées en bonne santé.

L'étude de Dietlein et Coll. nous semble plus pertinente. Un observateur externe comparait l'auto-instillation d'UD chez les sujets âgés (>80 ans) souffrant de glaucome ou de sécheresse oculaire à deux groupes contrôles : l'instillation d'UD dans une population plus jeune (50 à 65 ans) appelée groupe A et l'instillation en MTD dans une population âgée (>80 ans) ou groupe B²⁷⁷. Seuls 34% des sujets âgés parvenaient à ouvrir une UD sans explication orale ni aide manuelle et 27% n'ont pas réussi à exprimer une goutte. Bien que ces résultats diffèrent des groupes A ($p=0.002$) et B ($p=0.009$), on constate qu'étonnamment 27% des patients jeunes sains avaient besoin d'une aide orale et 5% n'ont pas su expulser de liquide. Il y avait un contact inapproprié avec l'embout de l'UD chez 68% des patients âgés et les gouttes étaient instillées en dehors de l'œil dans 57% des cas : les résultats étaient significativement différents pour les participants jeunes avec UD mais pas pour les patients âgés en MTD. Les contacts seraient plutôt en rapport avec l'âge mais indépendants des contenants. Les auteurs ne donnaient pas de chiffre relatif au critère composite d'instillation correcte bien qu'ils parlent d'un taux de réussite globale plus bas chez les personnes âgées en UD. On déplore aussi le manque de données à propos des maladies oculaires ; alors qu'ils étudiaient des glaucomateux, seule l'acuité visuelle centrale était fournie sans la valeur périmétrique des champs visuels. Ni l'étiologie ni la sévérité des syndromes secs n'étaient documentées. Des maladies comme le syndrome de Gougerot-Sjögren associent arthropathie et sécheresse oculaire sévère. L'exclusion des pathologies rhumatologiques aurait pu conduire à évincer les sécheresses les plus graves. Dans cet autre domaine, bien que tous les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde aient pu ouvrir et presser des dosettes expérimentales de sérum autologue, leur manipulation était ressentie comme moins pratique en comparaison à des bouteilles habituelles ($p<0.001$)³²⁵.

Facteurs prédictifs de la qualité d'instillation

Des nombreuses variables étudiées, cinq étaient statistiquement associées à la qualité d'instillation : *a*) moins le patient avait de traitements généraux et mieux il instillait son collyre UD sur le moins bon œil ($p=0.025$) ; *b*) plus le CV était atteint et plus l'instillation UD était mauvaise sur le meilleur œil ($p=0.035$) ; *c*) plus le patient était jeune et mieux il instillait son traitement MTD sur le moins bon œil ($p=0.021$) ; *d*) plus le patient était jeune et mieux il instillait son traitement UD sur le meilleur œil ($p=0.021$). De plus, cette relation était proche de la significativité dans le groupe des yeux les plus malades ($p=0.085$) ; *e*) dans le groupe des yeux les moins sévèrement atteints, une instillation correcte en UD était associée à un score NEI-VFQ 25 plus élevé ($p=0.028$). Cette relation était proche de la significativité en MTD dans la même population ($p=0.073$).

Leur pertinence clinique n'est certes pas aberrante, mais il est surprenant de ne pas identifier des facteurs de corrélation identiques dans les deux groupes d'yeux. Par exemple, l'atteinte du champ visuel ne devrait pas influencer la qualité d'instillation puisqu'il n'existe pas de différence significative sur ce critère entre les 2 yeux inclus d'un même patient. Un biais de sélection intervient possiblement : les glaucomes étaient beaucoup plus symétriques pour les patients aux 2 yeux inclus par rapport à ceux avec un seul œil éligible.

L'influence de l'œil adelphe, lorsqu'il était exclu, est par définition très discutable puisque l'évaluation n'a pas directement eu lieu sur cet œil. Dans le groupe des meilleurs yeux, l'œil adelphe pouvait être exclu parce qu'il était atteint par une pathologie non glaucomateuse, ou au contraire parce qu'il était malade de glaucome sévère avec critères d'exclusion (chirurgie filtrante ; dépassement du point de fixation ; périmétrie Humphrey non réalisable). Parmi les yeux les plus malades, l'œil adelphe était le plus souvent exclu car sain et non traité. On peut supposer qu'un patient ayant perdu une fonction visuelle acceptable d'un œil à cause d'un GPAO soit plus observant sur son œil unique. Toutefois le lien chronologique mal établi entre la sévérité de la maladie et la qualité d'instillation peut expliquer l'effet inverse : est-ce parce que l'instillation et la biodisponibilité sont mauvaises que la maladie s'est aggravée ou au contraire des atteintes gênantes du CV sont-elles à l'origine de difficultés à viser l'œil ?

Enfin, on ne peut exclure un manque de puissance pour expliquer que des liens significatifs existent dans le groupe des yeux les moins atteints et non dans celui des yeux les plus malades, puisque l'effectif de ce dernier est moindre.

La littérature est peu consensuelle et les auteurs divergent fortement quant au rôle des facteurs démographiques, des habitudes thérapeutiques et de l'éducation^{263,265,270,277,326}. La qualité d'instillation évoluerait inversement avec l'âge^{263,277}, avec une dégradation plus nette à partir de 70 ans²⁷⁰. La relation entre qualité d'instillation et sévérité de la maladie est très sujette à controverse.

Autant de travaux^{149,276,283} l'établissent que d'autres non^{256,263,272}. Dans une étude menée sur 138 glaucomateux, Aptel et Coll. associaient le jeune âge et la moindre sévérité de la maladie oculaire à une meilleure instillation ; aucune relation n'avait été établie avec le score NEI-VFQ 25 mais il convient de souligner que la sévérité du glaucome est un facteur de confusion en lien à la fois avec la qualité de vie et avec la qualité d'instillation²⁸³. Balkrishnan et Coll. se sont attachés spécifiquement à l'étude des facteurs influençant la qualité de vie des glaucomateux âgés de plus de 65 ans. En analyse multivariée, les difficultés d'instillation déclarées par les patients étaient alors le seul facteur en rapport avec la thérapeutique significativement prédictif d'un score NEI-VFQ 25 bas ($p < 0.01$)²³¹.

Aucune corrélation n'a pu être prouvée entre score *QuickDASH* et capacités d'instillation. Accident cardio-vasculaire³²⁷, polyarthrite rhumatoïde^{328,329}, arthrose³³⁰, fibromyalgie³³¹, sclérodermie³³² et syndrome du canal carpien³³³ sont autant de maladies connues pour altérer la préhension, dont la force représenterait 1/5^{ème} à la moitié des valeurs des sujets sains, et créer une gêne à l'instillation bien évoquée par les patients³²⁹. Van Santvliet et Ludwig ont noté que les individus souffrant d'arthropathies sévères utilisaient une prise palmaire plutôt qu'une pince bidigitale, moins précise et plus lente lors de fines manipulations¹⁷⁸. Kayikcioglu et Coll. trouvaient une différence de force manuelle effective ($p = 0.039$) entre des patients sains touchant les tissus péri-oculaires ($5.59 \pm 2.09N$) et d'autres ne réalisant aucun contact ($6.64 \pm 1.97N$)²⁷². Toutefois, pour cet auteur comme pour Moore et Coll., aucune différence statistiquement significative n'était retrouvée entre la force de poigne mesurée au dynamomètre et la sévérité de l'atteinte périmétrique ou le site d'instillation des collyres MTD ($p > 0.05$)^{272,309}.

Forces et limites de l'étude

La méthodologie rigoureuse de notre travail explique les similitudes avec les publications de la littérature au sujet des MTD : nous avons mené un essai randomisé, comparé en cross-over, avec un nombre d'yeux inclus important en regard des autres études interventionnelles. Un *wash-out* de 5 minutes était judicieusement choisi pour permettre une absorption complète de la première goutte et se rapprocher des conditions d'instillation recommandées¹²⁵. Ce délai était également adapté au recouvrement d'une force manuelle identique entre les 2 interventions, estimé à 1 minute³³⁴.

L'extrapolation à d'autres populations glaucomateuses caucasiennes est permise par un recrutement multicentrique en centres privé et publics : les valeurs périmétriques et les déclarations des patients sur leurs habitudes thérapeutiques indiquent que nous avons limité la sélection de patients plus graves ou mieux sensibilisés à leur maladie. Les critères d'exclusion étaient à juste titre restreints : notre échantillon est ainsi proche des conditions de vie réelle puisque nous n'avons refusé

aucune pathologie musculo-squelettique. Or nous ne comptons que 4 études ayant pris en considération, de manières plus ou moins appuyées, le diagnostic d'arthrose^{210,247,276,309}.

Nombreux sont les auteurs ayant filmé leurs patients pendant l'intervention^{149,263,265,267,269,274,276,278,335}. Ce choix méthodologique peut expliquer la différence de taux de contacts entre notre étude et la littérature. Les patients pouvaient cacher la caméra fixe ou une partie de leur visage et gêner l'observation des investigateurs a posteriori : Sayner et Coll. ne se prononcent pas sur la présence d'un contact, le site d'instillation et le nombre de gouttes exprimées respectivement dans 55%, 78% et 89% des cas. Surtout, la caméra induit un effet Hawthorne marqué : les sujets ont conscience de participer à une expérience dans laquelle ils sont testés²⁴³. Application et motivation surestiment les performances d'instillation habituelles. Le principal intérêt de l'enregistrement vidéo est d'évaluer l'impact éducatif par la *teach-back technique* sur la qualité d'instillation du glaucomeux²⁹⁰ : ce n'était pas l'objectif de notre étude. Nos observateurs étaient au contraire mobiles et à distance adéquate du malade. Nous avons limité leur subjectivité d'évaluation en établissant a priori une check-list commune, simple et sans ambiguïté (réponses binaires ou catégorielles). Les variations inter-juges étaient réduites au minimum puisque la même personne évaluait tous les participants de son centre pour l'ensemble des étapes. La nature de l'intervention ne permettait pas de double-aveugle mais l'observateur, différent du prescripteur dans les 2 CHU, garantissait l'indépendance.

La pertinence clinique du score *QuickDASH* comme facteur prédictif de la qualité d'instillation et l'usage plus laborieux des UD n'ont pas été établis dans notre travail. Nous avançons 4 principales hypothèses.

Des biais de mesure ne peuvent être totalement éliminés. Il s'agit de prouver que le *QuickDASH* est l'outil le mieux approprié à l'évaluation des capacités fonctionnelles du membre supérieur alors que sont mis en perspective les résultats objectifs de l'intervention avec les réponses subjectives à un auto-questionnaire. Une manière formelle de mesurer la force de préhension d'un patient est d'utiliser un dynamomètre manuel ; mais on estime dans ce cas une force maximale exercée sur une machine, et non une force optimale sur un flacon. En effet, un patient dont la force maximale est à la limite de celle pour presser une bouteille arrivera certes à exprimer une goutte, mais au prix d'un tremblement de la main pouvant entraîner contact ou goutte en dehors de l'œil. Winfield et Coll. relevaient une oscillation du membre supérieur dans la moitié des situations, même si seuls 8% des patients le déclaraient²¹⁰. La pression confortable serait 40% plus faible que la pression maximale pouvant être exercée par un patient. Les dispositifs qui nécessitaient le plus de force auraient été à l'origine d'un inconfort chez 50% des 102 individus testés par Drew et Coll.³⁰⁸. De plus, la position du membre supérieur communément utilisée pour instiller un collyre s'éloigne de celle recommandée par l'*American Society of Hand Therapists* pour utiliser un dynamomètre : il existe une différence

significative de force manuelle entre un coude fléchi à 90° (position conseillée dans les études cliniques) et à 45°, flexion utile pour atteindre l'œil³⁰⁷. Précisons également qu'une standardisation des dynamomètres n'existe pas, ce qui complique la comparaison entre les études ayant choisi cette méthode. En regard de ces limites, l'auto-questionnaire est une alternative d'autant plus intéressante. De tous les *Patients Reported Outcomes* disponibles en orthopédie, le DASH est considéré comme l'outil d'évaluation globale des 2 membres supérieurs le plus pertinent³³⁶. Il a été démontré une corrélation négative très significative entre score DASH, forces de préhension et forces de pince y compris chez des sujets sains³¹⁵. On gardera à l'esprit que les activités quotidiennes décrites par le *QuickDASH* demandent plus de force que celle nécessaire à presser un flacon, ce qui a tendance à masquer les difficultés rencontrées à l'administration d'un collyre.

Des contraintes techniques et temporelles inhérentes aux essais cliniques obligent à limiter le nombre d'interventions par patient. Nous n'avons réalisé qu'un test à un instant donné, alors que la réussite à l'administration d'un collyre est inconstante ; dans une autre étude, 1 patient sur 10 instillant avec succès une goutte échouait 12 semaines plus tard et inversement²⁷⁴. Il a fallu également faire le choix d'un conditionnement parmi tous ceux commercialisés. Certains patients ont pu être déstabilisés par l'utilisation d'un dispositif différent du leur et n'ont pas su adapter leur geste. Le nombre et le volume de gouttes exprimées dépend aussi des caractéristiques - non standardisées - des bouteilles (rigidité de la paroi ; ratio hauteur/largeur ; longueur de l'embout ; surface de l'orifice externe) d'une part, et propriétés physico-chimiques de la solution (viscosité, densité, surface de tension, température, forces de cohésion et degré d'adhésion à l'orifice) d'autre part^{178,311,312}. Des participants ont affirmé exprimer plus de gouttes que d'habitude parce que les flacons étaient plus souples et les larmes artificielles plus liquides que leur hypotonisant habituel. On suggère pour la suite de laisser aux sujets inclus un temps de manipulation avant l'évaluation définitive.

La troisième hypothèse est que notre population n'était pas la plus adaptée. La moyenne d'âge était plus faible en comparaison à d'autres études (65 ans dans notre étude versus 73 ans pour Parkkari et Coll. versus 84 ans pour Dietlein et Coll.), et ne correspondait pas à la limite de 75 ans à partir de laquelle les fonctions manuelles décroissent significativement³⁰². Le but premier du *QuickDASH* est d'évaluer une pathologie du membre supérieur alors que notre échantillon en était globalement indemne. Près de 28% des sujets avaient un score nul et seuls 7.5 % avaient un score supérieur à 50, témoignant d'un échantillon peut-être trop homogène. De la même manière, une large part des yeux inclus souffrait d'HTIO isolée ou de glaucome débutant et la proportion d'atteintes sévères était limitée. Cela pourrait en partie expliquer pourquoi nous n'avons pas trouvé de lien entre sévérité du glaucome et qualité d'instillation pour les deux groupes et les deux types de conditionnements.

Enfin, certains participants avaient une technique impropre par manque d'éducation ou par croyances erronées plutôt que par limitation physique. On distingue ainsi les contacts fortuits - liés

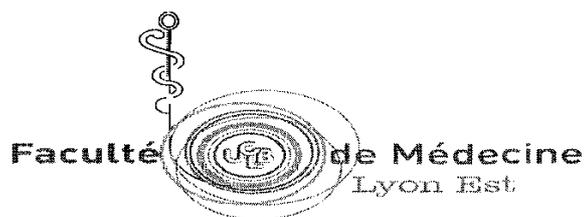
par exemple à un tremblement ou à une faiblesse musculaire - des contacts volontaires utilisés pour prendre des points de repère et pallier des troubles de proprioception. La remarque est aussi valable pour le site d'instillation : certains de nos patients visaient volontairement la conjonctive bulbaire supérieure ou la cornée. Dans ce sens, 30% des malades de Tsai et Coll. soulevaient la paupière supérieure et non celle inférieure avant administration²⁶⁸. Enfin, l'idée selon laquelle « un collyre serait d'autant plus efficace que le nombre de gouttes administrées est important » est encore tenace et souvent évoquée par les patients.

H. CONCLUSION

Malgré les plus grandes rigueurs méthodologiques, les travaux s'intéressant à l'instillation des collyres se heurtent à l'absence de standardisation des conditionnements, à l'origine de résultats parfois contradictoires entre auteurs. Notre essai est un des rares à étudier les unidoses et le premier à intégrer le score *QuickDASH* en ophtalmologie. Ses résultats demandent donc à être confirmés par d'autres équipes et même élargis à d'autres contextes oculaires (syndromes secs) et généraux (sujets âgés, motricité pathologique), au cours d'études dont l'objectif principal serait d'évaluer les facteurs influençant la qualité d'instillation.

A l'heure où les injections intra-camérulaires, les inserts conjonctivaux et les bouchons des points lacrymaux appartiennent encore au domaine de la recherche³³⁷, le praticien devrait accorder aux unidoses une place de choix dans son arsenal thérapeutique en s'efforçant d'éduquer ses patients à leur utilisation et de tester leur manipulation, en particulier dans les populations âgées ou souffrant d'un glaucome avancé.

IX. CONCLUSIONS GENERALES

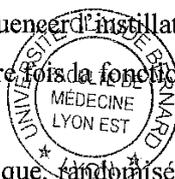


Nom, prénom du candidat : VILLEMONT Anne-Sophie

CONCLUSIONS

Première cause de cécité irréversible dans le monde, le glaucome accuse un pronostic médiocre en l'absence de prise en charge appropriée. Les traitements topiques restent la première ligne thérapeutique recommandée pour abaisser la pression intraoculaire. Ils consistent en l'instillation, parfois pluri quotidienne, de collyres hypotonisants dont l'efficacité optimale est obtenue par la dépose d'une unique goutte dans le cul-de-sac conjonctival inférieur sans contact de l'embout du dispositif avec le globe ou les tissus péri-oculaires. Le choix d'un conditionnement unidoses (UD) est à ce jour l'une des stratégies les plus communément admises afin de se soustraire aux effets néfastes des conservateurs de certains flacons multidoses (MTD). Or, les populations âgées sont à la fois particulièrement affectées par le glaucome, dont la prévalence double à chaque décennie, et sujettes à des difficultés de préhension, reflets de l'état de santé général et marqueurs pronostics reconnues de handicap et de mortalité. Pourtant, la littérature est encore pauvre quant à l'aptitude des malades à manipuler les conditionnements UD et se limite souvent à des évaluations expérimentales et très théoriques des caractéristiques mécaniques des conditionnements par appareils de jauge de force. Une évaluation clinique est indispensable, afin de décrire et de comparer la qualité d'instillation des traitements topiques conditionnés en UD ou en flacons MTD chez le patient glaucomeux ou hypertone. Les facteurs susceptibles d'influencer l'instillation d'un collyre sont évalués de façon concomitante, en prenant en compte pour la première fois la fonctionnalité du membre supérieur.

Nous avons mené une étude prospective, multicentrique, randomisée, contrôlée en cross-over de novembre 2016 à juin 2017, au sein de 2 centres hospitalo-universitaires et d'un centre privé. Il était demandé aux patients présentant un glaucome ou une hypertonie à angle ouvert dont la pression intraoculaire était contrôlée depuis plus de trois mois sous traitement topique stable, de s'administrer successivement une goutte de larmes artificielles conditionnées en UD et en MTD. Un observateur externe évaluait la qualité d'instillation. L'auto-questionnaire *QuickDASH* appréciait les capacités et restrictions fonctionnelles du membre supérieur.



Un total de 239 yeux de 173 patients a été inclus : 97 cas ont été analysés dans le groupe de l'œil le plus sévèrement atteint et 142 dans le groupe du meilleur œil. Parmi les yeux les plus atteints, 33% (n=32) des cas ont répondu aux caractéristiques d'une instillation correcte en MTD contre 32% (n=31) en UD (p=1). Dans le groupe des yeux les moins atteints, 31.7% (n=45) des cas ont réussi une administration optimale de collyre en MTD contre 27.5% (n= 39) en UD (p=0.327). Une association statistiquement significative a été constatée entre une instillation UD inadéquate, l'âge élevé (p=0.021) et la sévérité d'atteinte au CV (p=0.035) dans le groupe des yeux les moins atteints de glaucome. Aucun lien n'existait entre le score *QuickDASH* et le critère composite « instillation correcte » avec UD ou MTD, et ce quel que soit l'œil considéré. Il existait une association statistiquement significative entre un score *QuickDASH* élevé et un nombre de gouttes expulsées supérieur à 2 avec MTD (p=0.004) et proche de la significativité avec UD (p=0.07) dans le groupe du meilleur œil.

Cette étude décrit de façon exhaustive les principales caractéristiques de l'instillation des collyres par les patients glaucomateux. Les taux d'instillation satisfaisante, proches de 30%, sont faibles, comparables entre UD et MTD et largement surestimés par les patients. Les participants avaient tendance à réaliser plus de contacts avec l'UD (34%) que le MTD (25.8%) : des 3 composantes du critère de jugement principal, la *p-value* des contacts était la plus proche de la significativité (p=0.09) pouvant témoigner d'une manipulation moins aisée qui reste à confirmer.

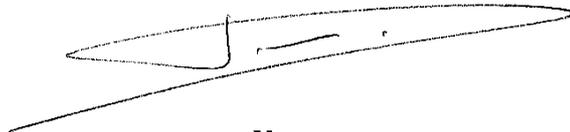
La méthodologie rigoureuse de notre travail explique les exactes similitudes avec les publications de la littérature au sujet des MTD et autorise sans doute l'extrapolation de ses résultats à d'autres populations glaucomateuses caucasiennes. Les critères d'exclusion étaient à juste titre restreints : notre échantillon est ainsi proche des conditions de vie réelle puisque nous n'avons refusé aucune pathologie d'origine musculo-squelettique, ce qui fait toute l'originalité et l'intérêt de notre essai. A notre connaissance seules 4 études ont pris en considération, de manières plus ou moins appuyées, le diagnostic d'arthrose. Un score *QuickDASH* faible n'a pu être prouvé prédictif d'une instillation appropriée au cours de ce travail. De tous les auto-questionnaires disponibles en orthopédie, il est considéré comme l'outil d'évaluation globale des 2 membres supérieurs le plus pertinent, et bien plus informatif que les dynamomètres. Il a été retrouvé dans la littérature une corrélation négative très significative entre score *DASH*, forces de préhension et forces de pince ; il nous apparaît ainsi légitime d'exploiter à nouveau ce questionnaire chez des sujets à la préhension plus pathologique que celle de nos cas.

Notre essai est le premier à intégrer le score *QuickDASH* en ophtalmologie et un des rares à étudier les unidoses. Les résultats de cette étude demandent donc à être confirmés par d'autres équipes et même élargis à d'autres contextes oculaires (syndromes secs) et généraux (populations plus âgées ou aux antécédents musculo-squelettiques connus). A l'heure où les injections intra-caméculaires, les inserts conjonctivaux et les bouchons des points lacrymaux appartiennent encore au domaine de la recherche, le praticien devrait accorder aux unidoses une place de choix dans son arsenal thérapeutique en s'efforçant d'éduquer ses patients à leur utilisation et de tester leur manipulation, en particulier dans les populations âgées ou souffrant d'un glaucome avancé.

Le Président de la thèse,

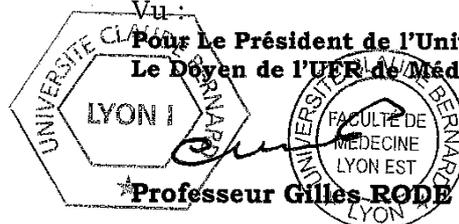
Nom et Prénom du Président

Signature DENIS Philippe .



Vu :

**Pour Le Président de l'Université
Le Doyen de l'UER de Médecine Lyon Est**



Professeur Gilles RODE

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 18 SEP. 2017

PARTIE 3 : ANNEXES

I. ANNEXE 1. Caractéristiques des traitements hypotonisants topiques disponibles en France : contenus et contenants

Classe thérapeutique	Molécule	Nom commercial	Posologie*	↳ PIO [%]	Cible d'action	Cond.	Cons.	Vol. (mL)	Matériaux	Force moyenne pour exprimer une goutte (N)
Prostaglandines (PG)	Bimatoprost	Lumigan® 0.1% / 0.3%	1/1 le soir	27-33%	↗ flux uvéo-scléral ↗ flux trabéculaire	MD	BAK 0.02%	3		12.2/15.2 ^{MD} ; 16 ^{MD}
	Latanoprost	Monoprost® Xalatan®		25-32%	↗ flux uvéo-scléral	UD MD	- BAK 0.02% PolyQ1	0.2 2.5	PEBD	10.5 ^{MD} 6.4 ^{MD} ; 9 ^{MD} ; 8.9 ^{MD} 16.8 ^{MD} ; 16.5 ^{MD} ; 11.7 ^{MD}
	Travatanpro	Travatan®				MD		2.5	polypropylène	
Bêtabloquant (BB)	Maltéate de timolol	Timolol 0.25% / 0.5%	1-2/1	20-30%	↘ production d'HA	MD	BAK ou Benzod BAK ou Benzod	3	Polyéthylène Polyéthylène	11.3 ^{MD} ; 17.8 ^{MD}
		Timolol LP 0.25% / 0.5%	1/1 le matin			MD		2.5		
		Timoptal® 0.5%	2/1			UD				
		Timocomod® 0.25% / 0.5%	2/1			MD	MD Comad®			
		Geltim®	1/1 le matin			UD				
		Ophthim®	2/1			UD				
		Timabak® 0.25% / 0.5%	2/1			UD				
		Betoptic® 0.5%	2/1			UD				
		Betagan® 0.5%	2/1			UD				
		Betagan® 0.5%	2/1			UD				
		Carteal® 1 et 2% / LP ou non	1-2/1 LP ou non			UD				
		Carteal® LP 1 et 2%	1/1 le matin			UD				
		Alpha2-mimétiques (AZM)		lopidine® 0.5%	2-3/1	20-30%	↘ production d'HA ↘ pression veineuse épisclérale	UD MD	- BAK BAK	0.25 5
Alphagan®						MD				
Azopt®	2-3/1			15-20%	↘ production d'HA	MD MD		BAK 0.01% BAK 0.0075%	5 5	PEBD PEHD
Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC)		Trusopt				MD				
		Isopta® pilocarpine 2% Pilocarpine 1% / 2%	2-4/1	15-25%	↗ flux trabéculaire	MD UD		BAK -	10 0.4	Polyéthylène
Pilocarpine	Timolol/bimatoprost	Xalacom®	1/1 le soir	25-30%	↗ flux uvéo-scléral ↗ flux trabéculaire ↘ production d'HA	MD	BAK	2.5	PEBD	3.1 N ^{MD} ; 12.7 ^{MD}
						MD				
BB/PG	Timolol/latanoprost				↗ flux uvéo-scléral ↗ flux trabéculaire ↘ production d'HA	MD	BAK	3.0	PEHD	
					↗ flux uvéo-scléral ↘ production d'HA	UD MD	- PolyQ1	0.4 2.5	PEBD Polypropylène	
BB/AZM	Timolol/travatanpro Timolol/Brimonidine	Duotrav®	2/1	25-30%	↘ production d'HA	MD	BAK 0.005%	5	PEBD	9.2 ^{MD}
		Combigan®				MD				
BB/IAC	Timolol/Brimonidamide Timolol/Dorzolamide	Azarga®	2/1	25-30%	↘ production d'HA	MD	BAK	5	PEBD	
		Cosept®				MD	BAK 0.0075%	5	PEHD	12.7 ^{MD}
		Dualopt® Cosept®	2/1			MD UD	MD Easygrip® -	- -	10 0.2	PEBD PEBD
IAC/AZM	Brimonidamide/Brimonidine	Simbrinza®	2/1		↘ production d'HA	MD	BAK	5	PEBD	9.7 ^{MD}

* = à adapter à la réponse pressionnelle du patient ; cond = conditionnement ; cons = conservateur ; vol = volume ; HA = humeur aqueuse ; LP = libération prolongée ; UD = unidoses ; MD = multidoses ; BAK = chlorure de benzalkonium ; Benzod = bromure de benzodécinium ; polyQ1 = polyquaternium 1 ; PEBD = polyéthylène basse densité ; PEHD = polyéthylène haute densité

II. ANNEXE 2. Version française du questionnaire NEI-VFQ 25

	QUESTIONNAIRE DE QUALITE DE VIE interview	Version 1
		Diffusion le :
		Page 2 sur 8

1^{ère} PARTIE – ETAT DE SANTE GENERAL ET VUE

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :

(entourez un chiffre)

LIRE LES REPONSES	Excellente.....	1
	Très bonne.....	2
	Bonne.....	3
	Médiocre.....	4
	Mauvaise.....	5

2. Actuellement, lorsque vous regardez avec les deux yeux en même temps, vous diriez que votre vue (avec lunettes ou lentilles, si vous les portez) est excellente, bonne, moyenne, mauvaise, ou très mauvaise, ou bien êtes-vous complètement aveugle ?

(entourez un chiffre)

LIRE LES REPONSES	Excellente.....	1
	Bonne.....	2
	Moyenne.....	3
	Mauvaise.....	4
	Très mauvaise.....	5
	Complètement aveugle.....	6

3. Etes-vous inquiet(ète) au sujet de votre vue ?

(entourez un chiffre)

LIRE LES REPONSES	Jamais.....	1
	Rarement.....	2
	Quelquefois.....	3
	Très souvent.....	4
	Tout le temps.....	5

4. Avez-vous eu des douleurs ou une gêne dans les yeux ou autour des yeux (par exemple : brûlures ou démangeaisons) ?

(entourez un chiffre)

LIRE LES REPONSES	Aucune douleur ou gêne.....	1
	Douleurs ou gêne légère(s).....	2
	Douleurs ou gêne modérée(s).....	3
	Douleurs ou gêne forte(s).....	4
	Douleurs ou gêne très forte(s).....	5

2^{ème} PARTIE – DIFFICULTES DANS VOS ACTIVITES

Les questions suivantes portent sur les difficultés que vous pouvez rencontrer dans certaines activités quand vous portez vos lunettes ou vos lentilles (si vous les utilisez pour ces activités).

5. Avez-vous du mal à lire les caractères d'imprimerie de taille normale dans les journaux ?

(LIRE LES REPONSES AU BESOIN)

(entourez un chiffre)

- Pas du tout 1
- Un peu 2
- Moyennement 3
- Enormément 4
- Arrêté de le faire à cause de votre vue 5
- Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt 6

6. Avez-vous du mal à faire certaines tâches ou certains passe-temps qui exigent de bien voir de près, comme faire la cuisine, de la couture, bricoler dans la maison ou utiliser des petits outils ?

(LIRE LES REPONSES AU BESOIN)

(entourez un chiffre)

- Pas du tout 1
- Un peu 2
- Moyennement 3
- Enormément 4
- Arrêté de le faire à cause de votre vue 5
- Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt 6

7. A cause de votre vue, avez-vous du mal à retrouver quelque chose sur une étagère encombrée ?

(LIRE LES REPONSES AU BESOIN)

(entourez un chiffre)

- Pas du tout 1
- Un peu 2
- Moyennement 3
- Enormément 4
- Arrêté de le faire à cause de votre vue 5
- Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt 6



QUESTIONNAIRE DE QUALITE DE VIE interview

Version 1

Diffusion le :

Page 4 sur 8

8. Avez-vous du mal à lire les panneaux de circulation ou les enseignes de magasins dans la rue ?

(LIRE LES REPONSES AU BESOIN)

(entourez un chiffre)

- Pas du tout 1
- Un peu 2
- Moyennement 3
- Enormément 4
- Arrêté de le faire à cause de votre vue 5
- Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt 6

9. A cause de votre vue, avez-vous du mal à descendre des marches, un escalier ou les rebords de trottoirs la nuit ou quand l'éclairage est faible ?

(LIRE LES REPONSES AU BESOIN)

(entourez un chiffre)

- Pas du tout 1
- Un peu 2
- Moyennement 3
- Enormément 4
- Arrêté de le faire à cause de votre vue 5
- Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt 6

10. A cause de votre vue, avez-vous du mal à remarquer ce qui se trouve sur le côté quand vous marchez ?

(LIRE LES REPONSES AU BESOIN)

(entourez un chiffre)

- Pas du tout 1
- Un peu 2
- Moyennement 3
- Enormément 4
- Arrêté de le faire à cause de votre vue 5
- Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt 6



QUESTIONNAIRE DE QUALITE DE VIE interview

Version 1

Diffusion le :

Page 5 sur 8

11. A cause de votre vue, avez-vous du mal à voir comment les gens réagissent à ce que vous dites ?

(LIRE LES REPONSES AU BESOIN)

(entourez un chiffre)

- Pas du tout 1
- Un peu 2
- Moyennement 3
- Enormément 4
- Arrêté de le faire à cause de votre vue 5
- Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou
par manque d'intérêt 6

12. A cause de votre vue, avez-vous du mal à choisir vos vêtements et à les assortir ?

(LIRE LES REPONSES AU BESOIN)

(entourez un chiffre)

- Pas du tout 1
- Un peu 2
- Moyennement 3
- Enormément 4
- Arrêté de le faire à cause de votre vue 5
- Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou
par manque d'intérêt 6

13. A cause de votre vue, avez-vous du mal à rendre visite à des gens, à aller dans des soirées ou au restaurant ?

(LIRE LES REPONSES AU BESOIN)

(entourez un chiffre)

- Pas du tout 1
- Un peu 2
- Moyennement 3
- Enormément 4
- Arrêté de le faire à cause de votre vue 5
- Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou
par manque d'intérêt 6

14. A cause de votre vue, avez-vous du mal à aller au cinéma, au théâtre ou à assister à des rencontres sportives ?

(LIRE LES REPONSES AU BESOIN)

(entourez un chiffre)

- Pas du tout 1
- Un peu 2
- Moyennement 3
- Enormément 4
- Arrêté de le faire à cause de votre vue 5
- Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou
par manque d'intérêt 6

15. Conduisez-vous actuellement, au moins une fois de temps en temps ?

(entourez un chiffre)

Oui 1 Passez à la question 15.c.
Non 2

15.a. SI NON, DEMANDER : est-ce parce que vous n'avez jamais conduit ou bien vous avez arrêté de conduire ?

(entourez un chiffre)

Jamais conduit 1 Passez à la 3ème partie, question 17
Arrêté de conduire 2

15.b. SI ARRET DE LA CONDUITE : c'était surtout à cause de votre vue ou surtout pour d'autres raisons, ou à la fois à cause de votre vue et pour d'autres raisons ?

(entourez un chiffre)

Surtout à cause de votre vue 1 Passez à la 3ème partie, question 17
Surtout pour d'autres raisons 2 Passez à la 3ème partie, question 17
Pour les deux à la fois 3 Passez à la 3ème partie, question 17

15.c. SI CONDUITE COURANTE : avez-vous du mal à conduire de jour dans des endroits familiaux ?

(entourez un chiffre)

Pas du tout 1
Un peu 2
Moyennement 3
Enormément 4

16. Avez-vous du mal à conduire de nuit ?

(LIRE LES REPONSES AU BESOIN)

(entourez un chiffre)

Pas du tout 1
Un peu 2
Moyennement 3
Enormément 4
Arrêté de la faire à cause de votre vue 5
Arrêté de la faire pour d'autres raisons ou
par manque d'intérêt 6

16.a. Avez-vous du mal à conduire dans des conditions difficiles, comme des mauvaises conditions météorologiques, dans les embouteillages, sur l'autoroute, ou en ville ?

(LIRE LES REPONSES AU BESOIN)

(entourez un chiffre)

Pas du tout 1
Un peu 2
Moyennement 3
Enormément 4
Arrêté de la faire à cause de votre vue 5
Arrêté de la faire pour d'autres raisons ou
par manque d'intérêt 6

3^{ème} PARTIE – VOS REACTIONS A VOS PROBLEMES DE VUE

Les questions suivantes portent sur ce qui vous arrive peut-être à cause de votre vue. Pour chaque question, je souhaite que vous m'indiquiez si c'est vrai en permanence, très souvent, quelquefois, rarement ou jamais.

LIRE LES REPONSES (Entourez un chiffre sur chaque ligne)

	En permanence	Très souvent	Quelquefois	Rarement	Jamais
17. <u>Faites-vous moins de choses</u> que vous ne le voudriez à cause de votre vue ?	1	2	3	4	5
18. <u>Etes-vous limité(e)</u> dans le temps que vous consacrez à votre travail ou à vos activités à cause de votre vue ?	1	2	3	4	5
19. Les douleurs ou la gêne ressentie(s) <u>dans ou autour des yeux</u> , par exemple brûlures ou démangeaisons, vous empêchent-elles de faire ce que vous aimeriez faire ?	1	2	3	4	5

Pour chacune des phrases suivantes, merci de me dire si, dans votre situation, c'est entièrement vrai, plutôt vrai, plutôt faux, entièrement faux ou si vous n'en n'êtes pas certain(e).

(Entourez un chiffre sur chaque ligne)

	Entièrement vrai	Plutôt vrai	Pas certain(e)	Plutôt faux	Entièrement faux
20. Je <u>reste chez moi la plupart du temps</u> à cause de ma vue.....	1	2	3	4	5
21. Je me sens souvent <u>contrarié(e) et insatisfait(e)</u> à cause de ma vue.....	1	2	3	4	5
22. Je <u>maîtrise beaucoup moins bien ce que je fais</u> à cause de ma vue	1	2	3	4	5
23. A cause de ma vue, je dois <u>trop compter sur ce que me disent les autres.</u>	1	2	3	4	5
24. J'ai <u>beaucoup besoin de l'aide</u> des autres à cause de ma vue.	1	2	3	4	5
25. Je m'inquiète à l'idée de <u>faire des choses embarrassantes pour moi-même ou pour les autres</u> , à cause de ma vue.	1	2	3	4	5

C'est la fin de l'interview. Merci beaucoup de votre temps et de votre coopération.

III. ANNEXE 3. Version française du questionnaire *QuickDASH*

Quick DASH										
Veuillez évaluer vos possibilités d'effectuer les activités suivantes au cours des 7 derniers jours en entourant le chiffre placé sous la réponse appropriée										
	Aucune difficulté	Difficulté légère	Difficulté moyenne	Difficulté importante	Impossible					
1.	Dévisser un couvercle serré ou neuf	1	2	3	4	5				
2.	Effectuer des tâches ménagères lourdes (nettoyage des sols ou des murs)	1	2	3	4	5				
3.	Porter des sacs de provisions ou une mallette	1	2	3	4	5				
4.	Se laver le dos	1	2	3	4	5				
5.	Couper la nourriture avec un couteau	1	2	3	4	5				
6.	Activités de loisir nécessitant une certaine force ou avec des chocs au niveau de l'épaule du bras ou de la main. (bricolage, tennis, golf, etc..)	1	2	3	4	5				
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Pas du tout</th> <th>Légèrement</th> <th>Moyennement</th> <th>Beaucoup</th> <th>Extrêmement</th> </tr> </thead> </table>						Pas du tout	Légèrement	Moyennement	Beaucoup	Extrêmement
Pas du tout	Légèrement	Moyennement	Beaucoup	Extrêmement						
7.	Pendant les 7 derniers jours, à quel point votre épaule, votre bras ou votre main vous a-t-elle gêné dans vos relations avec votre famille, vos amis ou vos voisins ? (entourez une seule réponse)	1	2	3	4	5				
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Pas du tout limité</th> <th>Légèrement limité</th> <th>Moyennement limité</th> <th>Très limité</th> <th>Incapable</th> </tr> </thead> </table>						Pas du tout limité	Légèrement limité	Moyennement limité	Très limité	Incapable
Pas du tout limité	Légèrement limité	Moyennement limité	Très limité	Incapable						
8.	Avez-vous été limité dans votre travail ou une de vos activités quotidiennes habituelles en raison de problèmes à votre épaule, votre bras ou votre main?	1	2	3	4	5				
Veuillez évaluer la sévérité des symptômes suivants durant les 7 derniers jours. (entourez une réponse sur chacune des lignes)										
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Aucune</th> <th>Légère</th> <th>Moyenne</th> <th>Importante</th> <th>Extrême</th> </tr> </thead> </table>						Aucune	Légère	Moyenne	Importante	Extrême
Aucune	Légère	Moyenne	Importante	Extrême						
9.	Douleur de l'épaule, du bras ou de la main	1	2	3	4	5				
10.	Picotements ou fourmillements douloureux de l'épaule, du bras ou de la main	1	2	3	4	5				
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Pas du tout perturbé</th> <th>Un peu perturbé</th> <th>Moyennement perturbé</th> <th>Très perturbé</th> <th>Tellement perturbé que je ne peux pas dormir</th> </tr> </thead> </table>						Pas du tout perturbé	Un peu perturbé	Moyennement perturbé	Très perturbé	Tellement perturbé que je ne peux pas dormir
Pas du tout perturbé	Un peu perturbé	Moyennement perturbé	Très perturbé	Tellement perturbé que je ne peux pas dormir						
11.	Pendant les 7 derniers jours, votre sommeil a-t-il été perturbé par une douleur de votre épaule, de votre bras ou de votre main ? (entourez une seule réponse)	1	2	3	4	5				

MODULE PROFESSIONNEL (OPTIONNEL)

Les questions suivantes concernent la gêne occasionnée par votre épaule, votre bras ou votre main **au cours de votre travail (y compris les travaux ménagers s'il s'agit de votre activité principale)**.

Précisez la nature de votre travail/métier : _____

┘ **Je ne travaille pas** (Vous pouvez sauter cette partie du questionnaire)

Entourez la réponse qui décrit le plus précisément vos possibilités durant les 7 derniers jours.

Avez-vous eu des difficultés :	Aucune difficulté	Difficulté légère	Difficulté moyenne	Difficulté importante	Impossible
1. Pour travailler en utilisant votre technique habituelle ?	1	2	3	4	5
2. Pour travailler comme d'habitude à cause de la douleur de votre épaule, de votre bras ou de votre main ?	1	2	3	4	5
3. Pour travailler aussi bien que vous le souhaitez ?	1	2	3	4	5
4. Pour passer le temps habituellement consacré à votre travail ?	1	2	3	4	5

MODULE SPORTS/ACTIVITES ARTISTIQUES (OPTIONNEL)

Les questions suivantes concernent la gêne occasionnée par votre épaule, votre bras ou votre main **lorsque vous jouez d'un instrument ou que vous pratiquez un sport ou les deux**. Si vous pratiquez plusieurs sports ou plusieurs instruments (ou les deux), vous êtes priés de répondre en fonction de l'activité qui est la plus importante pour vous.

Indiquez le sport ou l'instrument qui est le plus important pour vous : _____

Je ne pratique aucun sport ni aucun instrument. (Vous pouvez sauter cette partie du questionnaire)

Entourez 1 seule réponse par ligne, considérant vos possibilités durant les 7 derniers jours.

Avez-vous eu des difficultés :	Aucune difficulté	Difficulté légère	Difficulté moyenne	Difficulté importante	Impossible
1. Pour pratiquer votre sport ou jouer de votre instrument avec votre technique habituelle ?	1	2	3	4	5
2. Pour pratiquer votre sport ou jouer de votre instrument à cause des douleurs de votre épaule, de votre bras ou de votre main ?	1	2	3	4	5
3. Pour pratiquer votre sport ou jouer de votre instrument aussi bien que vous le souhaitez ?	1	2	3	4	5
4. Pour passer le temps habituel à pratiquer votre sport ou jouer d'un instrument ?	1	2	3	4	5

IV. ANNEXE 4. Formulaire d'information et de consentement destiné au participant

**Comparaison de la qualité d'instillation des collyres conditionnés en
unidoses et multidoses chez les patients glaucomateux**

-

FORMULAIRE D'INFORMATION du patient

Investigateurs principaux :

Pr Florent APTEL

Service d'Ophtalmologie,

CHU de Grenoble

Tel. 04 76 76 55 48

Fax. 04 76 76 75 70

Pr Philippe DENIS

Service d'Ophtalmologie,

Hospices Civils de Lyon

Tél. 04 26 10 93 23

Fax. 04 26 73 29 87

Dr Muriel POLI

Centre Ophtalmologique Pole Vision Val d'Ouest

Tél. 04 78 35 69 69

Fax. 04 78 36 27 66

Le Dr/Pr m'a proposé de participer à une étude organisée par le C.H.U. / la Clinique de

Il m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude et que je peux retirer à tout moment mon consentement sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait, et ceci sans aucune justification de ma part à donner.

Le fait de ne plus participer à cette recherche ne portera pas atteinte à vos relations avec le médecin investigateur. Vous pouvez à tout moment demander **toute information complémentaire au Dr/ Pr** (N° de téléphone :).

BUT DE L'ETUDE

Le glaucome est une maladie du nerf optique, consistant en une destruction progressive de celui-ci, et pouvant aboutir à la perte de la vue s'il n'est pas pris en charge et traité. Le traitement de première intention du glaucome est souvent un traitement médical, consistant à instiller de façon quotidienne ou pluriquotidienne des collyres dans les yeux. Jusqu'il y a peu de temps, la grande majorité de collyres disponibles étaient conditionnés dans des flacons, valables après ouverture environ 4 semaines. Ces flacons contenaient des produits conservateurs évitant la dégradation et la contamination de la solution et du médicament. Afin d'éviter le potentiel effet irritant des conservateurs sur la surface de l'œil, de nombreux laboratoires pharmaceutiques proposent depuis quelques années des formulations sans conservateurs des traitements antiglaucomateux. Ces formulations sont conditionnées dans des unidoses, valables pour une instillation et qui doivent être jetées ensuite. Une instillation correcte du collyre dans l'œil est nécessaire pour que celui-ci fournisse un effet optimal. Les unidoses peuvent être en raison de leur petite taille et de leur rigidité parfois plus difficile à utiliser que les flacons. L'objectif principal de cette étude est de comparer de la qualité d'instillation des collyres conditionnés en unidoses et multidoses chez les patients atteints de glaucome, et de déterminer les facteurs qui peuvent restreindre la capacité à utiliser de tels contenants.

DEROULEMENT DE L'ETUDE

Si vous acceptez de participer à cette étude, en plus de l'examen habituel de suivi de votre glaucome, seuls deux questionnaires destinés à évaluer le retentissement de votre glaucome sur votre qualité de vie ainsi qu'à évaluer votre aptitude à réaliser des activités sollicitant vos membres supérieurs vous seront administrés, et il vous sera demandé d'instiller une goutte de larmes artificielles conditionnée en unidoses et une goutte de larmes artificielles conditionnée en flacon multidoses.

Le reste de l'examen ophtalmologique est tout à fait similaire à celui réalisé lors dui suivi habituel de votre glaucome. Il comprend notamment :

- un **interrogatoire** (recherche des antécédents médicaux et chirurgicaux, prise de médicaments)
- un **examen ophtalmologique** comprenant la mesure de l'acuité visuelle, la mesure de la pression intraoculaire, un examen oculaire à la lampe à fente, un examen du fond d'œil (examen de la rétine et du nerf optique), et un examen du champ visuel.

DUREE DE L'ETUDE

L'administration des deux questionnaires sera réalisée par un médecin qui vous expliquera les questions et vous aidera à remplir le questionnaire. Chaque questionnaire compte environ une 20aine de questions, et il faut compter environ 10 minutes par questionnaire.

L'instillation des larmes artificielles conditionnées en unidoses et multidoses sera également réalisée avec l'aide d'un médecin. Celui-ci vous fournira les collyres à instiller. Il faut compter environ 10 minutes pour cela.

La participation à cette étude nécessitera donc environ **30 minutes supplémentaires** par rapport aux visites habituelles de suivi de votre glaucome.

CONTRAINTES ET RISQUES

- Les larmes artificielles instillées sont tout à fait similaires à celles communément utilisées par les patients ayant les yeux secs, et sont donc sans danger. Il n'y a pas de contre-indications ou de risques à l'utilisation de ces larmes.
- Tous les autres examens sont ceux habituellement réalisés lors des visites habituelles de suivi de votre glaucome :
 - La mesure de l'acuité visuelle est non invasive et sans risque
 - La mesure de la pression intraoculaire nécessite l'instillation de collyres anesthésiants et de fluorescéine. Elle peut parfois entraîner une petite irritation cornéenne superficielle. Celle-ci sera visualisée par votre médecin et un simple traitement cicatrisant vous sera prescrit pendant quelques jours (collyres et pommades)
 - L'examen de votre œil et du fond d'œil est réalisé sans contact avec l'œil et est sans risques. Votre pupille ne sera pas dilatée, et cet examen n'empêchera donc pas la conduite automobile ensuite.
 - L'examen du champ visuel n'est pas invasif
- Votre participation à la recherche n'engendre aucun frais supplémentaire à votre charge.

CONFIDENTIALITE

La confidentialité sera garantie par le fait que seul un numéro d'anonymat figurera dans les analyses et documents informatisés et qu'aucune donnée nominative n'apparaîtra.

Vous pouvez être accompagné par une personne de confiance lors des différents examens.

Date :

Nom et prénom du patient :

Signature du patient (précédée de la mention « lu et approuvé ») :

Nom du médecin :

Signature du médecin :

Un exemplaire de cette fiche d'information vous est destiné.

PARTIE 4: REFERENCES

1. WHO. Vision 2020 : the right to sight. [En ligne]. 2000 [cité le 13 juin 2017] Disponible : http://apps.searo.who.int/PDS_DOCS/B1464.pdf.
2. Tham Y-C, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng C-Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081-2090.
3. European Glaucoma Society. *Terminology and Guidelines for Glaucoma*. Fourth Edition. Sevana : Publicomm s.r.l.; 2014. 197p.
4. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2002;120(6):714-720; discussion 829-830.
5. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, et al. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology*. 2001;108(11):1943-1953.
6. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2002;120(10):1268-1279.
7. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol*. 2000;130(4):429-440.
8. van der Valk R, Webers CAB, Schouten JSAG, 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;112(7):1177-1185.
9. Vaede D, Baudouin C, Warnet J-M, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eye drops: toward awareness of their toxicity. *J Fr Ophtalmol*. 2010;33(7):505-524.
10. Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29(4):312-334.
11. Tsai JC, McClure CA, Ramos SE, Schlundt DG, Pichert JW. Compliance barriers in glaucoma: a systematic classification. *J Glaucoma*. 2003;12(5):393-398.
12. Dacey DM. Parallel pathways for spectral coding in primate retina. *Annu Rev Neurosci*. 2000;23:743-775.
13. Yoonessi A, Yoonessi A. Functional assessment of magno, parvo and konio-cellular pathways; current state and future clinical applications. *J Ophthalmic Vis Res*. 2011;6(2):119-126.

14. Radius RL, Anderson DR. The histology of retinal nerve fiber layer bundles and bundle defects. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1979;97(5):948-950.
15. Jonas JB, Nguyen NX, Naumann GO. The retinal nerve fiber layer in normal eyes. *Ophthalmology*. 1989;96(5):627-632.
16. Jonas JB, Müller-Bergh JA, Schlötzer-Schrehardt UM, Naumann GO. Histomorphometry of the human optic nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;31(4):736-744.
17. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol*. 1999;43(4):293-320.
18. Mackenzie PJ, Cioffi GA. Vascular anatomy of the optic nerve head. *Can J Ophthalmol J Can Ophthalmol*. 2008;43(3):308-312. doi:10.3129/i08-042.
19. Quigley HA, Addicks EM. Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1981;99(1):137-143.
20. Caparas VL, Cintron C, Hernandez-Neufeld MR. Immunohistochemistry of proteoglycans in human lamina cribrosa. *Am J Ophthalmol*. 1991;112(5):489-495.
21. Raviola G, Raviola E. Intercellular junctions in the ciliary epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1978;17(10):958-981.
22. Roy Chowdhury U, Hann CR, Stamer WD, Fautsch MP. Aqueous humor outflow: dynamics and disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(5):2993-3003. doi:10.1167/iovs.15-16744.
23. Toris CB, Yablonski ME, Wang YL, Camras CB. Aqueous humor dynamics in the aging human eye. *Am J Ophthalmol*. 1999;127(4):407-412.
24. Alm A, Nilsson SFE. Uveoscleral outflow--a review. *Exp Eye Res*. 2009;88(4):760-768.
25. Emi K, Pederson JE, Toris CB. Hydrostatic pressure of the suprachoroidal space. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989;30(2):233-238.
26. Brubaker RF. Flow of aqueous humor in humans [The Friedenwald Lecture]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991;32(13):3145-3166.
27. Le Rebellier MJ, Crockett R, Maurain C, Sirieix F. Study of the composition of aqueous humor in normal subjects by means of automatic analytical technics. *Arch Ophthalmol (Paris)*. 1976;36(11):749-764.
28. Reddy VN, Giblin FJ, Lin LR, Chakrapani B. The effect of aqueous humor ascorbate on ultraviolet-B-induced DNA damage in lens epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39(2):344-350.
29. Sit AJ, McLaren JW. Measurement of episcleral venous pressure. *Exp Eye Res*. 2011;93(3):291-298. doi:10.1016/j.exer.2011.05.003.

30. Alvarado J, Murphy C, Polansky J, Juster R. Age-related changes in trabecular meshwork cellularity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1981;21(5):714-727.
31. Tektas O-Y, Lütjen-Drecoll E. Structural changes of the trabecular meshwork in different kinds of glaucoma. *Exp Eye Res.* 2009;88(4):769-775.
32. Hann CR, Springett MJ, Wang X, Johnson DH. Ultrastructural localization of collagen IV, fibronectin, and laminin in the trabecular meshwork of normal and glaucomatous eyes. *Ophthalmic Res.* 2001;33(6):314-324.
33. Fuchshofer R, Welge-Lussen U, Lütjen-Drecoll E. The effect of TGF-beta2 on human trabecular meshwork extracellular proteolytic system. *Exp Eye Res.* 2003;77(6):757-765.
34. Ainsworth JR, Lee WR. Effects of age and rapid high-pressure fixation on the morphology of Schlemm's canal. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990;31(4):745-750.
35. Hernandez MR. Ultrastructural immunocytochemical analysis of elastin in the human lamina cribrosa. Changes in elastic fibers in primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33(10):2891-2903.
36. Fleischman D, Berdahl J, Stinnett SS, Fautsch MP, Allingham RR. Cerebrospinal fluid pressure trends in diseases associated with primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2015;93(3):e234-236.
37. Dreyer EB, Zurakowski D, Schumer RA, Podos SM, Lipton SA. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 1996;114(3):299-305.
38. Osborne NN. Recent clinical findings with memantine should not mean that the idea of neuroprotection in glaucoma is abandoned. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2009;87(4):450-454.
39. Quigley HA, McKinnon SJ, Zack DJ, et al. Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(11):3460-3466.
40. Tezel G, Seigel GM, Wax MB. Autoantibodies to small heat shock proteins in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39(12):2277-2287.
41. Quigley HA. Neuronal death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 1999;18(1):39-57.
42. Kanamori A, Nakamura M, Nakanishi Y, Yamada Y, Negi A. Long-term glial reactivity in rat retinas ipsilateral and contralateral to experimental glaucoma. *Exp Eye Res.* 2005;81(1):48-56.
43. Yuan L, Neufeld AH. Activated microglia in the human glaucomatous optic nerve head. *J Neurosci Res.* 2001;64(5):523-532.

44. Leske MC, Wu S-Y, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B, BESs Study Group. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2008;115(1):85-93.
45. Kaiser HJ, Schötzau A, Flammer J. Blood-flow velocities in the extraocular vessels in normal volunteers. *Am J Ophthalmol*. 1996;122(3):364-370.
46. Marangoni D, Falsini B, Colotto A, et al. Subfoveal choroidal blood flow and central retinal function in early glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2012;90(4):e288-294.
47. Deokule S, Vizzeri G, Boehm A, Bowd C, Weinreb RN. Association of visual field severity and parapapillary retinal blood flow in open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. 2010;19(5):293-298.
48. Piltz-Seymour JR. Laser Doppler flowmetry of the optic nerve head in glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 1999;43 Suppl 1:S191-198.
49. Calvo P, Ferreras A, Polo V, et al. Predictive value of retrobulbar blood flow velocities in glaucoma suspects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(7):3875-3884.
50. Zink JM, Grunwald JE, Piltz-Seymour J, Staii A, Dupont J. Association between lower optic nerve laser Doppler blood volume measurements and glaucomatous visual field progression. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(12):1487-1491.
51. Sehi M, Flanagan JG, Zeng L, Cook RJ, Trope GE. Anterior optic nerve capillary blood flow response to diurnal variation of mean ocular perfusion pressure in early untreated primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(12):4581-4587.
52. Duijm HF, van den Berg TJ, Greve EL. Choroidal haemodynamics in glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1997;81(9):735-742.
53. Cellini M, Strobbe E, Gizzi C, Balducci N, Toschi PG, Campos EC. Endothelin-1 plasma levels and vascular endothelial dysfunction in primary open angle glaucoma. *Life Sci*. 2012;91(13-14):699-702.
54. Su W-W, Cheng S-T, Ho W-J, Tsay P-K, Wu S-C, Chang SHL. Glaucoma is associated with peripheral vascular endothelial dysfunction. *Ophthalmology*. 2008;115(7):1173-1178.e1.
55. Calvo P, Ferreras A, Polo V, et al. Predictive value of retrobulbar blood flow velocities in glaucoma suspects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(7):3875-3884.
56. Jonas JB, Gusek GC, Guggenmoos-Holzmann I, Naumann GO. Variability of the real dimensions of normal human optic discs. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1988;226(4):332-336.
57. Armaly MF. Genetic determination of cup/disc ratio of the optic nerve. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1967;78(1):35-43.

58. Kasner O, Balazsi AG. Glaucomatous optic nerve atrophy: the circumlinear vessel revisited. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol*. 1991;26(5):264-269.
59. Jonas JB, Naumann GO. Parapapillary chorioretinal atrophy in normal and glaucoma eyes. II. Correlations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989;30(5):919-926.
60. Van Herick W, Shaffer RN, Schwartz A. Estimation of width of angle of anterior chamber. Incidence and significance of the narrow angle. *Am J Ophthalmol*. 1969;68(4):626-629.
61. Foster PJ, Devereux JG, Alsbirk PH, et al. Detection of gonioscopically occludable angles and primary angle closure glaucoma by estimation of limbal chamber depth in Asians: modified grading scheme. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(2):186-192.
62. Shaffer RN, Schwartz A. Gonioscopy. *Surv Ophthalmol*. 1957;2(5):389-409.
63. Scheie HG. Width and pigmentation of the angle of the anterior chamber; a system of grading by gonioscopy. *AMA Arch Ophthalmol*. 1957;58(4):510-512.
64. Park K, Kim J, Lee J. Reproducibility of Bruch's Membrane Opening-minimum Rim Width Measurements with Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *J Glaucoma*. September 2017.
65. Tan O, Chopra V, Lu AT-H, et al. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2009;116(12):2305-2314.e1-2.
66. Kosoko O, Sommer A, Auer C. Screening with automated perimetry using a threshold-related three-level algorithm. *Ophthalmology*. 1986;93(7):882-886.
67. Schiefer U, Papageorgiou E, Sample PA, et al. Spatial pattern of glaucomatous visual field loss obtained with regionally condensed stimulus arrangements. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(11):5685-5689.
68. Nordmann J-P. *Périmétrie Automatique et Stratégie Diagnostique*. Montpellier : laboratoire Chauvin Bausch&Lomb; 2009. 188p.
69. D Anderson, V Patella. *Automated Static Perimetry*. 2nd Ed.Saint Louis : Mosby; 1999.
70. van der Schoot J, Reus NJ, Garway-Heath DF, et al. Accuracy of matching optic discs with visual fields: the European Structure and Function Assessment Trial (ESAFAT). *Ophthalmology*. 2013;120(12):2470-2475.
71. Liu S, Lam S, Weinreb RN, et al. Comparison of standard automated perimetry, frequency-doubling technology perimetry, and short-wavelength automated perimetry for detection of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(10):7325-7331.
72. Harwerth RS, Carter-Dawson L, Smith EL, Crawford MLJ. Scaling the structure--function relationship for clinical perimetry. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005;83(4):448-455.

73. Ventura LM, Sorokac N, De Los Santos R, Feuer WJ, Porciatti V. The relationship between retinal ganglion cell function and retinal nerve fiber thickness in early glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(9):3904-3911.
74. Lan Y-W, Henson DB, Kwartz AJ. The correlation between optic nerve head topographic measurements, peripapillary nerve fibre layer thickness, and visual field indices in glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(9):1135-1141.
75. Drasdo N, Millican CL, Katholi CR, Curcio CA. The length of Henle fibers in the human retina and a model of ganglion receptive field density in the visual field. *Vision Res.* 2007;47(22):2901-2911.
76. Raza AS, Zhang X, De Moraes CGV, et al. Improving glaucoma detection using spatially correspondent clusters of damage and by combining standard automated perimetry and optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(1):612-624.
77. 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 Chic Ill 1960.* 2002;120(6):701-713; discussion 829-830.
78. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B. Early Manifest Glaucoma Trial: design and baseline data. *Ophthalmology.* 1999;106(11):2144-2153.
79. Musch DC, Lichter PR, Guire KE, Standardi CL. The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: study design, methods, and baseline characteristics of enrolled patients. *Ophthalmology.* 1999;106(4):653-662.
80. Ederer F, Gaasterland DE, Sullivan EK, AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 1. Study design and methods and baseline characteristics of study patients. *Control Clin Trials.* 1994;15(4):299-325.
81. Musch DC, Gillespie BW, Lichter PR, Niziol LM, Janz NK, CIGTS Study Investigators. Visual field progression in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study the impact of treatment and other baseline factors. *Ophthalmology.* 2009;116(2):200-207.
82. Miglior S, Zeyen T, Pfeiffer N, et al. The European glaucoma prevention study design and baseline description of the participants. *Ophthalmology.* 2002;109(9):1612-1621.
83. Colton T, Ederer F. The distribution of intraocular pressures in the general population. *Surv Ophthalmol.* 1980;25(3):123-129.
84. Mottet B, Chiquet C, Aptel F, et al. 24-hour intraocular pressure of young healthy humans in supine position: rhythm and reproducibility. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(13):8186-8191.
85. Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, Gieser D, Vitale S, Lindenmuth K. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma.* 2000;9(2):134-142.

86. Aptel F, Musson C, Zhou T, Lesoin A, Chiquet C. 24-Hour Intraocular Pressure Rhythm in Patients With Untreated Primary Open Angle Glaucoma and Effects of Selective Laser Trabeculoplasty. *J Glaucoma*. 2017;26(3):272-277.
87. Argus WA. Ocular hypertension and central corneal thickness. *Ophthalmology*. 1995;102(12):1810-1812.
88. Kaushik S, Pandav SS, Banger A, Aggarwal K, Gupta A. Relationship between corneal biomechanical properties, central corneal thickness, and intraocular pressure across the spectrum of glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(5):840-849.e2.
89. Yoo C, Eom YS, Kim YY. Goldmann applanation tonometry and dynamic contour tonometry in eyes with elevated intraocular pressure (IOP): comparison in the same eyes after subsequent medical normalization of IOP. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2010;248(11):1611-1616.
90. Friedman DS, Wolfs RCW, O'Colmain BJ, et al. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2004;122(4):532-538.
91. Chang RT, Singh K. Myopia and glaucoma: diagnostic and therapeutic challenges. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24(2):96-101.
92. Dimasi DP, Burdon KP, Craig JE. The genetics of central corneal thickness. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(8):971-976.
93. Adam MF, Belmouden A, Binisti P, et al. Recurrent mutations in a single exon encoding the evolutionarily conserved olfactomedin-homology domain of TIGR in familial open-angle glaucoma. *Hum Mol Genet*. 1997;6(12):2091-2097.
94. Rezaie T, Child A, Hitchings R, et al. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science*. 2002;295(5557):1077-1079.
95. Hollands H, Johnson D, Hollands S, Simel DL, Jinapriya D, Sharma S. Do findings on routine examination identify patients at risk for primary open-angle glaucoma? The rational clinical examination systematic review. *JAMA*. 2013;309(19):2035-2042.
96. Toris CB, Gabelt BT, Kaufman PL. Update on the mechanism of action of topical prostaglandins for intraocular pressure reduction. *Surv Ophthalmol*. 2008;53 Suppl1:S107-120.
97. Cantor LB. Bimatoprost: a member of a new class of agents, the prostamides, for glaucoma management. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001;10(4):721-731.
98. Denis P, Lafuma A, Khoshnood B, Mimaud V, Berdeaux G. A meta-analysis of topical prostaglandin analogues intra-ocular pressure lowering in glaucoma therapy. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(3):601-608.

99. Higginbotham EJ, Schuman JS, Goldberg I, et al. One-year, randomized study comparing bimatoprost and timolol in glaucoma and ocular hypertension. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2002;120(10):1286-1293.
100. Aptel F, Cucherat M, Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin analogs: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Glaucoma*. 2008;17(8):667-673.
101. Coakes RL, Brubaker RF. The mechanism of timolol in lowering intraocular pressure. In the normal eye. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1978;96(11):2045-2048.
102. Zimmerman TJ, Kaufman HE. Timolol, dose response and duration of action. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1977;95(4):605-607.
103. Zimmerman TJ. Topical ophthalmic beta blockers: a comparative review. *J Ocul Pharmacol*. 1993;9(4):373-384.
104. Letchinger SL, Frohlichstein D, Gliesser DK, et al. Can the concentration of timolol or the frequency of its administration be reduced? *Ophthalmology*. 1993;100(8):1259-1262.
105. Bengtsson B, Heijl A. Lack of long-term drift in timolol's effectiveness in patients with ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(12):2839-2842.
106. Masini E, Carta F, Scozzafava A, Supuran CT. Antiglaucoma carbonic anhydrase inhibitors: a patent review. *Expert Opin Ther Pat*. 2013;23(6):705-716.
107. Rosenberg LF, Krupin T, Tang LQ, Hong PH, Ruderman JM. Combination of systemic acetazolamide and topical dorzolamide in reducing intraocular pressure and aqueous humor formation. *Ophthalmology*. 1998;105(1):88-92; discussion 92-93.
108. WoldeMussie E, Ruiz G, Wijono M, Wheeler LA. Neuroprotection of retinal ganglion cells by brimonidine in rats with laser-induced chronic ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(12):2849-2855.
109. Tatton WG, Chalmers-Redman RM, Tatton NA. Apoptosis and anti-apoptosis signalling in glaucomatous retinopathy. *Eur J Ophthalmol*. 2001;11 Suppl 2:S12-22.
110. Blondeau P, Rousseau JA. Allergic reactions to brimonidine in patients treated for glaucoma. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol*. 2002;37(1):21-26.
111. Skaat A, Rosman MS, Chien JL, et al. Effect of Pilocarpine Hydrochloride on the Schlemm Canal in Healthy Eyes and Eyes With Open-Angle Glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(9):976-981.
112. Higginbotham EJ, Hansen J, Davis EJ, Walt JG, Guckian A. Glaucoma medication persistence with a fixed combination versus multiple bottles. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(10):2543-2547.

113. Aptel F, Cucherat M, Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Ophthalmol*. 2012;22(1):5-18.
114. Manni G, Denis P, Chew P, et al. The safety and efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination versus dorzolamide 2%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2009;18(4):293-300.
115. Nixon DR, Yan DB, Chartrand J-P, Piemontesi RL, Simonyi S, Hollander DA. Three-month, randomized, parallel-group comparison of brimonidine-timolol versus dorzolamide-timolol fixed-combination therapy. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(7):1645-1653.
116. HAS. Commission de la transparence. Avis 3 décembre 2014. [En ligne] 2014. [cité le 10 août 2017] Disponible : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13834_SIMBRINZA_Ins_avis2_CT13834.pdf.
117. Taylor SA, Galbraith SM, Mills RP. Causes of non-compliance with drug regimens in glaucoma patients: a qualitative study. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther*. 2002;18(5):401-409.
118. Chambers WA. Ophthalmic generics--are they really the same? *Ophthalmology*. 2012;119(6):1095-1096.
119. Allaire C, Dietrich A, Allmeier H, et al. Latanoprost 0.005% test formulation is as effective as Xalatan® in patients with ocular hypertension and primary open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2012;22(1):19-27.
120. Narayanaswamy A, Neog A, Baskaran M, et al. A randomized, crossover, open label pilot study to evaluate the efficacy and safety of Xalatan in comparison with generic Latanoprost (Latoprost) in subjects with primary open angle glaucoma or ocular hypertension. *Indian J Ophthalmol*. 2007;55(2):127-131.
121. Mammo ZN, Flanagan JG, James DF, Trope GE. Generic versus brand-name North American topical glaucoma drops. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol*. 2012;47(1):55-61.
122. Kim YI, Kim JH, Lee TY, Lee KW. Efficacy and Safety of Glaucoma Patients' Switch from a 2% Dorzolamide/0.5% Timolol Fixed-Combination Brand-Name Drug to Its Generic Counterpart. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther*. 2015;31(6):335-339.
123. Takada Y, Okada Y, Fujita N, Saika S. A patient with corneal epithelial disorder that developed after administration of a latanoprost generic, but not a brand-name drug, eye drop. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2012;2012:536746.
124. Mullen W, Shepherd W, Labovitz J. Ophthalmic preservatives and vehicles. *Surv Ophthalmol*. 1973;17(6):469-483.
125. Fraunfelder FT. Extraocular fluid dynamics: how best to apply topical ocular medication. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1976;74:457-487.

126. Lederer CM, Harold RE. Drop size of commercial glaucoma medications. *Am J Ophthalmol.* 1986;101(6):691-694.
127. Schwartz JS, Christensen RE, Lee DA. Comparison of timolol maleate and levobunolol: doses and volume per bottle. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 1989;107(1):17.
128. Chrai SS, Makoid MC, Eriksen SP, Robinson JR. Drop size and initial dosing frequency problems of topically applied ophthalmic drugs. *J Pharm Sci.* 1974;63(3):333-338.
129. Urtti A, Salminen L. Minimizing systemic absorption of topically administered ophthalmic drugs. *Surv Ophthalmol.* 1993;37(6):435-456.
130. Shell JW. Ophthalmic drug delivery systems. *Surv Ophthalmol.* 1984;29(2):117-128.
131. Montoro JB, Lalueza P, Cano SM, Escobar C, Linares F. Drop size and systemic adverse effects in timolol ophthalmic solution. *DICP Ann Pharmacother.* 1990;24(4):439-440.
132. Mishima S, Gasset A, Klyce SD, Baum JL. Determination of tear volume and tear flow. *Invest Ophthalmol.* 1966;5(3):264-276.
133. Acosta MC, Peral A, Luna C, Pintor J, Belmonte C, Gallar J. Tear secretion induced by selective stimulation of corneal and conjunctival sensory nerve fibers. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(7):2333-2336.
134. Salazar-Bookaman MM, Wainer I, Patil PN. Relevance of drug-melanin interactions to ocular pharmacology and toxicology. *J Ocul Pharmacol.* 1994;10(1):217-239.
135. Shell JW. Pharmacokinetics of topically applied ophthalmic drugs. *Surv Ophthalmol.* 1982;26(4):207-218.
136. Aritürk N, Oge I, Erkan D, Süllü Y, Sahin M. The effects of nasolacrimal canal blockage on topical medications for glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 1996;74(4):411-413.
137. Xu L, Wang X, Wu M. Topical medication instillation techniques for glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:CD010520. doi:10.1002/14651858.CD010520.pub2.
138. Maul EA, Friedman DS, Quigley HA, Jampel HD. Impact of eyelid closure on the intraocular pressure lowering effect of prostaglandins: a randomised controlled trial. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(2):250-253.
139. Zimmerman TJ, Kooner KS, Kandarakis AS, Ziegler LP. Improving the therapeutic index of topically applied ocular drugs. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 1984;102(4):551-553.
140. Heimann K, Peschgens T, Merz U, Hoernchen H, Wenzl T. Depression of respiration via toxic effects on the central nervous system following use of topical brimonidine in an infant with congenital glaucoma. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges.* 2007;104(6):505-507.
141. Patton TF, Robinson JR. Quantitative precorneal disposition of topically applied pilocarpine nitrate in rabbit eyes. *J Pharm Sci.* 1976;65(9):1295-1301.

142. Templeton WC, Eiferman RA, Snyder JW, Melo JC, Raff MJ. Serratia keratitis transmitted by contaminated eyedroppers. *Am J Ophthalmol*. 1982;93(6):723-726.
143. Denis P. Beta-blockers or prostaglandins: which is the better choice?. *J Fr Ophtalmol*. 2009;32(3):206-211.
144. McAlinden C. Selective laser trabeculoplasty (SLT) vs other treatment modalities for glaucoma: systematic review. *Eye Lond Engl*. 2014;28(3):249-258.
145. The Glaucoma Laser Trial (GLT) and glaucoma laser trial follow-up study: 7. Results. Glaucoma Laser Trial Research Group. *Am J Ophthalmol*. 1995;120(6):718-731.
146. Migdal C, Gregory W, Hitchings R. Long-term functional outcome after early surgery compared with laser and medicine in open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 1994;101(10):1651-1656; discussion 1657.
147. Rosenthal RA, Stein JM, McAnally CL, Schlech BA. A comparative study of the microbiologic effectiveness of chemical disinfectants and peroxide-neutralizer systems. *CLAO J Off Publ Contact Lens Assoc Ophthalmol Inc*. 1995;21(2):99-110.
148. Geyer O, Bottone EJ, Podos SM, Schumer RA, Asbell PA. Microbial contamination of medications used to treat glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1995;79(4):376-379.
149. Stone JL, Robin AL, Novack GD, Covert DW, Cagle GD. An objective evaluation of eyedrop instillation in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2009;127(6):732-736. doi:10.1001/archophthalmol.2009.96.
150. Gupta R, Patil B, Shah BM, Bali SJ, Mishra SK, Dada T. Evaluating eye drop instillation technique in glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2012;21(3):189-192.
151. Kholdebarin R, Campbell RJ, Jin Y-P, Buys YM. Multicenter study of compliance and drop administration in glaucoma. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol*. 2008;43(4):454-461.
152. Stalmans I, Sunaric Mégevand G, Cordeiro MF, et al. Preservative-free treatment in glaucoma: who, when, and why. *Eur J Ophthalmol*. 2013;23(4):518-525.
153. Hong J, Bielory L. Allergy to ophthalmic preservatives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9(5):447-453.
154. Labbé A, Terry O, Brasnu E, Van Went C, Baudouin C. Tear film osmolarity in patients treated for glaucoma or ocular hypertension. *Cornea*. 2012;31(9):994-999.
155. Van Went C, Alalwani H, Brasnu E, et al. Corneal sensitivity in patients treated medically for glaucoma or ocular hypertension. *J Fr Ophtalmol*. 2011;34(10):684-690.
156. Martone G, Frezzotti P, Tosi GM, et al. An in vivo confocal microscopy analysis of effects of topical antiglaucoma therapy with preservative on corneal innervation and morphology. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(4):725-735.e1.

157. Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(4):418-423.
158. Fechtner RD, Godfrey DG, Budenz D, Stewart JA, Stewart WC, Jasek MC. Prevalence of ocular surface complaints in patients with glaucoma using topical intraocular pressure-lowering medications. *Cornea*. 2010;29(6):618-621.
159. Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P, Manni G, Figueiredo A, Zeyen T. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur J Ophthalmol*. 2007;17(3):341-349.
160. Schwab IR, Linberg JV, Gioia VM, Benson WH, Chao GM. Foreshortening of the inferior conjunctival fornix associated with chronic glaucoma medications. *Ophthalmology*. 1992;99(2):197-202.
161. Asbell PA, Potapova N. Effects of topical antiglaucoma medications on the ocular surface. *Ocul Surf*. 2005;3(1):27-40.
162. Thorne JE, Anhalt GJ, Jabs DA. Mucous membrane pemphigoid and pseudopemphigoid. *Ophthalmology*. 2004;111(1):45-52.
163. Hamard P, Blondin C, Debbasch C, Warnet J-M, Baudouin C, Brignole F. In vitro effects of preserved and unpreserved antiglaucoma drugs on apoptotic marker expression by human trabecular cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2003;241(12):1037-1043.
164. Brignole-Baudouin F, Desbenoit N, Hamm G, et al. A new safety concern for glaucoma treatment demonstrated by mass spectrometry imaging of benzalkonium chloride distribution in the eye, an experimental study in rabbits. *PloS One*. 2012;7(11):e50180.
165. Miyake K, Ota I, Maekubo K, Ichihashi S, Miyake S. Latanoprost accelerates disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema in early postoperative pseudophakias. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1999;117(1):34-40.
166. Miyake K, Ibaraki N, Goto Y, et al. ESCRS Binkhorst lecture 2002: Pseudophakic preservative maculopathy. *J Cataract Refract Surg*. 2003;29(9):1800-1810.
167. Abe RY, Zacchia RS, Santana PR, Costa VP. Effects of benzalkonium chloride on the blood-aqueous and blood-retinal barriers of pseudophakic eyes. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther*. 2014;30(5):413-418.
168. EJ Champeau, HF Edellhauser. Effects of ophtalmic preservatives on the ocular surface : conjunctival and corneal uptake and distribution of benzalkonium chloride and chlorhexidine digluconate. In: *The Preocular Tear Film in Health, Disease and Contact Lens Wear*. Lubbock; 1998:292-302.
169. Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K, et al. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: human and animal studies. *Ophthalmology*. 1999;106(3):556-563.

170. Uzunozmanoglu E, Mocan MC, Kocabeyoglu S, Karakaya J, Irkec M. Meibomian Gland Dysfunction in Patients Receiving Long-Term Glaucoma Medications. *Cornea*. 2016;35(8):1112-1116.
171. Boimer C, Birt CM. Preservative exposure and surgical outcomes in glaucoma patients: The PESO study. *J Glaucoma*. 2013;22(9):730-735.
172. Meziani L, Tahiri Joutei Hassani R, El Sanharawi M, et al. Evaluation of Blebs After Filtering Surgery With En-Face Anterior-Segment Optical Coherence Tomography: A Pilot Study. *J Glaucoma*. 2016;25(5):e550-558.
173. Rodríguez Uña I, Martínez-de-la-Casa JM, Pablo Júlvez L, et al. Perioperative pharmacological management in patients with glaucoma. *Arch Soc Espanola Oftalmol*. 2015;90(6):274-284.
174. Lemij HG, Hoevenaars JG, van der Windt C, Baudouin C. Patient satisfaction with glaucoma therapy: reality or myth? *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2015;9:785-793.
175. Tu EY. Balancing antimicrobial efficacy and toxicity of currently available topical ophthalmic preservatives. *Saudi J Ophthalmol Off J Saudi Ophthalmol Soc*. 2014;28(3):182-187.
176. Meloni M, Pauly A, Servi BD, Varlet BL, Baudouin C. Occludin gene expression as an early in vitro sign for mild eye irritation assessment. *Toxicol Vitro Int J Publ Assoc BIBRA*. 2010;24(1):276-285.
177. Chibret H. Ophthalmic preservatives and preparations: reality and perspectives. *Ann Pharm Fr*. 1997;55(5):228-231.
178. Van Santvliet L, Ludwig A. Determinants of eye drop size. *Surv Ophthalmol*. 2004;49(2):197-213.
179. Laboratoire Unipharm. Le système COMOD. [En ligne] [cité le 29 juillet 2017] Disponible: <http://www.ursapharm.fr/fr/systeme-comod/>.
180. Laboratoire Théa. ABAK, un concentré de technologie dans un flacon. [En ligne] 2015 [cité le 29 juillet 2017] Disponible : http://www.laboratoires-thea.com/medias/abak_brochure_fr.pdf.
181. Laboratoires Théa. Comment utiliser le flacon technologie Easygrip®. [En ligne] 2016 [cité le 29 juillet 2017] Disponible : http://www.laboratoires-thea.com/medias/comment_utiliser_easygrip_aout2016.pdf
182. Barnes AR. Compatibility of a commercially available low-density polyethylene eye-drop container with antimicrobial preservatives and potassium ascorbate. *J Clin Pharm Ther*. 1995;20(6):341-344.

183. European Medicines Agency. EMEA public statement on antimicrobial preservatives in ophthalmic preparations for human use. 2009. [En ligne] 2009 [cité le 13 août 2017] Disponible : <http://www.techtran.co.jp/reportd/emea091208.pdf>. Accessed September 15, 2017.
184. Van Santvliet L, Ludwig A. Dispensing eye drops from flexible plastic dropper bottles. Part II: Influence of the physico-chemical properties of the formulation and the manipulation technique by the patient. *Pharm Ind.* 1999;(61).
185. Zeyen T. Target pressures in glaucoma. *Bull Soc Belge Ophthalmol.* 1999;274:61-65.
186. Singh K, Spaeth G, Zimmerman T, Minckler D. Target pressure--glaucomatologists' holy grail. *Ophthalmology.* 2000;107(4):629-630.
187. Budenz DL, Anderson DR, Feuer WJ, et al. Detection and prognostic significance of optic disc hemorrhages during the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology.* 2006;113(12):2137-2143.
188. Medeiros FA, Alencar LM, Sample PA, Zangwill LM, Susanna R, Weinreb RN. The relationship between intraocular pressure reduction and rates of progressive visual field loss in eyes with optic disc hemorrhage. *Ophthalmology.* 2010;117(11):2061-2066.
189. Aptel F, Aryal-Charles N, Giraud J-M, et al. Progression of visual field in patients with primary open-angle glaucoma - ProgF study 1. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2015;93(8):e615-620.
190. Realini T, Fechtner RD. 56,000 ways to treat glaucoma. *Ophthalmology.* 2002;109(11):1955-1956.
191. Neelakantan A, Vaishnav HD, Iyer SA, Sherwood MB. Is addition of a third or fourth antiglaucoma medication effective? *J Glaucoma.* 2004;13(2):130-136.
192. Stein JD, Challa P. Mechanisms of action and efficacy of argon laser trabeculoplasty and selective laser trabeculoplasty. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007;18(2):140-145.
193. Juzych MS, Chopra V, Banitt MR, et al. Comparison of long-term outcomes of selective laser trabeculoplasty versus argon laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2004;111(10):1853-1859.
194. Katz LJ, Steinmann WC, Kabir A, et al. Selective laser trabeculoplasty versus medical therapy as initial treatment of glaucoma: a prospective, randomized trial. *J Glaucoma.* 2012;21(7):460-468.
195. Francis BA, Loewen N, Hong B, et al. Repeatability of selective laser trabeculoplasty for open-angle glaucoma. *BMC Ophthalmol.* 2016;16:128.
196. Martinez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J, Castillo A, et al. Selective vs argon laser trabeculoplasty: hypotensive efficacy, anterior chamber inflammation, and postoperative pain. *Eye Lond Engl.* 2004;18(5):498-502.

197. Razeghinejad MR, Fudemberg SJ, Spaeth GL. The changing conceptual basis of trabeculectomy: a review of past and current surgical techniques. *Surv Ophthalmol.* 2012;57(1):1-25.
198. Roy S, Mermoud A. Deep sclerectomy. *Dev Ophthalmol.* 2012;50:29-36.
199. El Sayyad F, Helal M, El-Kholify H, Khalil M, El-Maghraby A. Nonpenetrating deep sclerectomy versus trabeculectomy in bilateral primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2000;107(9):1671-1674.
200. Zeng K, Huang L, Lai M, Hai LH, Li M, Zhu F. Correlation between morphologic appearance and function of filtering bleb in vivo. *Eye Sci.* 2011;26(4):201-207.
201. Richter GM, Coleman AL. Minimally invasive glaucoma surgery: current status and future prospects. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2016;10:189-206.
202. Wu Z, Saunders LJ, Daga FB, Diniz-Filho A, Medeiros FA. Frequency of Testing to Detect Visual Field Progression Derived Using a Longitudinal Cohort of Glaucoma Patients. *Ophthalmology.* 2017;124(6):786-792.
203. Kapetanakis VV, Chan MPY, Foster PJ, Cook DG, Owen CG, Rudnicka AR. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(1):86-93.
204. Rudnicka AR, Mt-Isa S, Owen CG, Cook DG, Ashby D. Variations in primary open-angle glaucoma prevalence by age, gender, and race: a Bayesian meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(10):4254-4261.
205. Grørdum K, Heijl A, Bengtsson B. A comparison of glaucoma patients identified through mass screening and in routine clinical practice. *Acta Ophthalmol Scand.* 2002;80(6):627-631.
206. Ekström C. Incidence of open-angle glaucoma in central Sweden. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2008;86(7):747-754.
207. Mukesh BN, McCarty CA, Rait JL, Taylor HR. Five-year incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Ophthalmology.* 2002;109(6):1047-1051.
208. de Voogd S, Ikram MK, Wolfs RCW, Jansonius NM, Hofman A, de Jong PTVM. Incidence of open-angle glaucoma in a general elderly population: the Rotterdam Study. *Ophthalmology.* 2005;112(9):1487-1493.
209. Cedrone C, Mancino R, Ricci F, Cerulli A, Culasso F, Nucci C. The 12-year incidence of glaucoma and glaucoma-related visual field loss in Italy: the Ponza eye study. *J Glaucoma.* 2012;21(1):1-6.
210. Winfield AJ, Jessiman D, Williams A, Esakowitz L. A study of the causes of non-compliance by patients prescribed eyedrops. *Br J Ophthalmol.* 1990;74(8):477-480.

211. Bron A, Baudouin C, Nordmann J-P, et al. Prevalence of intraocular hypertension and glaucoma in a nonselected French population. *J Fr Ophthalmol*. 2006;29(6):635-641.
212. Division of Mental Health and Prevention of Substance Abuse. WHO. Measuring Quality of Life. 1997.
213. Cooley ME. Quality of life in persons with non-small cell lung cancer: a concept analysis. *Cancer Nurs*. 1998;21(3):151-161.
214. Béchettille A, Arnould B, Bron A, et al. Measurement of health-related quality of life with glaucoma: validation of the Glau-QoL 36-item questionnaire. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2008;86(1):71-80.
215. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, et al. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2001;119(7):1050-1058.
216. Kodjebacheva G, Coleman AL, Ensrud KE, et al. Reliability and validity of abbreviated surveys derived from the National Eye Institute Visual Function Questionnaire: the study of osteoporotic fractures. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(2):330-340.
217. Nordmann J-P, Viala M, Sullivan K, Arnould B, Berdeaux G. Psychometric Validation of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire - 25 (NEI VFQ-25) French version: in a population of patients treated for ocular hypertension and glaucoma. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(3):197-206.
218. Courtney-Long EA, Carroll DD, Zhang QC, et al. Prevalence of Disability and Disability Type Among Adults--United States, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(29):777-783.
219. McKean-Cowdin R, Wang Y, Wu J, Azen SP, Varma R, Los Angeles Latino Eye Study Group. Impact of visual field loss on health-related quality of life in glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 2008;115(6):941-948.e1.
220. Jampel HD, Schwartz A, Pollack I, Abrams D, Weiss H, Miller R. Glaucoma patients' assessment of their visual function and quality of life. *J Glaucoma*. 2002;11(2):154-163.
221. van Gestel A, Webers C a. B, Beckers HJM, et al. The relationship between visual field loss in glaucoma and health-related quality-of-life. *Eye Lond Engl*. 2010;24(12):1759-1769.
222. Suzukamo Y, Oshika T, Yuzawa M, et al. Psychometric properties of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25), Japanese version. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;3:65.
223. Parrish RK. Visual impairment, visual functioning, and quality of life assessments in patients with glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1996;94:919-1028.
224. Kulkarni KM, Mayer JR, Lorenzana LL, Myers JS, Spaeth GL. Visual field staging systems in glaucoma and the activities of daily living. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(3):445-451.e3.

225. Sawada H, Fukuchi T, Abe H. Evaluation of the relationship between quality of vision and the visual function index in Japanese glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2011;249(11):1721-1727. doi:10.1007/s00417-011-1779-5.
226. Abe RY, Diniz-Filho A, Costa VP, Gracitelli CPB, Baig S, Medeiros FA. The Impact of Location of Progressive Visual Field Loss on Longitudinal Changes in Quality of Life of Patients with Glaucoma. *Ophthalmology*. 2016;123(3):552-557.
227. Altangerel U, Spaeth GL, Steinmann WC. Assessment of function related to vision (AFREV). *Ophthalmic Epidemiol*. 2006;13(1):67-80.
228. Richman J, Lorenzana LL, Lankaranian D, et al. Importance of visual acuity and contrast sensitivity in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2010;128(12):1576-1582.
229. Ekici F, Loh R, Waisbourd M, et al. Relationships Between Measures of the Ability to Perform Vision-Related Activities, Vision-Related Quality of Life, and Clinical Findings in Patients With Glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(12):1377-1385.
230. Nordmann J-P, Auzanneau N, Ricard S, Berdeaux G. Vision related quality of life and topical glaucoma treatment side effects. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:75.
231. Balkrishnan R, Bond JB, Byerly WG, Camacho FT, Anderson RT. Medication-related predictors of health-related quality of life in glaucoma patients enrolled in a medicare health maintenance organization. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2003;1(2):75-81.
232. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2000;118(5):615-621.
233. Skalicky SE, Goldberg I, McCluskey P. Ocular surface disease and quality of life in patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(1):1-9.e2.
234. Rossi GCM, Pasinetti GM, Scudeller L, Bianchi PE. Ocular surface disease and glaucoma: how to evaluate impact on quality of life. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther*. 2013;29(4):390-394.
235. Wilson MR, Coleman AL, Yu F, et al. Functional status and well-being in patients with glaucoma as measured by the Medical Outcomes Study Short Form-36 questionnaire. *Ophthalmology*. 1998;105(11):2112-2116.
236. Wändell PE, Lundström M, Brorsson B, Aberg H. Quality of life among patients with glaucoma in Sweden. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997;75(5):584-588.
237. Ramulu PY, West SK, Munoz B, Jampel HD, Friedman DS. Driving cessation and driving limitation in glaucoma: the Salisbury Eye Evaluation Project. *Ophthalmology*. 2009;116(10):1846-1853.

238. Jones L, Bryan SR, Crabb DP. Gradually Then Suddenly? Decline in Vision-Related Quality of Life as Glaucoma Worsens. *J Ophthalmol*. 2017;2017:1621640.
239. Letzelter N. Qualité de vie du patient glaucomateux. In: *Les Études de Qualité de Vie En Ophtalmologie*. laboratoires chauvin Baush et Lomb; 2001:146.
240. Haynes B, Taylor D, Sackett D. Determinants of compliance: the disease and the mechanisms of treatment. In: *Compliance in Health Care*. University Press Baltimore; 1979.
241. Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2008;11(1):44-47.
242. Sleath B, Blalock SJ, Robin A, et al. Development of an instrument to measure glaucoma medication self-efficacy and outcome expectations. *Eye Lond Engl*. 2010;24(4):624-631.
243. Sedgwick P, Greenwood N. Understanding the Hawthorne effect. *BMJ*. 2015;351:h4672.
244. Muir KW, Lee PP. Glaucoma medication adherence: room for improvement in both performance and measurement. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2011;129(2):243-245.
245. Rudd P. In search of the gold standard for compliance measurement. *Arch Intern Med*. 1979;139(6):627-628.
246. Checchi KD, Huybrechts KF, Avorn J, Kesselheim AS. Electronic medication packaging devices and medication adherence: a systematic review. *JAMA*. 2014;312(12):1237-1247.
247. Sayner R, Carpenter DM, Robin AL, et al. How glaucoma patient characteristics, self-efficacy and patient-provider communication are associated with eye drop technique. *Int J Pharm Pract*. 2016;24(2):78-85.
248. 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;48(11):5052-5057.
249. Olthoff CMG, Schouten JSAG, van de Borne BW, Webers CAB. Noncompliance with ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma or ocular hypertension an evidence-based review. *Ophthalmology*. 2005;112(6):953-961.
250. Fischer MA, Stedman MR, Lii J, et al. Primary medication non-adherence: analysis of 195,930 electronic prescriptions. *J Gen Intern Med*. 2010;25(4):284-290.
251. Kass MA, Hodapp E, Gordon M, Kolker AE, Goldberg I. Patient administration of eyedrops: observation. Part II. *Ann Ophthalmol*. 1982;14(9):889-893.
252. Quigley HA, Friedman DS, Hahn SR. Evaluation of practice patterns for the care of open-angle glaucoma compared with claims data: the Glaucoma Adherence and Persistency Study. *Ophthalmology*. 2007;114(9):1599-1606.

253. Gelb L, Friedman DS, Quigley HA, et al. Physician beliefs and behaviors related to glaucoma treatment adherence: the Glaucoma Adherence and Persistency Study. *J Glaucoma*. 2008;17(8):690-698.
254. Scheen AJ, Giet D. Non compliance to medical therapy; causes, consequences, solutions. *Rev Med Liege*. 2010;65(5-6):239-245.
255. Friedman DS, Okeke CO, Jampel HD, et al. Risk factors for poor adherence to eyedrops in electronically monitored patients with glaucoma. *Ophthalmology*. 2009;116(6):1097-1105.
256. Sleath B, Blalock S, Covert D, et al. The relationship between glaucoma medication adherence, eye drop technique, and visual field defect severity. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2398-2402.
257. Patel SC, Spaeth GL. Compliance in patients prescribed eyedrops for glaucoma. *Ophthalmic Surg*. 1995;26(3):233-236.
258. Robin AL, Novack GD, Covert DW, Crockett RS, Marcic TS. Adherence in glaucoma: objective measurements of once-daily and adjunctive medication use. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(4):533-540.
259. Schwartz GF, Reardon G, Mozaffari E. Persistency with latanoprost or timolol in primary open-angle glaucoma suspects. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(1 Suppl):S13-16.
260. Neshet R, Ezra-Nimni O, Shumla E, Gur J, Hamisha S, Neshet G. A model for quantifying difficulty in squeezing eyedrops from their containers. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2007;125(8):1114-1117.
261. Rees G, Leong O, Crowston JG, Lamoureux EL. Intentional and unintentional nonadherence to ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma. *Ophthalmology*. 2010;117(5):903-908.
262. Kass MA, Hodapp E, Gordon M, Kolker AE, Goldberg I. Part I. Patient administration of eyedrops: interview. *Ann Ophthalmol*. 1982;14(8):775-779.
263. Tatham AJ, Sarodia U, Gatrad F, Awan A. Eye drop instillation technique in patients with glaucoma. *Eye Lond Engl*. 2013;27(11):1293-1298.
264. Ikeda H, Tsukamoto H, Sugimoto A, et al. Clinical significance of topical instillation technique in Japanese glaucoma patients. *Pharm*. 2008;63(1):81-85.
265. Al-Busaidi A, Samek DA, Kasner O. Eye drop administration in patients attending and not attending a glaucoma education center. *Oman J Ophthalmol*. 2016;9(1):11-16.
266. Cate H, Bhattacharya D, Clark A, Holland R, Broadway DC. Patterns of adherence behaviour for patients with glaucoma. *Eye Lond Engl*. 2013;27(4):545-553.

267. Lazcano-Gomez G, Castillejos A, Kahook M, Jimenez-Roman J, Gonzalez-Salinas R. Videographic Assessment of Glaucoma Drop Instillation. *J Curr Glaucoma Pract.* 2015;9(2):47-50.
268. Tsai T, Robin AL, Smith JP. An evaluation of how glaucoma patients use topical medications: a pilot study. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2007;105:29-33; discussion 33-35.
269. Feng A, O'Neill J, Holt M, Georgiadis C, Wright MM, Montezuma SR. Success of patient training in improving proficiency of eyedrop administration among various ophthalmic patient populations. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2016;10:1505-1511.
270. Hennessy AL, Katz J, Covert D, et al. A video study of drop instillation in both glaucoma and retina patients with visual impairment. *Am J Ophthalmol.* 2011;152(6):982-988.
271. Sharma R, Singhal D, Shashni A, Agarwal E, Wadhvani M, Dada T. Comparison of Eye Drop Instillation Before and After Use of Drop Application Strips in Glaucoma Patients on Chronic Topical Therapy. *J Glaucoma.* 2016;25(4):e438-440.
272. Kayikcioglu O, Bilgin S, Uyar M. Review on the Eyedrop Self-Instillation Techniques and Factors Affecting These Techniques in Glaucoma Patients. *Scientifica.* 2016;2016:9183272.
273. Brown MM, Brown GC, Spaeth GL. Improper topical self-administration of ocular medication among patients with glaucoma. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol.* 1984;19(1):2-5.
274. Schwartz GF, Hollander DA, Williams JM. Evaluation of eye drop administration technique in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(11):1515-1522.
275. Moore DB, Walton C, Moeller KL, Slabaugh MA, Mudumbai RC, Chen PP. Prevalence of self-reported early glaucoma eye drop bottle exhaustion and associated risk factors: a patient survey. *BMC Ophthalmol.* 2014;14:79.
276. Carpenter DM, Sayner R, Blalock SJ, et al. The Effect of Eye Drop Technique Education in Patients With Glaucoma. *Health Commun.* 2016;31(8):1036-1042.
277. Dietlein TS, Jordan JF, Lüke C, Schild A, Dinslage S, Krieglstein GK. Self-application of single-use eyedrop containers in an elderly population: comparisons with standard eyedrop bottle and with younger patients. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2008;86(8):856-859.
278. Hennessy AL, Katz J, Covert D, Protzko C, Robin AL. Videotaped evaluation of eyedrop instillation in glaucoma patients with visual impairment or moderate to severe visual field loss. *Ophthalmology.* 2010;117(12):2345-2352.
279. Kim MS, Choi CY, Kim JM, Chang HR, Chung HR, Woo HY. Microbial contamination of multiply used preservative-free artificial tears packed in reclosable containers. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(11):1518-1521.
280. Nelson JD. Corneal abrasion resulting from a unit dose artificial tear dispenser. *Am J Ophthalmol.* 1987;103(3 Pt 1):333-334.

281. Macdonald ECA, Lockington D, Roberts F, Tetley L, Ramaesh K. Unit-dose dispenser tips: a potential source of ocular injury. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(1):136-137.
282. Sayner R, Carpenter DM, Blalock SJ, et al. Accuracy of Patient-reported Adherence to Glaucoma Medications on a Visual Analog Scale Compared With Electronic Monitors. *Clin Ther*. 2015;37(9):1975-1985.
283. Aptel F, Masset H, Burillon C, Robin A, Denis P. The influence of disease severity on quality of eye-drop administration in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(5):700-701.
284. Ritch R, Jamal KN, Gürses-Ozden R, Liebmann JM. An improved technique of eye drop self-administration for patients with limited vision. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(4):530-533.
285. Tsai JC. A comprehensive perspective on patient adherence to topical glaucoma therapy. *Ophthalmology*. 2009;116(11 Suppl):S30-36.
286. Nordstrom BL, Friedman DS, Mozaffari E, Quigley HA, Walker AM. Persistence and adherence with topical glaucoma therapy. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(4):598-606.
287. Hahn SR. Patient-centered communication to assess and enhance patient adherence to glaucoma medication. *Ophthalmology*. 2009;116(11 Suppl):S37-42.
288. McVeigh KA, Vakros G. The eye drop chart: a pilot study for improving administration of and compliance with topical treatments in glaucoma patients. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2015;9:813-819.
289. Waisbourd M, Dhimi H, Zhou C, et al. The Wills Eye Glaucoma App: Interest of Patients and Their Caregivers in a Smartphone-based and Tablet-based Glaucoma Application. *J Glaucoma*. 2016;25(9):e787-791.
290. Ha Dinh TT, Bonner A, Clark R, Ramsbotham J, Hines S. The effectiveness of the teach-back method on adherence and self-management in health education for people with chronic disease: a systematic review. *JBI Database Syst Rev Implement Rep*. 2016;14(1):210-247.
291. Lewis RA, Christie WC, Day DG, et al. Bimatoprost Sustained-Release Implants for Glaucoma Therapy: 6-Month Results From a Phase I/II Clinical Trial. *Am J Ophthalmol*. 2017;175:137-147.
292. Perera SA, Ting DS, Nongpiur ME, et al. Feasibility study of sustained-release travoprost punctum plug for intraocular pressure reduction in an Asian population. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2016;10:757-764.
293. Brandt JD, Sall K, DuBiner H, et al. Six-Month Intraocular Pressure Reduction with a Topical Bimatoprost Ocular Insert: Results of a Phase II Randomized Controlled Study. *Ophthalmology*. 2016;123(8):1685-1694.
294. Ciolino JB, Ross AE, Tulsan R, et al. Latanoprost-Eluting Contact Lenses in Glaucomatous Monkeys. *Ophthalmology*. 2016;123(10):2085-2092.

295. Fu J, Sun F, Liu W, et al. Subconjunctival Delivery of Dorzolamide-Loaded Poly(ether-anhydride) Microparticles Produces Sustained Lowering of Intraocular Pressure in Rabbits. *Mol Pharm.* 2016;13(9):2987-2995.
296. Chiang B, Kim YC, Doty AC, Grossniklaus HE, Schwendeman SP, Prausnitz MR. Sustained reduction of intraocular pressure by supraciliary delivery of brimonidine-loaded poly(lactic acid) microspheres for the treatment of glaucoma. *J Control Release Off J Control Release Soc.* 2016;228:48-57.
297. Lambert WS, Carlson BJ, van der Ende AE, et al. Nanosponge-Mediated Drug Delivery Lowers Intraocular Pressure. *Transl Vis Sci Technol.* 2015;4(1):1.
298. Agban Y, Lian J, Prabakar S, Seyfoddin A, Rupenthal ID. Nanoparticle cross-linked collagen shields for sustained delivery of pilocarpine hydrochloride. *Int J Pharm.* 2016;501(1-2):96-101.
299. Kapandji IA. Physiologie articulaire, Tome 1 : membre supérieur. Pais : Maloine ; 1994. 384p.
300. Carmeli E, Patish H, Coleman R. The aging hand. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003;58(2):146-152.
301. Bohannon RW. Grip strength: a summary of studies comparing dominant and nondominant limb measurements. *Percept Mot Skills.* 2003;96(3 Pt 1):728-730.
302. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age Ageing.* 2011;40(4):423-429.
303. Massy-Westropp N, Rankin W, Ahern M, Krishnan J, Hearn TC. Measuring grip strength in normal adults: reference ranges and a comparison of electronic and hydraulic instruments. *J Hand Surg.* 2004;29(3):514-519.
304. Rantanen T, Guralnik JM, Foley D, et al. Midlife hand grip strength as a predictor of old age disability. *JAMA.* 1999;281(6):558-560.
305. P Balthazard, D Currat, F Degache. Fondamentaux en biomécanique. In: *Encyclo Méd Chir, Kinésithérapie-Médecine Physique-Réadaptation [Article 26-007-A-50].* ; 2015.
306. EE Fess. Grip Strength. Dans : *Chicago : American Society of Hand Therapists.* 2nd edition. ; 1992.
307. Mathiowetz V, Rennells C, Donahoe L. Effect of elbow position on grip and key pinch strength. *J Hand Surg.* 1985;10(5):694-697.
308. Drew T, Wolffsohn JS. Usability of prostaglandin monotherapy eye droppers. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(9):1251-1254..

309. Moore DB, Hammer JD, Akhtari R, Beck J, Sanders S, Kryscio RJ. Squeeze Me if You Can: Variability in Force Requirements to Extract a Drop From Common Glaucoma Bottles. *J Glaucoma*. 2016;25(9):780-784.
310. Connor AJ, Severn PS. Force requirements in topical medicine use—the squeezability factor. *Eye*. 2011;25(4):466-469.
311. Van Santvliet L, Ludwig A. Influence of the physico-chemical properties of ophthalmic viscolysers on the weight of drops dispensed from a flexible dropper bottle. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci*. 1999;7(4):339-345.
312. Van Santvliet L, Ludwig A. The influence of penetration enhancers on the volume instilled of eye drops. *Eur J Pharm Biopharm Off J Arbeitsgemeinschaft Pharm Verfahrenstechnik EV*. 1998;45(2):189-198.
313. Dubert T, Voche P, Dumontier C, Dinh A. [The DASH questionnaire. French translation of a trans-cultural adaptation]. *Chir Main*. 2001;20(4):294-302.
314. Angst F, Goldhahn J, Drerup S, Flury M, Schwyzer H-K, Simmen BR. How sharp is the short QuickDASH? A refined content and validity analysis of the short form of the disabilities of the shoulder, arm and hand questionnaire in the strata of symptoms and function and specific joint conditions. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 2009;18(8):1043-1051.
315. Klum M, Wolf MB, Hahn P, Leclère FM, Bruckner T, Unglaub F. Predicting grip strength and key pinch using anthropometric data, DASH questionnaire and wrist range of motion. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2012;132(12):1807-1811.
316. HAS. Recommandations professionnelles. Critères de suivi en rééducation et d'orientation en ambulatoire ou en soins de suite ou de réadaptation, après chirurgie des ruptures de coiffe et arthroplasties d'épaule. Argumentaire janvier 2008. [En ligne] 2008. [cité le 20 juillet 2017] Disponible : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/reeducation_epaule_-_argumentaire.pdf.
317. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1998;126(4):498-505.
318. Burns E, Mulley GP. Practical problems with eye-drops among elderly ophthalmology outpatients. *Age Ageing*. 1992;21(3):168-170.
319. Marando CM, Seibold LK, SooHoo JR, Pantcheva MB, Ramulu PY, Kahook MY. The Utility of Cap Color and Bottle Characteristics for Topical Glaucoma Therapy. *Ophthalmology*. 2015;122(12):2577-2578.
320. Giampaoli S, Ferrucci L, Cecchi F, et al. Hand-grip strength predicts incident disability in non-disabled older men. *Age Ageing*. 1999;28(3):283-288.
321. Norman K, Stobäus N, Gonzalez MC, Schulzke J-D, Pirlich M. Hand grip strength: outcome predictor and marker of nutritional status. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2011;30(2):135-142.

322. Nassiri N, Mehravaran S, Nouri-Mahdavi K, Coleman AL. National Eye Institute Visual Function Questionnaire: usefulness in glaucoma. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom.* 2013;90(8):745-753.
323. Franchignoni F, Ferriero G, Giordano A, Sartorio F, Vercelli S, Brigatti E. Psychometric properties of QuickDASH - a classical test theory and Rasch analysis study. *Man Ther.* 2011;16(2):177-182.
324. Liang H, Pauly A, Riancho L, Baudouin C, Brignole-Baudouin F. Toxicological evaluation of preservative-containing and preservative-free topical prostaglandin analogues on a three-dimensional-reconstituted corneal epithelium system. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(6):869-875.
325. Spaniol K, Koerschgen L, Sander O, Koegler G, Geerling G. Comparison of application systems for autologous serum eye drops. *Curr Eye Res.* 2014;39(6):571-579.
326. Djafari F, Lesk MR, Giguère C-É, Siam G, Freeman EE. Impact of a Brief Educational Intervention on Glaucoma Persistence: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Ophthalmic Epidemiol.* 2015;22(6):380-386.
327. Seo NJ, Rymer WZ, Kamper DG. Altered digit force direction during pinch grip following stroke. *Exp Brain Res.* 2010;202(4):891-901.
328. Chung KC, Burke FD, Wilgis EFS, Regan M, Kim HM, Fox DA. A prospective study comparing outcomes after reconstruction in rheumatoid arthritis patients with severe ulnar drift deformities. *Plast Reconstr Surg.* 2009;123(6):1769-1777.
329. Nordenskiöld U. Daily activities in women with rheumatoid arthritis. Aspects of patient education, assistive devices and methods for disability and impairment assessment. *Scand J Rehabil Med Suppl.* 1997;37:1-72.
330. Ding H, Solovieva S, Vehmas T, Takala E-P, Leino-Arjas P. Hand osteoarthritis and pinch grip strength among middle-aged female dentists and teachers. *Scand J Rheumatol.* 2010;39(1):84-87.
331. Pérez-de-Heredia-Torres M, Martínez-Piédrola RM, Cigarán-Méndez M, Ortega-Santiago R, Fernández-de-Las-Peñas C. Bilateral deficits in fine motor control ability and manual dexterity in women with fibromyalgia syndrome. *Exp Brain Res.* 2013;226(1):137-143.
332. Sandqvist G, Eklund M, Akesson A, Nordenskiöld U. Daily activities and hand function in women with scleroderma. *Scand J Rheumatol.* 2004;33(2):102-107.
333. Fernández-de-Las-Peñas C, Pérez-de-Heredia-Torres M, Martínez-Piédrola R, de la Llave-Rincón AI, Cleland JA. Bilateral deficits in fine motor control and pinch grip force in patients with unilateral carpal tunnel syndrome. *Exp Brain Res.* 2009;194(1):29-37.
334. Watanabe T, Owashi K, Kanauchi Y, Mura N, Takahara M, Ogino T. The short-term reliability of grip strength measurement and the effects of posture and grip span. *J Hand Surg.* 2005;30(3):603-609.

335. Park MS, Patel MM, Sarezky D, et al. Inter-Rater Agreement in the Assessment of Video Recordings of Eye Drop Instillation by Glaucoma Patients. *PloS One*. 2016;11(1):e0145764.
336. Angst F, Drerup S, Werle S, Herren DB, Simmen BR, Goldhahn J. Prediction of grip and key pinch strength in 978 healthy subjects. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:94.
337. Novack GD, O'Donnell MJ, Molloy DW. New glaucoma medications in the geriatric population: efficacy and safety. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(5):956-962.

VILLEMONT Anne-Sophie :

Comparaison de la qualité d'instillation des collyres conditionnés en unidoses et multidoses chez le patient glaucomateux : étude prospective multicentrique randomisée en cross-over

RESUME

Objectif : Décrire et comparer la qualité d'instillation des traitements topiques conditionnés en unidoses (UD) ou en flacon multidoses (MTD) chez le patient glaucomateux ou hypertone. Les facteurs susceptibles d'influencer l'instillation d'un collyre étaient évalués, en prenant en compte pour la première fois la fonction du membre supérieur.

Méthode : Nous avons mené une étude prospective, multicentrique, randomisée et en cross-over de novembre 2016 à juin 2017. Les principaux critères d'inclusion étaient un glaucome ou une hypertonie intraoculaire avec un angle irido-cornéen ouvert, et une pression intraoculaire contrôlée depuis plus de trois mois par un traitement hypotonisant stable, instillé par le patient lui-même. Il était demandé aux participants de s'administrer successivement une goutte de larmes artificielles conditionnées en UD et en MTD, devant un observateur externe. Chaque œil était analysé en tant qu'œil le plus ou le moins atteint selon les déficits du champ visuel. L'instillation correcte était définie comme la dépose d'une unique goutte dans le cul-de-sac conjonctival inférieur, sans contact de l'embout du dispositif avec le globe ou les tissus péri-oculaires. La fonction du membre supérieur était estimée par le score de l'auto-questionnaire *QuickDASH*.

Résultats : Un total de 239 yeux de 173 patients a été inclus : 97 cas ont été analysés dans le groupe de l'œil le plus atteint et 142 dans le groupe du meilleur œil. Parmi les yeux les plus atteints, 33% des cas ont répondu aux caractéristiques d'une instillation correcte en MTD contre 32% en UD ($p=1$). Dans le groupe des yeux les moins atteints, 31.7% des cas ont réussi une administration optimale de collyre en MTD contre 27.5% en UD ($p=0.327$). Une association statistiquement significative a été constatée entre une instillation UD inadéquate, l'âge élevé ($p=0.021$), la sévérité d'atteinte du champ visuel ($p=0.035$) et le score de qualité de vie NEI-VFQ 25 bas ($p=0.028$) dans le groupe des yeux les moins touchés par le glaucome. Aucun lien n'existait entre le score *QuickDASH* et le critère composite « instillation correcte » avec UD ou MTD, et ce quel que soit l'œil considéré. Il existait une association statistiquement significative entre un score *QuickDASH* élevé et un nombre de gouttes expulsées supérieur à 2 avec MTD ($p=0.004$) et proche de la significativité avec UD ($p=0.07$) dans le groupe du meilleur œil.

Conclusion : Les taux d'instillation satisfaisante sont faibles, comparables entre UD et MTD et largement surestimés par les patients. Le praticien devrait accorder aux UD une place de choix dans son arsenal thérapeutique en s'efforçant de tester leur manipulation par les patients, en particulier les personnes âgées ou souffrant d'un glaucome avancé.

MOTS CLES : glaucome ; hypertonie intraoculaire ; adhérence ; instillation ; collyre ; unidose ; multidoses ; motricité du membre supérieur ; questionnaire *QuickDASH*

JURY

Président :	Monsieur le Professeur Philippe DENIS
Membres :	Madame le Professeur Carole BURILLON Monsieur le Professeur Laurent KODJIKIAN Madame le Docteur Muriel POLI Madame le Docteur Rébecca SALLIT
Membre invité :	Monsieur le Professeur Florent APTEL

DATE DE SOUTENANCE : 24 octobre 2017

ADRESSE POSTALE DE L'AUTEUR : 2, rue de la République 69001 Lyon

EMAIL : as.villemont@hotmail.fr