

UNIVERSITÉ DE LILLE

**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Efficacité sur la Pression Intra Oculaire d'une association non fixe  
de Timolol 0.1% gel et de Bimatoprost 0,3mg/ml par rapport à  
l'association fixe correspondante.  
Apport de la courbe de pression intra oculaire par auto-tonométrie.**

Présentée et soutenue publiquement le 28 Juin 2021 à 16h00.  
Au Pôle Recherche  
**Par Alexis COOREN**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE**

**Monsieur le Professeur Marc LAMBERT**

**Monsieur le Docteur Valentin BACHET**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Valentin BACHET**

---

# **Avertissement**

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

## TABLE DES MATIERES

1.	INTRODUCTION.....	7
1.1.	RAPPEL.....	8
1.1.1.	MÉCANISMES DE L'ÉCOULEMENT DE L'HUMEUR AQUEUSE.....	8
1.1.1.1.	SÉCRÉTION DE L'HUMEUR AQUEUSE.....	8
1.1.1.2.	EXCRETION DE L'HUMEUR AQUEUSE.....	10
1.1.2.	INTÉRÊTS DES MESURES DE PIO AU COURS DE LA JOURNÉE.....	11
1.1.2.1.	INTERET DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE.....	11
1.1.2.2.	INTERET THERAPEUTIQUE : CHRONOTHÉRAPIE.....	11
1.1.2.3.	INTERET POUR LE SUIVI COURANT.....	12
1.1.3.	RÉALISATION EN PRATIQUE DES COURBES DE PIO.....	12
1.1.3.1.	COURBES DIURNES DE PIO EN HOSPITALISATION ET TONOMÉTRIE À APLANATION DE GOLDMANN.....	12
1.1.3.2.	COURBES NYCTHÉMÉRALES DE PIO DANS L'ENVIRONNEMENT DU PATIENT.....	15
1.1.4.	MOLÉCULES HYPOTONISANTES ÉTUDIÉES.....	21
1.1.4.1.	MOLÉCULES EN ASSOCIATION NON FIXE.....	21
1.1.4.2.	MOLÉCULES EN ASSOCIATION FIXE.....	23
2.	MATERIEL ET METHODE.....	26
2.1.	PROTOCOLE DE L'ÉTUDE.....	26
2.2.	INFORMATION DU PATIENT ET FORMATION À L'AUTOMESURE.....	26
2.3.	INSTILLATION DES TRAITEMENTS.....	27
2.3.1.	ASSOCIATION FIXE.....	27
2.3.2.	ASSOCIATION NON FIXE.....	28
2.4.	PRISES DES AUTOMESURES.....	28
2.5.	RECUEIL DE DONNÉES.....	29
2.5.1.	CRITÈRES D'INCLUSION.....	29
2.5.2.	CRITÈRES D'EXCLUSION.....	30
2.6.	ANALYSES STATISTIQUES.....	31
3.	RÉSULTATS.....	32
3.1.	CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET DÉMOGRAPHIQUES DE LA POPULATION ÉTUDIÉES.....	32
3.2.	RÉSULTATS PRESSIONNELS.....	33
3.2.1.	MESURES DE PIO AU COURS DE LA JOURNÉE.....	33
3.2.2.	DIFFÉRENCES PRESSIONNELLES ENTRE LES DEUX SCHÉMAS DE TRAITEMENT.....	34
3.3.	FLUCTUATIONS DE LA PIO.....	36
3.4.	ACROPHASES.....	37
3.5.	BATYPHASES.....	39
3.6.	EFFETS INDÉSIRABLES LOCAUX.....	42
4.	DISCUSSION.....	44
4.1.	RECOMMANDATIONS SCIENTIFIQUES RELATIVES AUX BITHÉRAPIES HYPOTONISANTES.....	44
4.2.	DONNÉES DE LA LITTÉRATURE.....	45
4.3.	INTERET DE L'ÉTUDE.....	46
4.4.	RÉSULTATS PRINCIPAUX.....	48
4.5.	ATOUTS DE L'ÉTUDE.....	50
4.6.	LIMITES DE L'ÉTUDE.....	51
4.7.	PERSPECTIVES.....	54
5.	CONCLUSION.....	55
	BIBLIOGRAPHIE.....	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
	ANNEXE 1.....	60
	RÉSUMÉ.....	64

## LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1- Représentation de l'angle irido-cornéen et de la dynamique de l'Humeur Aqueuse dans le segment antérieur de l'œil.</i>	9
<i>Figure 2- Images illustrant les deux hémicercles lors de la prise de PIO au tonomètre de Goldmann.</i>	14
<i>Figure 3- Tonomètre à rebond pour auto-tonométrie Icare Home.</i>	15
<i>Figure 4- Technologie à rebond Icare</i>	16
<i>Figure 5- Principaux paramètres entraînant des variations de PIO.</i>	17
<i>Figure 6- Graphique de Bland-Altman permettant de visualiser la différence de mesure entre l'Icare et le tonomètre à aplanation de Goldmann par rapport aux mesures prises au tonomètre à aplanation de Goldmann.</i>	18
<i>Figure 7- Dispositif médical SENSIMED TRIGGERFISH.</i>	20
<i>Figure 8 - PIO moyenne selon le traitement au cours de la journée.</i>	36
<i>Figure 9 - Répartition des acrophases dans la journée.</i>	39
<i>Figure 10- Mesures horaires de la PIO sur 24 heures chez un patient glaucomateux (JFO 03/08).</i>	40
<i>Figure 11- Répartition des batyphases dans la journée.</i>	41

## LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1 - Prise de mesures de PIO par les patients.</i>	29
<i>Tableau 2 – Caractéristiques cliniques et démographiques de la population étudiée.</i>	33
<i>Tableau 3 – PIO diurne sous AF et sous ANF.</i>	34
<i>Tableau 4– Différences pressionnelles entre l'AF et l'ANF.</i>	35
<i>Tableau 5 – Répartition des acrophases dans la journée.</i>	37
<i>Tableau 6 – Répartition des batyphases dans la journée.</i>	40
<i>Tableau 7– Questionnaire relatif aux effets indésirables des traitements.</i>	42
<i>Tableau 8 – Effets secondaires selon le traitement.</i>	42

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

***AF*** : Association Fixe

***ANF*** : Association Non Fixe

***GPAO*** : Glaucome Primitif à Angle Ouvert

***PGA*** : Analogue des prostaglandines

***PIO*** : Pression Intra-Oculaire

***HTIO*** : Hypertonie Intra-Oculaire

***HA*** : Humeur Aqueuse

***LAF*** : Lampe À Fente

***UD*** : Uni Dose

***AMM*** : Autorisation de Mise sur le Marché

# 1. INTRODUCTION

Le glaucome est la deuxième cause de cécité dans le monde derrière la cataracte(1). On estime qu'en 2040, 110 millions de personnes seront atteintes de glaucome primitif à angle ouvert (GPAO)(2). La Société Européenne de Glaucome définit le glaucome comme *“une neuropathie optique progressive chronique avec des changements morphologiques caractéristiques au niveau de la tête du nerf optique et de la couche de fibres nerveuses rétiniennes en l'absence d'autres maladies oculaires ou anomalies congénitales. La mort progressive des cellules ganglionnaires rétiniennes et la perte du champ visuel sont associées à ces changements.”*(3). Le diagnostic de glaucome doit être posé en évaluant tous les facteurs tels que la pression intraoculaire (PIO), l'aspect de la tête du nerf optique, l'épaisseur de la cornée, l'amincissement de la couche de fibres nerveuses rétiniennes (RNFL) et les modifications du champ visuel. Bien que la PIO ne soit pas incluse dans la définition même du glaucome, il est admis que la PIO moyenne élevée constitue un facteur de risque majeur de progression chez tout patient atteint de GPAO. Il est ainsi indispensable en pratique d'évaluer cette PIO moyenne et ses fluctuations nycthémérales pour éviter une progression de la pathologie glaucomateuse.

L'objectif principal de notre étude est d'analyser la pression intra oculaire moyenne entre une association fixe (AF) et une association non fixe (ANF) de traitement hypotonisant sur 3 jours consécutifs. Pour cela nous utiliserons l'apport des mesures de PIO par auto-tonométrie avec le tonomètre à rebond Icare Home®.

## **1.1. RAPPEL**

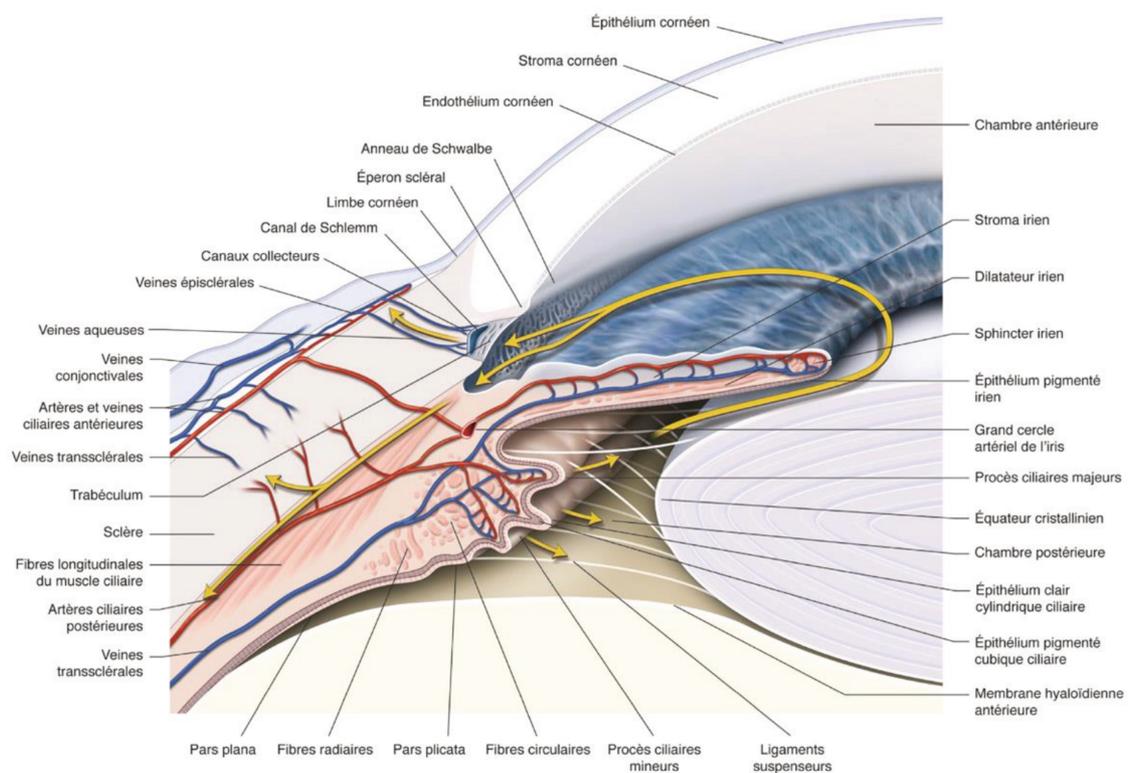
La pression qui règne à l'intérieur de l'œil est issue de l'équilibre s'établissant entre le contenu du globe oculaire (cristallin, vitré, uvée et humeur aqueuse) et son contenant (coque cornéo sclérale). Parmi tous ces éléments, l'humeur aqueuse (HA) est principalement seule sujette à variations. La pression intra-oculaire est en grande partie le fruit de l'équilibre s'établissant entre la sécrétion et l'élimination de l'HA.

### **1.1.1. MÉCANISMES DE L'ÉCOULEMENT DE L'HUMEUR AQUEUSE**

#### **1.1.1.1. SÉCRÉTION DE L'HUMEUR AQUEUSE**

L'humeur aqueuse est une solution transparente et incolore formée en continu à partir du plasma par l'épithélium ciliaire qui recouvre les procès ciliaires disposés de façon concentrique en arrière de l'iris. Elle est sécrétée dans la chambre postérieure de l'œil, puis passe vers la chambre antérieure entre le cristallin et l'iris. L'HA y circule sous l'influence du flux permanent ainsi que des mouvements de convection liés au gradient de température entre la cornée (température plus basse, mouvement descendant) et l'iris (température plus élevée, mouvement ascendant). Nous savons qu'environ 1 à 1,5 % du volume d'HA de la chambre antérieure est renouvelé chaque minute(4–6). Une étude basée sur la technique de fluorophotométrie a permis de mettre en évidence que le débit de sécrétion aqueuse était de  $3,0 \pm 0,8 \mu\text{L}/\text{min}$  entre 8 heures et 12h puis diminuait à  $2,7 \pm 0,6 \mu\text{L}/\text{min}$  entre 14 heures et 18 heures et à  $1,3 \pm 0,4 \mu\text{L}/\text{min}$  la nuit entre 00h et 6 heures(7). Il existe donc un rythme nycthéméral de la sécrétion d'HA, avec un débit plus important la journée et plus faible la nuit. L'activité

diurne du système sympathique est selon toute vraisemblance le déterminant majeur de ces variations même si les mécanismes exacts ne sont pas exactement connus. Après avoir circulé dans la chambre antérieure, l'HA quitte l'œil par les voies trabéculaires ou uvéosclérales, avant de rejoindre la circulation veineuse générale.



**Figure 1– Représentation de l'angle irido-cornéen et de la dynamique de l'Humeur Aqueuse dans le segment antérieur de l'œil. Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie 2014 – Glaucome primitif à angle ouvert.**

### 1.1.1.2. EXCRETION DE L'HUMEUR AQUEUSE

L'élimination de l'HA vers la circulation veineuse générale se fait essentiellement par voie trabéculaire, et de façon plus anecdotique au travers des tissus du stroma irien et de la base du corps ciliaire jusqu'à l'espace suprachoroïdien (voie uvéosclérale). Le trabéculum situé à la jonction entre l'iris et la cornée (angle iridocornéen) joue le rôle de filtre de l'humeur aqueuse. En arrière du trabéculum, l'HA est récupérée au niveau d'un canal circulaire (le canal de Schlemm) s'abouchant ensuite dans de multiples petites veinules, permettant ainsi le retour de l'HA dans la circulation sanguine générale. La voie trabéculaire permet l'évacuation de 70 à 90 % de l'HA. La voie uvéosclérale permet quant à elle le passage de l'HA au travers du stroma irien au niveau de la racine de l'iris, puis son passage au travers des faisceaux musculaires du corps ciliaire jusqu'aux espaces supraciliaire et suprachoroïdien. Elle traverse ensuite la sclère soit directement, soit en empruntant les espaces périvasculaires (voies de pénétration des vaisseaux sanguins et des nerfs au niveau de la sclère). Au niveau épiscléral, l'HA est drainée à la fois par les vaisseaux sanguins orbitaires et par les vaisseaux lymphatiques de la conjonctive. La voie uvéosclérale permet ainsi l'élimination de 10 à 30 % de l'HA, sa proportion diminuant avec l'âge.

La sécrétion cyclique d'HA ainsi que sa résorption par plusieurs voies d'élimination entraînent des variations de la PIO au cours de la journée. Mesurer ces variations présente divers intérêts.

## **1.1.2. INTÉRÊTS DES MESURES DE PIO AU COURS DE LA JOURNÉE**

Toute mesure de la PIO représente une donnée instantanée de sa valeur mais ne donne pas d'information sur son comportement dans le temps ni sur ses fluctuations(1).

### **1.1.2.1. INTERET DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE**

Une mesure unique de PIO en consultation peut sous-estimer le pic réel de PIO dans l'environnement habituel du patient. La PIO fluctue au fil du temps de façon plus importante chez les patients glaucomateux par rapport aux sujets sains. Nous savons notamment grâce aux courbes de PIO, qu'un pic en fin de nuit(8) est généralement retrouvé chez les patients glaucomateux.

En cas de fluctuations importantes nycthémérales de la PIO, il existe un risque majoré de progression du glaucome. Connaître les variations de PIO chez les patients au cours de la journée nous permet d'anticiper une progression de la pathologie glaucomateuse.

### **1.1.2.2. INTERET THERAPEUTIQUE : CHRONOTHÉRAPIE**

Comme nous le verrons ensuite (cf. §1.1.4), les différentes molécules hypotonisantes ont une activité pressionnelle qui varie dans le temps. Ainsi un patient qui présente une acrophase (valeur maximale de la PIO) en fin de nuit et une batyphase (valeur minimale de la PIO) au cours de la soirée peut être traité en première intention par une prostaglandine le soir. Au contraire, un patient présentant une acrophase en milieu de journée et une batyphase en fin de soirée nécessite quant à lui plutôt un traitement par bêtabloquant le matin. Cette notion de chronothérapie n'est pour le

moment pas du tout prévalente dans la prise en charge des glaucomes alors qu'il s'agit d'une pathologie par définition cyclique. De notre point de vue, la réalisation de courbes de PIO pour les patients présentant une HTIO ou un GPAO débutant ou progressant est essentielle.

### **1.1.2.3. INTERET POUR LE SUIVI COURANT**

Bien que les éléments sur lesquels nous devons agir ne sont pas parfaitement connus (PIO moyenne, fluctuations de court ou de moyen terme, pic de PIO, etc.) il semble qu'une courbe avec une PIO moyenne basse et des fluctuations de moindre amplitude sur un court terme soit un idéal à atteindre pour éviter la progression de la pathologie glaucomateuse.

Nous disposons ainsi de plusieurs solutions nous permettant de réaliser des courbes de PIO et nous les détaillons ci-dessous.

### **1.1.3. RÉALISATION EN PRATIQUE DES COURBES DE PIO.**

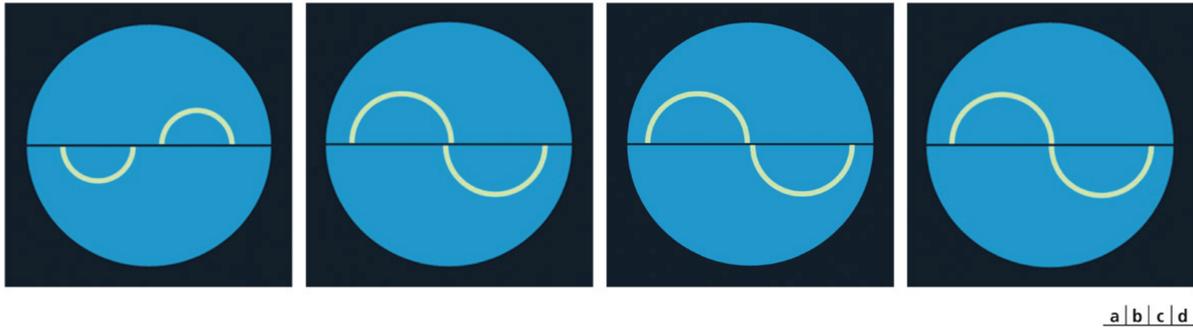
Les courbes de PIO "classiques" sont obtenues généralement en hospitalisation ambulatoire dans un service d'ophtalmologie ou en cabinet de ville chez l'ophtalmologiste.

#### **1.1.3.1. COURBES DIURNES DE PIO EN HOSPITALISATION ET TONOMÉTRIE À APLANATION DE GOLDMANN**

Il s'agit d'une procédure lourde qui nécessite la présence des patients en hospitalisation ou au cabinet, durant toute une journée. En effet, six à huit mesures à l'aide du tonomètre à aplanation de Goldmann sont habituellement prises entre 8

heures et 18 ou même 20 heures. Ces mesures ne permettent d'obtenir qu'une estimation du comportement de la PIO, les mesures n'étant ni continues, ni réalisées dans les conditions de vie physiologiques des patients. Cette procédure ne permet pas non plus de prendre en compte les fluctuations inter-journalières. Nous aborderons ce point dans une partie ultérieure.

A ce jour, le tonomètre à aplanation de Goldmann est toujours considéré comme le « *gold standard* » pour la mesure de la PIO. Il repose sur la loi d'Imbert-Fick (9) disposant que *“la mesure d'une pression régnant dans une sphère remplie de fluide, limitée par une membrane infiniment mince, peut être mesurée par une contre-pression externe, suffisante pour transformer une portion de sclère en un plan”*. Sa réalisation en pratique se déroule de la façon suivante. Le patient est assis derrière la lampe à fente (LAF), à la hauteur adéquate et respire normalement. Il appuie son front contre le repose tête et pose son menton sur la mentonnière. L'œil doit être préalablement anesthésié par un collyre anesthésiant type oxybuprocaine ou tétracaïne. Une goutte de fluorescéine est ensuite instillée, le patient est invité à cligner plusieurs fois afin de répartir la fluorescéine harmonieusement à la surface de la cornée. Le cône du tonomètre à aplanation doit être placé dans l'axe des oculaires de l'ophtalmologiste. Celui-ci éclaire latéralement, de façon intense, l'extrémité du cône en lumière bleue. Il convient ensuite d'ajuster la molette se trouvant sur le côté de la LAF afin de faire coïncider les mires. Une des faiblesses de cette méthode réside dans le fait que les mesures sont soumises à des variations interindividuelles pouvant être importantes entre les différents praticiens. Il s'agit d'une mesure subjective de la PIO.



a | b | c | d

**Figure 2 - Images illustrant les deux hémicercles lors de la prise de PIO au tonomètre de Goldmann. A : les deux hémicercles sont trop éloignés, il faut tourner la molette pour faire coïncider leur bords internes. B : Bonne position des deux hémicercles. C : Les deux hémicercles se touchent par leurs bords externes, il faut tourner la molette. D : Les deux hémicercles coïncident complètement : Erreur de mesure de PIO, il faut tourner la molette.**

Les mesures de PIO au tonomètre de Goldmann ne sont également valables que pour des pachymétries moyennes. En effet, la force élastique de la cornée n'est pas négligeable dès lors que l'on s'éloigne significativement de 520µm d'épaisseur cornéenne centrale. De façon générale, la PIO est sous-estimée pour les cornées minces (moins de 500µm) et surestimée pour les cornées épaisses (plus de 600 µm).

Nous venons de voir que la mesure des courbes de PIO "classiques" avec le tonomètre de Goldmann se déroulaient en hospitalisation. Cette méthode n'est pas adaptée aux circonstances sanitaires actuelles. Hospitaliser un patient pour réaliser des mesures de PIO toute une journée représente un risque de contamination pour lui ainsi que pour l'équipe médicale et paramédicale. Les mesures de courbes de PIO à l'hôpital s'avèrent ainsi de plus en plus difficiles.

Nous souhaitons dès lors mettre en avant d'autres méthodes permettant la réalisation de mesures de PIO au cours de la journée sans hospitalisation.

### 1.1.3.2. COURBES NYCTHÉMÉRALES DE PIO DANS L'ENVIRONNEMENT DU PATIENT

Les techniques d'indentation avec notamment le tonomètre de Schiøtz(10) ont été les premières à permettre une mesure de la PIO. L'ensemble de ces méthodes de mesure de PIO reposent sur le principe qu'une force ou un poids appliqué à un objet aura pour conséquence une indentation sur cet objet qui sera d'autant plus importante que cet objet est mou.

Le principe de la tonométrie à rebond a ainsi été découvert dès le début du XXème siècle mais ce n'est qu'à partir des années 2000 que son usage s'est intensifié avec la mise au point d'Icare. (Figure 3)

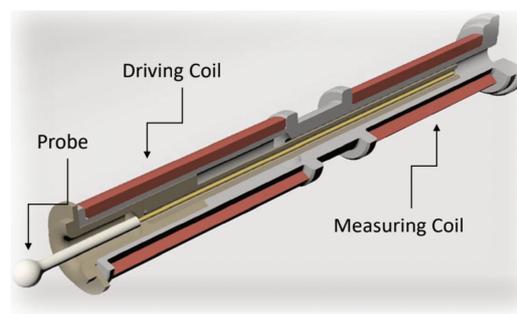
#### 1.1.3.2.1. TONOMÈTRE À REBOND ICARE HOME

La tonométrie à rebond fonctionne selon un principe utilisant celui de la tonométrie à indentation. *“Un corps lancé à une vitesse connue sur un objet rebondira sur celui-ci avec une vitesse proportionnelle à la pression régnant au sein de cet objet”.*



Figure 3– Tonomètre à rebond pour auto-tonométrie Icare Home®.

Le mécanisme de fonctionnement de la technologie à rebond est représenté sur la **Figure 4**. On retrouve une sonde ultra légère à usage unique d'1,8 mm de diamètre composée de deux parties. Une extrémité cylindrique en plastique entrant en contact avec la cornée et une extrémité formée d'une tige métallique ferromagnétique. Le dispositif se compose également d'une poulie d'entraînement qui projette la sonde sur la cornée et d'une bobine de mesure qui permet l'analyse du mouvement de la sonde lors de son contact avec la cornée.

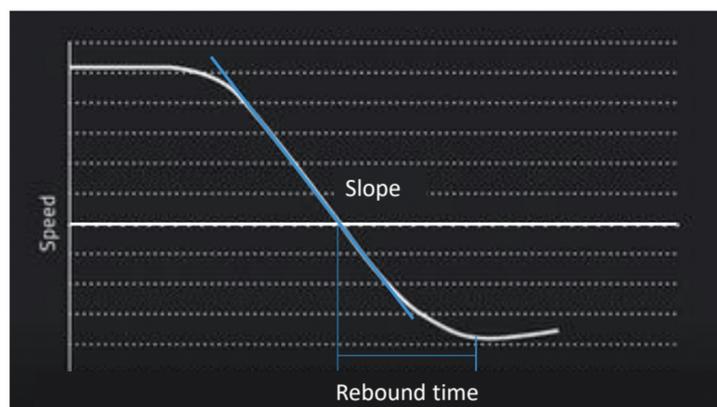


**Figure 4– Technologie à rebond Icare ; Probe : Sonde, Driving Coil : Poulie d'entraînement, Measuring coil : Bobine de mesure.**

Lors de l'activation du tonomètre, la sonde, maintenue par un champ électromagnétique, est rapidement propulsée vers la cornée sur laquelle elle rebondit. La vitesse de décélération (vitesse de retour) entraîne une tension dans la bobine de mesure. Cette tension est par la suite amplifiée, numérisée et traitée pour obtenir une mesure de la PIO en mmHg.

Deux paramètres entraînent une variation de la PIO. Nous les retrouvons visuellement sur la courbe de la **Figure 5** :

- La pente (Slope) représente la décélération de la sonde lors de son contact avec la cornée. Plus la pente est raide, plus la pression est importante.
- Le temps de rebond (Rebound time) qui est le temps nécessaire à la sonde pour rebondir sur la cornée. Plus ce temps est court, plus la pression est importante.



**Figure 5– Principaux paramètres entraînant des variations de PIO.**

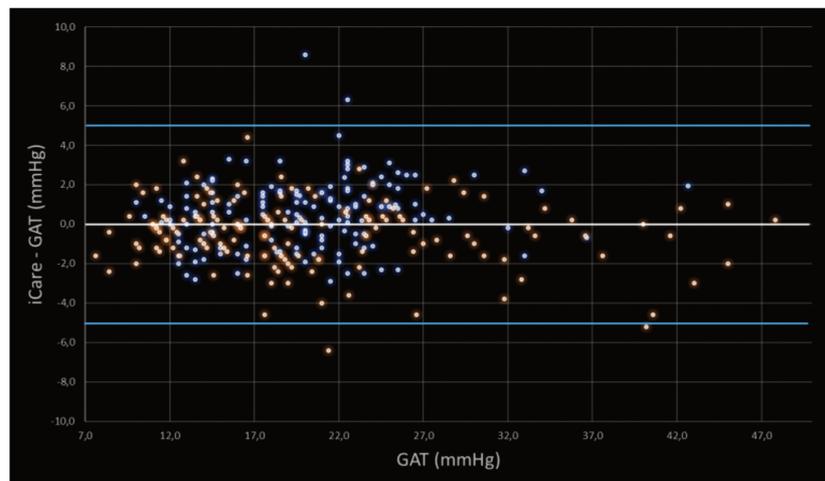
Pour obtenir un résultat de mesure de haute précision et éliminer les variations, la mesure est effectuée à 6 reprises. La durée de contact avec la cornée étant de l'ordre de la milliseconde, aucune anesthésie cornéenne préalable n'est nécessaire.

Plusieurs études sur le tonomètre Icare Home® ont été menées. Toutes tendent à démontrer des mesures fiables et reproductibles des mesures de PIO avec d'excellent coefficients de corrélation intraclasse.

Nous retrouvons plusieurs études concluant à une légère sous-estimation des mesures par rapport à la tonométrie à aplanation de Goldman(11–14). Néanmoins, dans une étude récente (2017) sur 128 patients, menée par l'équipe de Takagi et al(15), une tendance à une légère surestimation des mesures est retrouvée par comparaison avec la tonométrie à aplanation de Goldman.

D'excellent indices de fiabilité et de reproductibilité du tonomètre à rebond par rapport au tonomètre de Goldman ont également été retrouvés dans une étude prospective réalisée dans le service d'ophtalmologie du Centre Hospitalier Universitaire de Lille bien que l'on retrouvait aussi une légère surestimation des mesures (de l'ordre de 1mmHg) (16).

La **Figure 6** nous illustre les résultats des études de validation clinique des tonomètres Icare transmis par le fabricant. Ce graphique de Bland-Altman permet de visualiser facilement que les mesures avec le tonomètre à rebond Icare sont fiables et reproductibles par rapport aux mesures réalisées au moyen du tonomètre à aplanation de Goldmann, sur l'ensemble des mesures de PIO (7 à 47 mmHg).



**Figure 6– Graphique de Bland-Altman permettant de visualiser la différence de mesure entre l'Icare et le tonomètre à aplanation de Goldmann par rapport aux mesures prises au tonomètre à aplanation de Goldmann.**

Ce dispositif d'auto mesure de la PIO a été conçu spécialement pour les sujets atteints de glaucome, afin de leur permettre de bénéficier d'un suivi régulier de leur PIO dans leur environnement. Cette méthode permet d'obtenir des mesures de PIO directement à leur domicile. Il est ensuite possible, grâce au logiciel d'Icare d'analyser les variations nyctémérales de PIO chez ces patients. Nous pouvons ainsi apprécier l'efficacité d'un traitement aux différentes heures de la journée, en évitant une hospitalisation.

#### **1.1.3.2.2. AUTRES MÉTHODES : MESURE EN CONTINU DE LA PIO**

Les méthodes actuelles de mesure en consultation reposent sur les principes d'aplanation ou d'indentation mais ne permettent que des mesures ponctuelles et statiques de la PIO. D'autres systèmes permettent des mesures en continu de la PIO de façon invasive ou non.

#### **1.1.3.2.3. MÉTHODES NON INVASIVES**

De multiples procédés non invasifs placés à la surface de l'œil ont été testés depuis les années 1960. Un dispositif bénéficiant du marquage CE mérite une attention particulière. Il s'agit du dispositif SENSIMED TRIGGERFISH (**Figure 7**). Cette technologie est basée sur un capteur télémétrique intégré dans une lentille de contact et permet d'enregistrer les changements dimensionnels de l'œil induits par la pression intraoculaire. Le principe de ce système repose sur une hypothèse selon laquelle il existe une corrélation entre la courbure de la cornée et la PIO. Selon Hjortdal et Jensen(17) : *“une variation de la PIO de 1 mmHg produit un changement du rayon de courbure de la cornée centrale d'environ 3  $\mu$ m.”* En se basant sur cette hypothèse, chaque modification du signal est en relation avec un changement de la PIO, ce qui nous permet d'obtenir des courbes nycthémerales de PIO. Ce dispositif, bien qu'attrayant, est peu utilisé en pratique. En effet, l'interprétation clinique des données est difficile et il n'existe notamment pas de calcul mathématique permettant de convertir le signal enregistré (mVeq) en mmHg pour la PIO.



**Figure 7– Dispositif médical SENSIMED TRIGGERFISH.**

D'autres méthodes plus invasives permettent également la mesure en continu de la PIO.

#### **1.1.3.2.4. MÉTHODES INVASIVES**

De nombreux travaux visant au développement de capteurs de pression intra-oculaire destinés à être implantés temporairement ou définitivement ont été réalisés. Nous retrouvons ainsi dans la bibliographie, des capteurs implantés soit dans la paroi de l'œil soit dans l'espace suprachoroïdien et même à l'intérieur de l'œil. Tous ces dispositifs ont été validés *ex vivo* sur des yeux canulés ou *in vivo* sur des modèles animaux(18–21). A ce jour, aucun de ces dispositifs n'a reçu d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Ces derniers ne peuvent donc être utilisés en pratique clinique. La preuve de l'innocuité de tels dispositifs est en effet difficile à démontrer. A notre sens cela reste une des pistes à explorer pour l'amélioration de la prise en charge de nos patients glaucomateux.

Afin de pouvoir développer avec précision notre sujet d'étude, nous revenons ci-après sur les mécanismes d'action des différentes molécules hypotonisantes étudiées et sur les différentes combinaisons dont nous disposons.

#### **1.1.4. MOLÉCULES HYPOTONISANTES ÉTUDIÉES**

Quatre grandes classes thérapeutiques sont aujourd'hui majoritairement utilisées en ophtalmologie pour réduire la PIO. Il s'agit des bêta-bloquants, des Prostaglandines, des Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et des Alpha2-mimétiques. Nous étudierons ici plus particulièrement les deux premières classes évoquées. Elles représentent le traitement de première intention en cas d'instauration d'un traitement hypotonisant ou lors du passage à une bithérapie.

##### **1.1.4.1. MOLÉCULES EN ASSOCIATION NON FIXE**

Les traitements hypotonisants étudiés existent sous plusieurs combinaisons. Nous étudierons successivement les bêta-bloquants et les prostaglandines individuellement puis nous nous pencherons sur leur association au sein d'une combinaison fixe.

###### **1.1.4.1.1. LES BÊTA-BLOQUANTS : TIMOLOL 0,1% Gel**

La formation de l'HA est déclenchée par les catécholamines circulantes (adrénaline, noradrénaline, dopamine), qui se combinent aux récepteurs  $\beta$ -adrénergiques membranaires. Il en résulte, *in fine*, via une cascade biochimique, l'excrétion de sodium dans la chambre postérieure et la formation d'humeur aqueuse par appel osmotique. Les récepteurs  $\beta_1$  et  $\beta_2$ , situés au niveau de la majorité des tissus oculaires, sont particulièrement nombreux au niveau du muscle ciliaire et des procès ciliaires.

Les collyres bêtabloquants agissent en se fixant sur les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques. Ils bloquent ainsi la stimulation de ces récepteurs par les catécholamines circulantes et empêchent donc la production d'HA d'environ 40%(22,23). Le Timolol est un bêtabloquant antagoniste non sélectif des récepteurs bêta1- et bêta2-adrénergiques. L'instillation du Timolol se fait préférentiellement le matin, compte tenu de la baisse spontanée de la sécrétion ciliaire au cours de la journée et de la nuit (cf. §1.1.1.1). Son action commence environ 20 minutes après instillation, et atteint son pic en 1 à 2 heures.

Le Timolol 0,1% en gel ophtalmique que nous étudierons dans notre étude est aussi efficace qu'une solution aqueuse de Timolol à 0,5% dans le GPAO ou dans l'hypertension intra-oculaire(24). Sous forme de gel, il agit de façon prolongée sur la cornée. Une seule instillation par jour le matin est ainsi nécessaire.

#### **1.1.4.1.2. LES PROSTAGLANDINES : BIMATOPROST 0,3 mg/ml**

Les analogues des prostaglandines (PGA) dont le Bimatoprost, sont des molécules provenant de l'acide arachidonique. Elles induisent une diminution de la PIO en augmentant l'élimination de l'HA par la voie uvéosclérale et par la voie trabéculaire. Le mode d'action des PGA repose tout d'abord sur un effet relaxant au niveau du muscle ciliaire (voie uvéosclérale) puis, à plus long terme sur un remodelage de la matrice extracellulaire (voie trabéculaire). La relaxation du muscle ciliaire serait responsable de la baisse précoce de la PIO permise par les PGA. Le remodelage de la matrice extracellulaire des corps ciliaires et de la sclère (par digestion protéolytique) entraîne quant à lui une modification de perméabilité de ces tissus à plus long terme. Le pic d'efficacité des prostaglandines est atteint 8 heures après l'instillation. La posologie journalière recommandée est une seule instillation quotidienne le soir, ce

qui permet de diminuer les pics de fins de nuits de PIO. En effet, l'action des PGA sur la PIO débute sensiblement 4 heures après l'instillation et est maximale entre 8 et 12 heures après celle-ci. Augmenter la posologie à 2 gouttes par jour ne potentialise pas l'effet des PGA. Au contraire, doubler la posologie semblerait réduire l'efficacité des PGA(25).

Les Bêta-bloquants et les prostaglandines peuvent donc être utilisés en combinaison non fixe en instillant le Bêta-bloquant le matin et la Prostaglandine le soir. Nous allons voir ci-dessous l'utilisation de ces mêmes molécules en combinaison fixe.

#### **1.1.4.2. MOLÉCULES EN ASSOCIATION FIXE**

En France, lorsqu'une monothérapie n'est plus suffisante pour contrôler la PIO une combinaison fixe est prescrite chez près de deux patients sur trois. Bien que l'on ne retrouve pas de preuves scientifiques dans la Littérature, il est possible que les combinaisons fixes favorisent l'observance et l'adhérence thérapeutique(26). En effet, la multiplication des collyres peut impacter la qualité de vie(27,28) et jouer un rôle néfaste quant à l'observance thérapeutique. Les combinaisons fixes évitent également un effet de "wash out" potentiel d'un deuxième collyre et évitent d'avoir à attendre entre deux instillations séparées, augmentant ainsi potentiellement l'efficacité du traitement par rapport à des médicaments à composants séparés. On retrouve aussi dans certaines études que les AF ont un coût moins important que les ANF dans quelques pays(29).

Néanmoins, il existe un doute sur l'efficacité de ces spécialités par rapport aux combinaisons non fixes. En effet, une méta-analyse publiée dans la revue *Ophthalmology* en 2010(30) nous révèle que toutes les études sur le sujet retrouvent

une baisse de la PIO équivalente ou supérieure avec les combinaisons non fixes par rapport aux combinaisons fixes correspondantes. Deux tiers des ophtalmologistes estiment également que les combinaisons fixes sont moins efficaces que les traitements dissociés(31). Cette suspicion autour de l'efficacité des AF explique le fait que ces dernières ne soient pas autorisées aux États-Unis(32).

#### **1.1.4.2.1. BÉTA-BLOQUANTS ET PROSTAGLANDINES : TIMOLOL 5mg/ml / BIMATOPROST 0,3mg/ml**

L'association de Bimatoprost 0,03% / Timolol 0.5% (GANFORT ®) est une association fixe contenant deux substances actives : un Béta-bloquant (Timolol 0,5%) et une prostaglandine (Bimatoprost 0,03%). Ces deux composants permettent de réduire la pression intraoculaire élevée par des mécanismes d'action complémentaires. Par comparaison, l'effet combiné de ces deux molécules permet une diminution plus importante de la PIO que celle observée par l'administration de l'un ou l'autre de ces composés en monothérapie(33,34). Cette combinaison fixe est utilisée en cas d'échec ou d'insuffisance d'un traitement en monothérapie utilisé en première intention chez des patients présentant des PIO trop élevées. Généralement, les praticiens conseillent à leurs patients de prendre le GANFORT® le soir. Les données de la Littérature médicale et notamment les travaux de l'équipe de Konstas et al. suggèrent que l'administration d'une goutte de combinaison fixe de PGA -Timolol le soir serait plus efficace qu'une instillation le matin(34,35). Cela est cependant à nuancer puisque la première étude citée (34) a été réalisée chez une population de patients ayant un glaucome pseudo-exfoliatif soumis à des variations de pression plus importantes et de mécanisme différent du GPAO. Concernant la seconde étude(35), uniquement six mesures de PIO étaient réalisées au travers d'une courbe de PIO sur 24 heures chez 36 patients atteints de GPAO. Ces données peuvent donc sembler assez faibles pour

établir une recommandation scientifique. La HAS (Haute Autorité de Santé) quant à elle ne se prononce pas et laisse le praticien décider du moment de l'instillation.

Le GANFORT® existe sous forme de flacon conservé ou en unidose non conservée, les deux formes étant comparables d'un point de vue de leur efficacité(36). Cette AF est la plus communément trouvée en pratique clinique bien que l'on trouve également le XALACOM® (Latanoprost 0.005% / Timolol 0.5%) et le DUOTRAV® (Travoprost 0.004%, / Timolol 0.5%). Ces AF n'existent cependant que sous forme de flacons avec conservateurs.

Nous pouvons nous interroger sur la meilleure stratégie à adopter pour nos patients entre une association fixe (AF) et une association non fixe (ANF) de bêtabloquant + PGA. Dans la majorité des cas, les AF sont instillées au coucher comme le préconise les études sur le sujet. Or, l'activité des bêtabloquants est nettement moindre durant la nuit (cf. §1.1.4.1.1). Il est donc légitime de s'interroger sur l'efficacité (sur la PIO moyenne et sur les fluctuations au cours de la journée) d'une association fixe instillée le soir par rapport à une association non fixe correspondante instillée une fois le matin pour les bêta-bloquants et une fois le soir pour les PGA. Il s'agit de l'objet de notre étude.

## **2. MATERIEL ET METHODE**

### **2.1. PROTOCOLE DE L'ÉTUDE**

Nous avons réalisé dans le service d'ophtalmologie du Centre Hospitalier Universitaire de Lille (FRANCE) une étude prospective, randomisée, en cross over, monocentrique de Juin 2020 à Janvier 2021. Cette étude, réalisée à l'aide du tonomètre à rebond Icare Home®, visait à comparer la PIO moyenne diurne entre une Association Fixe et une Association Non Fixe de traitement antiglaucomateux. Tous les patients ont été informés de leur participation à notre étude. Le protocole de l'étude, rempli et signé, a été remis à chacun des patients avec le numéro personnel de l'ophtalmologiste à contacter en cas de besoin pendant la prise des mesures de PIO à domicile (Annexe 1).

### **2.2. INFORMATION DU PATIENT ET FORMATION À L'AUTOMESURE**

Les patients ont tous été informés de l'intérêt de l'automesure, en particulier pour l'étude des variations nyctémérales et notamment diurnes de la PIO.

Ils ont ensuite été formés à l'automesure de pression intra-oculaire au moyen du tonomètre à rebond Icare Home®, conformément aux préconisations du mode d'emploi du fabricant(37):

- Familiarisation et prise en main du tonomètre par le patient ;
- Positionnement par l'ophtalmologiste du tonomètre sur le patient, et réglages des appuis du tonomètre, l'extrémité de la sonde devant être placée entre 4 et 8 mm du centre de la cornée ;

- Explications à partir de schémas, de démonstrations et de vidéos du bon positionnement du tonomètre Icare Home, en insistant sur l'importance de bien positionner la sonde au centre de la cornée (le patient était installé face à un miroir pour faciliter le bon positionnement). Le tonomètre devant être bien parallèle au plan horizontal et bien perpendiculaire au plan frontal ;
- Vérification du bon positionnement de l'appareil par l'ophtalmologiste ;
- Essais d'automesures par le patient pendant lesquels l'ophtalmologiste pouvait corriger le positionnement du tonomètre ;
- Prise d'une série de 3 automesures par le patient pour chacun des 2 yeux, sans interaction de l'ophtalmologiste.
- Pour les patients ayant un manque de coordination, un de leurs accompagnants était également formé à l'automesure selon les conditions présentées ci-dessus. Les accompagnants pouvaient ainsi, en cas de besoin, réaliser les mesures de pression intra-oculaire à la place du patient.
- Envoi par message d'une vidéo d'apprentissage à regarder avant de commencer les prises de mesure(38).

## **2.3. INSTILLATION DES TRAITEMENTS**

Nous avons défini un protocole d'instillation strict à respecter pour les patients inclus dans l'étude. La fréquence d'utilisation de l'AF et de l'ANF n'étant pas identique, nous la développerons ci-dessous.

### **2.3.1. ASSOCIATION FIXE**

Pour l'AF (Bimatoprost 0,03% / Timolol 0.5% (Ganfort®)), le traitement est administré à raison d'une goutte dans chaque œil, à la même heure, chaque soir avant le coucher.

Pendant les 3 jours de mesure de la PIO, le traitement est instillé après la dernière prise de mesure.

### **2.3.2. ASSOCIATION NON FIXE**

Le Timolol 0.1% Gel est instillé le matin au réveil dans les deux yeux. Le Bimatoprost 0,3 mg/ml est instillé le soir, à l'heure habituelle du coucher du patient à raison d'une goutte dans chaque œil.

Pendant les 3 jours de mesure de la PIO, le Timolol 0,1% Gel est administré directement après la première mesure de pression intra-oculaire qui est quant à elle réalisée dès le réveil. Pour l'instillation du Bimatoprost 0.3 mg/ml, celle-ci se fait après la dernière prise de mesure de pression intra-oculaire le soir.

## **2.4. PRISES DES AUTOMESURES**

Après une période minimale d'un mois de traitement de la combinaison fixe ou non fixe de Bimatoprost 0.3 mg/ml et de Timolol 0.1 % Gel LP selon la randomisation par tirage au sort, le patient (ou son accompagnant s'il présente des difficultés de coordination remarquées à la visite d'inclusion) prend à son domicile, une série de 8 mesures de pression intra-oculaire au cours de la journée à l'aide du tonomètre à rebond ICARE Home. Les mesures sont prises à H1 (heure du réveil) puis H1+1h ; H1+3h ; H1+5h ; H1+7h ; H1+9h ; H1+11h et H1+13h pendant 3 jours consécutifs.

**(Tableau 1)**

A la suite de ces 3 jours de prise de pression intra-oculaire, le patient fait un switch de traitement pour une combinaison fixe ou non fixe selon le premier traitement qu'il a reçu. Après un mois du second traitement, le patient recommence le protocole de séries d'auto-mesures comme lors du premier traitement pendant 3 jours consécutifs.

Nous n'avons pas introduit de période de wash out dans notre protocole pour plusieurs raisons :

- Il ne nous semble pas éthique de priver des patients atteints de GPAO de traitements hypotonisants.
- Les molécules étudiées sont identiques. La seule différence est leur association sous forme de combinaison fixe ou non fixe.
- La seconde période d'un mois, durant laquelle les patients bénéficient du second traitement, est suffisante, selon nous, pour ne plus avoir de manifestation du premier traitement utilisé.

*Tableau 1 - Prise de mesures de PIO par les patients.*

	H1 (Réveil)	H1+1h	H1+3h	H1+5h	H1+7h	H1+9h	H1+11 h	H1+13h
J1								
J2								
J3								

## **2.5. RECUEIL DE DONNÉES**

### **2.5.1. CRITÈRES D'INCLUSION**

Nous avons inclus dans notre étude les patients vus en consultation ophtalmologique spécialisée de glaucome au Centre Hospitalier Universitaire de Lille durant la période de Juin et Octobre 2020. Les patients devaient être âgés de plus de 18 ans et présenter un glaucome primitif à angle ouvert (unilatéral ou bilatéral) ou une

hypertonie oculaire isolée nécessitant une bithérapie hypotonisante. Le diagnostic de glaucome est défini par l'EGS 2017 (European Glaucoma Society)(3).

L'indication d'une bithérapie était posée en cas de baisse insuffisante de la pression intra-oculaire malgré la prescription d'une monothérapie hypotonisante par prostaglandine ou bêta-bloquant.

Chaque patient a bénéficié d'un examen ophtalmologique complet, comprenant une mesure de la réfraction oculaire et de l'acuité visuelle, un examen des segments antérieurs et postérieurs du globe oculaire, un champ visuel automatisé (Humphrey® programme SITA standard 24-2), ainsi qu'une mesure de la pachymétrie cornéenne centrale par pachymétrie ultrasonore.

### **2.5.2. CRITÈRES D'EXCLUSION**

Nous avons exclu de l'étude les patients présentant une contre-indication à l'un des traitements hypotonisants étudiés, une acuité visuelle de près non corrigée de 20/200 ou inférieure, des difficultés de compréhension ou de coopération avec notamment une mobilité réduite des mains et des bras (par exemple en raison de rhumatismes). Ont également été exclu les patients qui présentaient une pathologie cornéenne pouvant perturber les mesures de pression intraoculaire (astigmatisme cornéen supérieur à 3 dioptries, taie cornéenne, kératocône), les glaucomes ne correspondant pas à la définition de l'EGS 2017 et les patients prenant un traitement hypotonisant supplémentaire (type Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ou Alpha 2-mimétiques).

## 2.6. ANALYSES STATISTIQUES

Les variables qualitatives ont été décrites à l'aide d'effectifs (proportion) et les variables quantitatives selon la moyenne (écart type).

Afin de décrire l'évolution de la PIO entre les deux thérapeutiques, des tests de Student appariés ont été réalisés afin de comparer la moyenne quotidienne de PIO, son minimum, son maximum et son étendue (maximum – minimum). Afin de réduire la variabilité de la mesure de PIO, chaque trio de mesures effectuées par les sujets à J1, J2 et J3 pour une même heure et un même traitement était moyenné. Les moyennes résultantes étaient appariées entre les 2 traitements (exemple : pour un même sujet, la moyenne des 3 mesures à H1 pour le traitement AF était appariée à la moyenne des 3 mesures à H1 pour le traitement ANF). Les résultats ont été exprimés sous la forme de différence de moyenne ( $\mu$ ) avec intervalle de confiance à 95% et p-value.

La comparaison de la variabilité quotidienne de la PIO entre les 2 thérapeutiques a fait l'objet d'un test F de Fisher (comparaison de variance). Le résultat a été exprimé sous forme de rapport de variance (R) avec intervalle de confiance à 95% et p-value.

L'évolution journalière de la PIO a été décrite visuellement à l'aide de boîtes à moustache.

La reproductibilité des mesures a été étudiée par le calcul du coefficient de corrélation intraclasse entre les mesures à la même heure à J1, J2 et J3.

### 3. RÉSULTATS

#### 3.1. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET DÉMOGRAPHIQUES DE LA POPULATION ÉTUDIÉES.

Sur les seize patients (trente-deux yeux) qui ont été inclus dans notre étude, treize étaient des hommes. Cinq patients ont été exclus pour diverses raisons (Hospitalisation pour Covid-19 (N=2), manipulation du tonomètre impossible par manque de coordination et absence d'accompagnant disponible (N=2), cils trop longs empêchant la prise de mesure de PIO correct par le tonomètre à rebond (N=1)).

Sur les onze patients ayant participé à l'étude, six ont commencé par l'instillation de la combinaison fixe selon la randomisation par tirage au sort.

Les auto-mesures de PIO ont été effectuées par cinq des onze participants. Les six autres patients ont nécessité l'aide d'un accompagnant qui a réalisé les mesures. La cause principale étant le manque de coordination pour aboutir à des mesures fiables. Dans l'ensemble, les patients étaient âgés de  $60 \pm 10$  ans. La pachymétrie moyenne était de  $548 \pm 20$  microns.

Le **Tableau 2** nous présente les caractéristiques cliniques et démographiques de la population étudiée.

**Tableau 2 – Caractéristiques cliniques et démographiques de la population étudiée.**

Caractéristique	N = 11 <sup>1</sup>
Sexe	
Homme	10 (91%)
Femme	1 (9,1%)
Âge	60 (10)
Pachymétrie	548 (20)
Premier traitement	
Association Fixe	6 (55%)
Association Non Fixe	5 (45%)
Automesure	5 (45%)
Préférence de traitement	
Pas de préférence	4 (36%)
Association Fixe	4 (36%)
Association Non Fixe	3 (27%)

<sup>1</sup>n (%) ; Moyenne (Écart-Type)

## 3.2. RÉSULTATS PRESSIONNELS

### 3.2.1. MESURES DE PIO AU COURS DE LA JOURNÉE

Nous retrouvons une bonne reproductibilité des mesures entre les trois jours de prise de mesures. En effet, le coefficient de corrélation intraclasse entre les mesures de J1, J2 et J3 est de 0,798 [0,750 ; 0,840], soit une reproductibilité de la mesure jugée bonne (entre 0,75 et 0,90). Nous avons donc pu moyenner les mesures de PIO sur les 3 jours pour chaque heure de prise de mesures.

Le **Tableau 3** nous présente les moyennes de PIO pour l'œil droit et pour l'œil gauche ainsi que la moyenne des deux yeux à chaque heure de mesure de PIO pour chaque schéma de traitement.

**Tableau 3 – PIO diurne sous AF et sous ANF.**

Caractéristique	Œil droit		Œil gauche		Moyenne des 2 yeux	
	AF N = 11 <sup>1</sup>	ANF N = 11 <sup>1</sup>	AF N = 11 <sup>1</sup>	ANF N = 11 <sup>1</sup>	AF N = 11 <sup>1</sup>	ANF N = 11 <sup>1</sup>
H1	16,7 (4,7)	14,2 (3,7)	18,6 (5,2)	15,0 (4,5)	17,7 (4,8)	14,6 (3,9)
H1+1	15,4 (4,7)	13,5 (3,0)	16,5 (4,0)	13,7 (3,2)	16,0 (4,3)	13,6 (2,9)
H1+3	14,4 (4,3)	13,2 (3,0)	15,58 (3,39)	13,58 (2,92)	15,0 (3,7)	13,4 (2,9)
H1+5	14,6 (3,9)	13,3 (3,3)	15,5 (4,1)	13,5 (3,4)	15,06 (3,85)	13,41 (3,30)
H1+7	13,94 (3,58)	12,67 (3,61)	15,15 (3,43)	12,64 (2,94)	14,55 (3,42)	12,65 (3,18)
H1+9	13,4 (3,9)	12,5 (3,4)	14,8 (3,9)	12,8 (2,9)	14,1 (3,9)	12,7 (3,1)
H1+11	14,4 (4,7)	13,0 (3,5)	15,3 (3,7)	12,6 (2,8)	14,9 (4,1)	12,8 (3,0)
H1+13	15,1 (4,7)	12,8 (3,7)	15,6 (4,1)	13,0 (2,8)	15,3 (4,3)	12,9 (3,1)

<sup>1</sup>Moyenne (Écart-Type)

Les résultats pressionnels montrent qu'à chaque instant de prise de mesures, la PIO moyenne est plus élevée lors de l'administration de la combinaison fixe par rapport à la combinaison non fixe correspondante.

### **3.2.2. DIFFÉRENCES PRESSIONNELLES ENTRE LES DEUX SCHÉMAS DE TRAITEMENT**

Dans notre étude, les différences ont été calculées dans le sens : PIO des AF - PIO des ANF. Ainsi, un  $\mu$  positif indique que la statistique (moyenne, minimum, etc.) est plus élevée pour les AF que pour les ANF.

De même le rapport des variances (noté R=) a été calculé dans le sens : variance AF/variance ANF. Ainsi, un  $R > 1$  indique que la variance est supérieure chez les AF. La variance se définit comme la mesure du degré de dispersion d'un ensemble de données. Dans notre étude, celle-ci correspond donc aux fluctuations pressionnelles.

**Tableau 4– Différences pressionnelles entre l'AF et l'ANF.**

PIO	PIO œil droit	PIO œil gauche	Moyenne PIO des 2 yeux
Moyenne <sup>1</sup>	$\mu = 1,61 [1,14 ; 2,07]$ <b>p &lt; 0,0001</b>	$\mu = 2,51 [1,97 ; 3,05]$ <b>p &lt; 0,0001</b>	$\mu = 2,06 [1,62 ; 2,50]$ <b>p &lt; 0,0001</b>
Variance <sup>2</sup>	$R = 1,66 [1,09 ; 2,53]$ <b>p = 0,019</b>	$R = 1,58 [1,03 ; 2,41]$ <b>p = 0,034</b>	$R = 1,69 [1,10 ; 2,57]$ <b>p = 0,016</b>
Minimum <sup>1</sup>	$\mu = 0,758 [-0,182 ; 1,70]$ <b>p = 0,10</b>	$\mu = 2,24 [0,740 ; 3,745]$ <b>p = 0,0077</b>	$\mu = 1,59 [0,334 ; 2,85]$ <b>p = 0,018</b>
Maximum <sup>1</sup>	$\mu = 3,03 [2,01 ; 4,05]$ <b>p &lt; 0,0001</b>	$\mu = 3,00 [1,67 ; 4,37]$ <b>p = 0,00062</b>	$\mu = 2,83 [1,86 ; 3,80]$ <b>p &lt; 0,0001</b>
Etendue <sup>1</sup>	$\mu = 2,27 [1,47 ; 3,08]$ <b>p &lt; 0,0001</b>	$\mu = 0,758 [-0,376 ; 1,89]$ <b>p = 0,167</b>	$\mu = 1,24 [0,398 ; 2,09]$ <b>p = 0,0083</b>

<sup>1</sup>moyenne des différences ( $\mu$ )

<sup>2</sup>rapport des variances (R)

Nous nous sommes basés sur la moyenne de PIO des 2 yeux. En effet, aucune différence statistiquement significative entre l'œil droit et l'œil gauche dans les deux schémas de traitement n'a été retrouvée.

Lors de notre étude, les valeurs de PIO ont été significativement plus élevées lors du traitement par AF que lors du traitement par ANF. Ceci se vérifiait pour la moyenne des mesures ( $\mu=+2,06$  mmHg [1,62 ; 2,50] p < 0,0001), les batyphases ( $\mu =+1,59$  [0,334 ; 2,85] p = 0,018) et les acrophases ( $\mu =+2,83$  [1,86 ; 3,80] p< 0,0001).

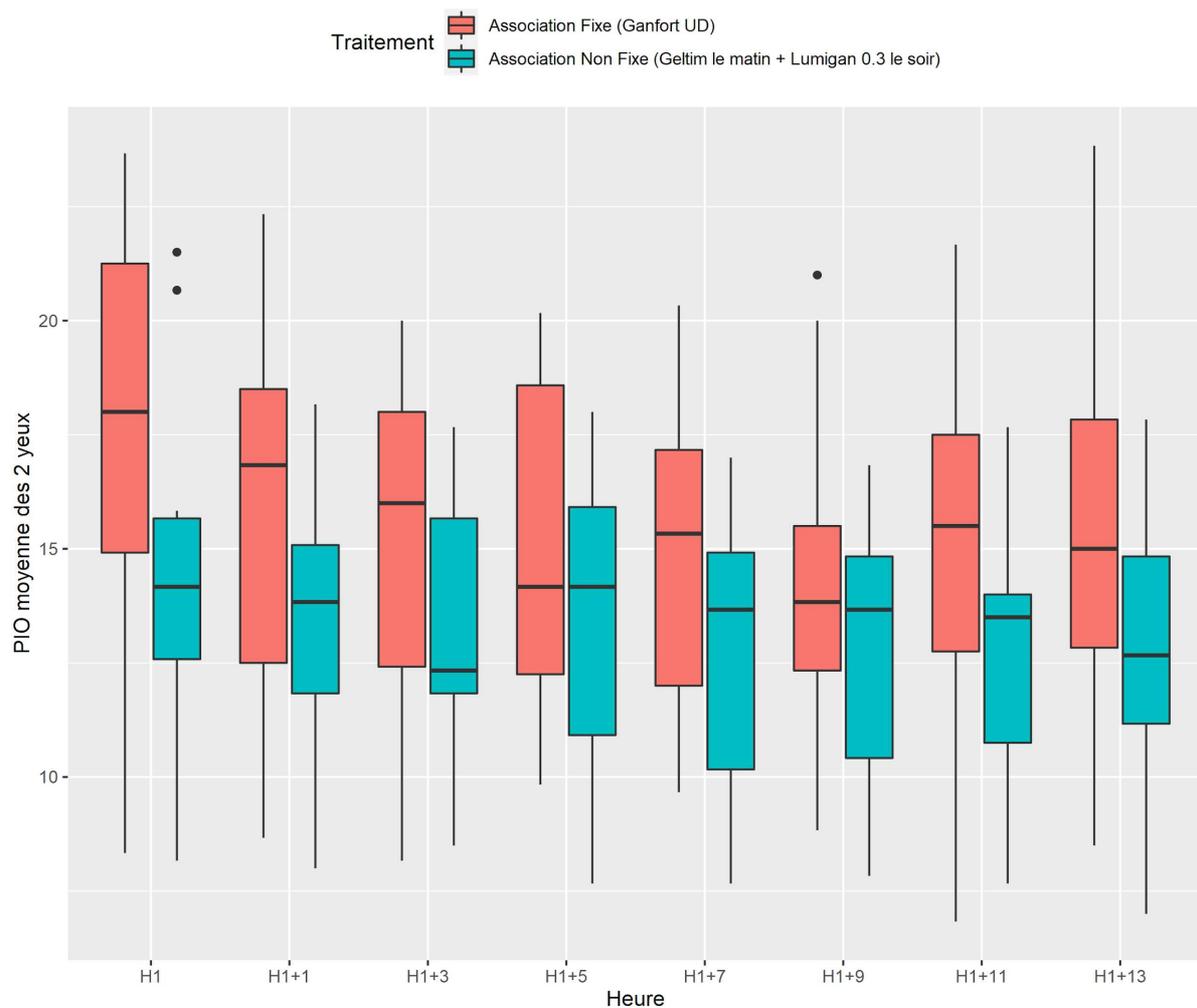
Nous avons observé que lors de l'instillation de la combinaison fixe, les patients présentaient, de façon statistiquement significative, une PIO plus importante que lors de l'administration de la combinaison non fixe. Cette différence se chiffrait en moyenne à plus de 2 mmHg sur l'ensemble des mesures ( $\mu=+2,06$  mmHg [1,62 ; 2,50] p < 0,0001). Dans la Littérature le seuil de 1,5 mmHg est habituellement retenu pour juger de la supériorité d'un traitement hypotonisant par rapport à un autre. Par conséquent,

la différence obtenue lors de notre étude de l'ordre de 2 mmHg peut être considérée comme importante.

Nous allons constater ci-dessous que les fluctuations de PIO au cours de la journée sont également plus importantes lors du schéma de traitement par AF par rapport à l'ANF.

### 3.3. FLUCTUATIONS DE LA PIO

Le box-plot (ou boîte à moustache) de la **Figure 8** nous permet de rapidement visualiser les fluctuations de la PIO moyenne selon le traitement instillé.



**Figure 8 – PIO moyenne selon le traitement au cours de la journée.**

A la lecture du graphique, nous pouvons facilement visualiser que les fluctuations sont plus importantes au cours de la journée avec l'AF par rapport à l'ANF.

La variabilité de la PIO sous AF est en effet significativement plus importante avec une étendue des mesures supérieure de 1,24 [0,398 ; 2,09] mmHg en moyenne ( $p = 0,0083$ ) et une variance 1,69 [1,10 ; 2,57] fois plus grande ( $p = 0,016$ ). (Cf. **Tableau 2**)

### 3.4. ACROPHASES

L'effectif étudié est le nombre de jours durant lesquels l'acrophase a été constatée à l'heure X. Nous retrouvons ici un effectif de 33 jours par schéma de traitement (11 patients effectuant 3 jours de prises de mesures)

Plus de la moitié des sujets sous AF (55%) ainsi que sous ANF (67 %) présentait leur acrophase à H1.

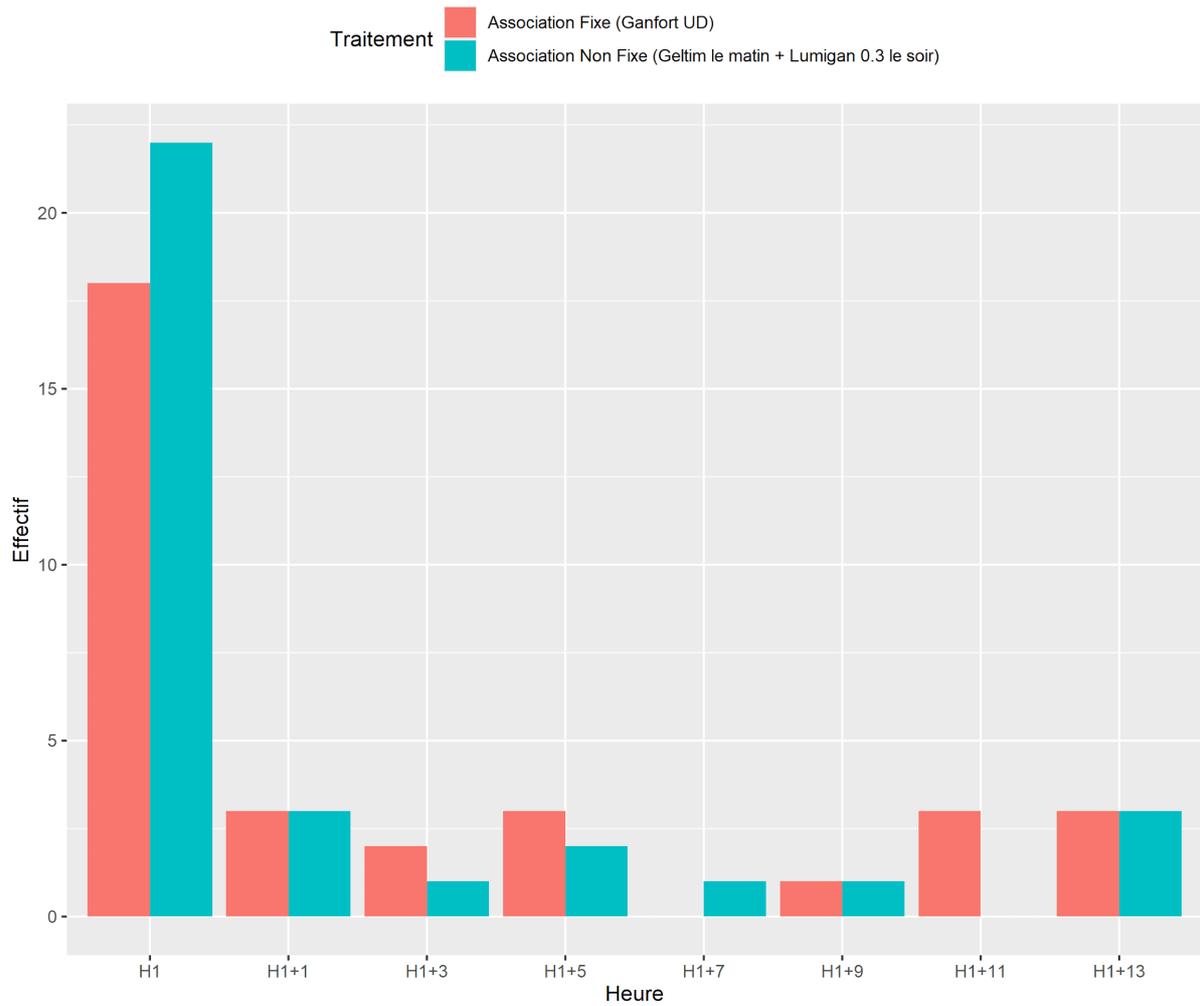
**Tableau 5 – Répartition des acrophases dans la journée.**

Caractéristique	Association Fixe (Ganfort®/UD) N = 33 <sup>1</sup>	Association Non Fixe (Geltim® + Lumigan® 0.3) N = 33 <sup>1</sup>	Total <sup>1</sup>
Heure			
H1	18 (55%)	22 (67%)	40 (61%)
H1+1	3 (9,1%)	3 (9,1%)	6 (9,1%)
H1+3	2 (6,1%)	1 (3,0%)	3 (4,5%)
H1+5	3 (9,1%)	2 (6,1%)	5 (7,6%)
H1+7	0 (0%)	1 (3,0%)	1 (1,5%)
H1+9	1 (3,0%)	1 (3,0%)	2 (3,0%)
H1+11	3 (9,1%)	0 (0%)	3 (4,5%)
H1+13	3 (9,1%)	3 (9,1%)	6 (9,1%)

<sup>1</sup>n (%)

Lorsqu'un sujet présentait 2 fois la même valeur maximale de PIO à 2 heures distinctes dans la même journée, la 1ère valeur était considérée comme acrophase. A titre d'exemple : si un sujet présentait une PIO maximale de 25 mmHg, et que cette valeur était mesurée à H1+1 et H1+5, l'acrophase était considérée comme intervenant à H1+1. A l'inverse, pour la batyphase : le « second minimum » était considéré.

La **Figure 9** nous présente, sous la forme d'une boîte à moustache, la répartition des acrophases au cours de la journée pour chacun des deux schémas de traitement. Nous visualisons aisément grâce à cette figure que les acrophases sont majoritaires le matin au réveil pour chacun des deux schémas de traitements. Cette acrophase matinale est également retrouvée dans un certain nombre d'études sur le sujet(39–42), ce qui conforte la fiabilité de nos mesures prises en auto-tonométrie.



**Figure 9 – Répartition des acrophases dans la journée.**

### 3.5. BATYPHASES

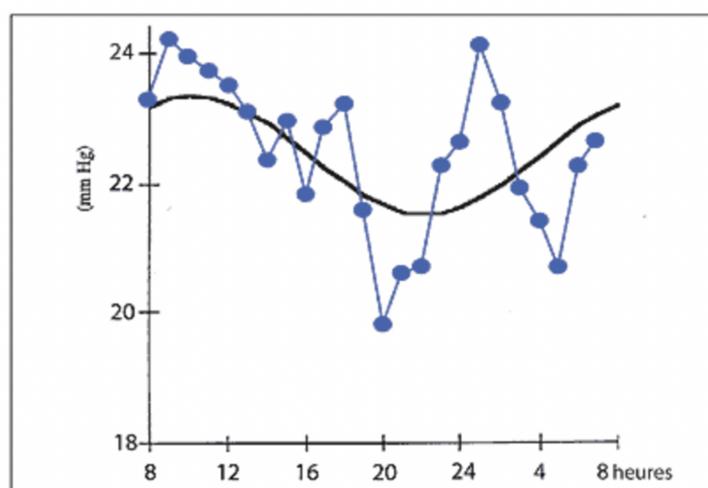
L'effectif étudié ici est également le nombre de jours où la batyphase a été constatée à l'heure X. Nous obtenons ici aussi un effectif de 33 jours par schéma de traitement.

**Tableau 6 – Répartition des batyphases dans la journée.**

Caractéristique	Association Fixe (Ganfort® UD) N = 33 <sup>1</sup>	Association Non Fixe (Geltim® + Lumigan 0.3®) N = 33 <sup>1</sup>	Total <sup>1</sup>
Heure			
H1	3 (9,1%)	5 (15%)	8 (12%)
H1+1	2 (6,1%)	3 (9,1%)	5 (7,6%)
H1+3	8 (24%)	5 (15%)	13 (20%)
H1+5	1 (3,0%)	3 (9,1%)	4 (6,1%)
H1+7	5 (15%)	3 (9,1%)	8 (12%)
H1+9	12 (36%)	5 (15%)	17 (26%)
H1+11	0 (0%)	3 (9,1%)	3 (4,5%)
H1+13	2 (6,1%)	6 (18%)	8 (12%)

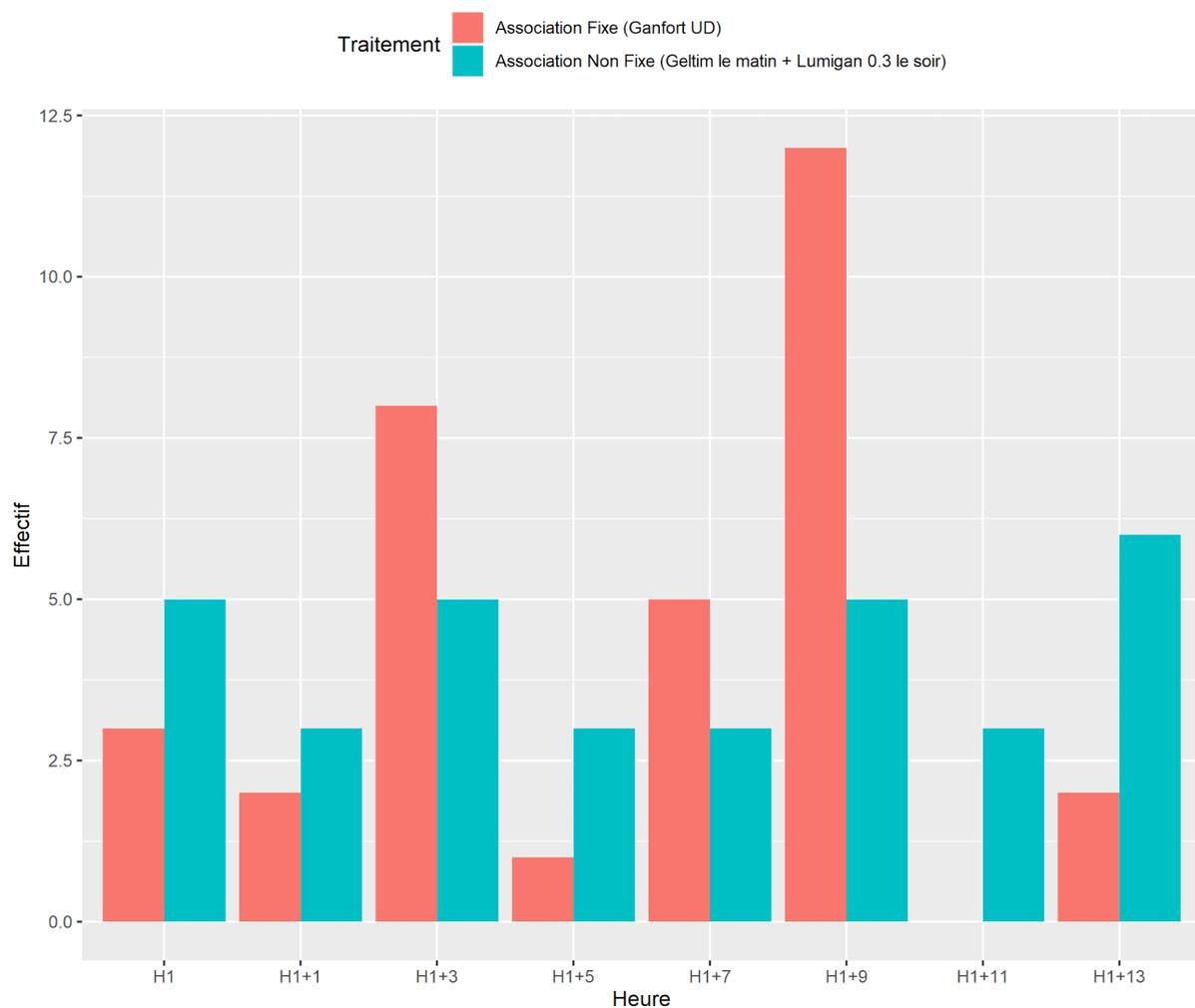
<sup>1</sup>n (%)

Ces résultats (**Tableau 6**) nous permettent de conclure au fait que 36% des sujets sous AF présentaient leur batyphase à H1+9, soit en fin d'après-midi. La baisse de PIO au cours de la journée est une donnée que nous retrouvons dans la plupart des articles s'intéressant aux fluctuations de PIO chez les patients présentant un GPAO. (cf. **Figure 10.**)(1)



**Figure 10– Mesures horaires de la PIO sur 24 heures chez un patient glaucomateux (JFO 03/08).**

L'étude des sujets sous ANF ne permet pas de retrouver de tendance franche pour les batyphases. Ceci peut être comparé avec la plus faible variance de PIO chez les patients ayant bénéficié d'ANF que ceux ayant bénéficié d'AF. Le groupe de traitement par ANF ayant moins de variations de PIO au cours de la journée, les valeurs minimales sont moins facilement individualisables. Au contraire, une tendance franche de valeur minimale est retrouvée dans le groupe de traitement par AF car les variations de PIO au cours de la journée sont significativement plus importantes. La boîte à moustache de la **Figure 11** nous permet de visualiser cette tendance.



**Figure 11- Répartition des batyphases dans la journée.**

### 3.6. EFFETS INDÉSIRABLES LOCAUX

Le questionnaire suivant (**Tableau 6**) était remis à chacun des patients après un mois d'administration de chacun des deux traitements. Chaque patient a donc rempli à deux reprises ce questionnaire. Les différentes réponses nous ont permis d'évaluer de façon objective les effets indésirables sous chacun des deux schémas de traitement.

**Tableau 7– Questionnaire relatif aux effets indésirables des traitements.**

	AF	ANF
Symptômes Ophtalmologiques		
Hyperhémie		
Inconfort oculaire		
Sensation de corps étranger		
Prurit oculaire		
Sensation de sécheresse		
Prurit palpébral		
Trouble de la vue		

Les résultats de ce questionnaire sont retrouvés dans la **Tableau 8** ci-dessous.

**Tableau 8 – Effets secondaires selon le traitement.**

Caractéristique	Association Fixe (Ganfort ® UD) N = 11 <sup>1</sup>	Association Non Fixe (Geltim ® + Lumigan 0.3®) N = 11 <sup>1</sup>
Hyperhémie	2 (18%)	1 (9,1%)
Inconfort oculaire	3 (27%)	2 (18%)
Sensation de corps étranger	4 (36%)	3 (27%)
Prurit oculaire	0 (0%)	1 (9,1%)
Sensation de sécheresse	5 (45%)	2 (18%)
Prurit palpébral	0 (0%)	0 (0%)
Trouble de la vue	0 (0%)	2 (18%)

<sup>1</sup>n (%)

Les sujets ont présenté légèrement plus d'effets indésirables sous AF (N=14) que sous ANF (N=11). La plupart des patients ont ainsi rapporté une sensation de sécheresse, une sensation de corps étranger ainsi qu'un inconfort oculaire.

Pour l'ANF, la plainte la plus fréquente était plus fréquemment la sensation de corps étranger.

## **4. DISCUSSION**

Avant d'aborder les différentes études existantes comparant les combinaisons fixes et les combinaisons non fixes de traitement hypotonisant, nous reviendrons sur les recommandations scientifiques relatives aux bithérapies hypotonisantes.

### **4.1. RECOMMANDATIONS SCIENTIFIQUES RELATIVES AUX BITHÉRAPIES HYPOTONISANTES.**

Conformément aux recommandations de la Société Européenne de Glaucome (EGS)(3), la monothérapie topique est la première étape de la prise en charge médicale du GPAO. Les analogues de la prostaglandine (PGA) sont actuellement les hypotonisants les plus utilisés en raison de leur efficacité et de leur sécurité bien que les bêta-bloquants aient été utilisés en première intention pendant de nombreuses années. Selon l'OHTS (Ocular Hypertension Treatment Study)(43), l'une des grandes études prospectives randomisées ayant analysé l'évolution naturelle d'une hypertonie oculaire, 40% des patients avaient besoin de deux médicaments ou plus pour atteindre leur PIO cible. Cette notion est également retrouvée dans l'étude CIGTS (Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study)(44), où une médiane de 2 médicaments pour atteindre la PIO cible était observée. Actuellement, les bêtabloquants sont ajoutés aux PGA comme thérapie de deuxième intention dans le traitement du glaucome à angle ouvert. En effet, l'association PGA-Timolol améliore considérablement la réduction de la PIO par rapport à la monothérapie(45,46).

Chez les non-répondeurs à la monothérapie, les associations fixes de PGA-Timolol sont privilégiées, en raison d'une exposition réduite aux conservateurs et d'une meilleure observance et qualité de vie des patients. Cependant certaines études ayant comparé l'efficacité des associations non fixes par rapport aux associations fixes

retrouvent une PIO moyenne inférieure et des fluctuations journalières moins importantes avec les associations non fixes(30,45,47).

## **4.2. DONNÉES DE LA LITTÉRATURE**

De nombreux travaux ont démontré la supériorité sur la baisse pressionnelle d'une combinaison fixe de PGA-Timolol par rapport à l'une ou l'autre molécule utilisée en monothérapie. Cependant, un nombre limité d'études se sont intéressées à comparer l'efficacité de l'association fixe Bimatoprost 0,03% / Timolol 0.5% (GANFORT®) à l'association non fixe correspondante. On retrouve :

-Une étude de non infériorité financée par le laboratoire ALLERGAN qui commercialise le GANFORT®, publiée en 2007(48). L'objet de cette étude consistait à comparer le GANFORT® à l'administration d'une combinaison non fixe de Bimatoprost 0,03% et de Timolol 0,5% chez des patients naïfs de traitement hypotonisant. Cette étude se basait sur la prise d'uniquement 3 mesures de PIO (H0, H2 et H8) au cours de la journée, ne comparant ainsi que la PIO moyenne à chaque instant et ne s'intéressant pas aux fluctuations diurnes de PIO. De plus, l'étude ne permettait pas de démontrer la non infériorité puisque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les groupes GANFORT® et l'administration conjointe de Bimatoprost et Timolol était supérieure à 1 mmHg pour 2 temps de mesure sur les 3. Cette étude montre en réalité que la PIO sous combinaison fixe est plus importante que la combinaison non fixe correspondante.

Cette étude est vivement critiquée par le Dr ALAN L. ROBIN (Vice-Président de la Société Américaine du Glaucome). En effet les patients inclus étaient naïfs de tout traitement hypotonisant alors même que l'AMM du GANFORT® porte seulement sur des patients en échec de monothérapie.(49)

- Une étude pilote rétrospective, réalisée en 2013, a démontré une baisse de la PIO moyenne diurne d'environ 2.8 mmHg pour les patients sous ANF comparativement à l'AF correspondante. De plus les fluctuations pressionnelles au cours de la journée chez les patients sous ANF étaient moins importantes comparativement à l'AF.(47)

D'autres études et notamment deux méta-analyses(27,43) comparant l'efficacité des combinaisons fixes de PGA-Timolol aux combinaisons non fixes retrouvent une baisse de la PIO équivalente ou supérieure avec les ANF par rapport aux AF correspondantes.

Au vu du peu d'études en la matière, la réalisation d'une étude prospective, réalisée de manière rigoureuse et indépendante, nous a semblé particulièrement intéressante.

### **4.3. INTERET DE L'ETUDE**

Comme nous l'avons vu précédemment, la prescription d'une association fixe Bimatoprost-Timolol est courante en pratique dès lors qu'une prostaglandine seule ne suffit plus au contrôle pressionnel, bien que l'on ne retrouve pas de preuve scientifique établie. En effet, sur un plan physiopathologique il est prévisible qu'une telle association soit moins efficiente sur la pression intra-oculaire et sur les variations journalières de PIO puisque l'un des deux traitements n'est pas instillé de fait à horaire optimal.

Nous savons que les fluctuations importantes de la PIO sont une des causes principales d'évolution du glaucome. Dès lors, la connaissance de ces fluctuations sur

l'ensemble du nycthémère permet de juger entre autres du bon équilibre d'un glaucome. Selon les recommandations de la SFO (Société Française d'Ophtalmologie), l'étude des fluctuations de la PIO se base sur 3 paramètres : le pic de la PIO (l'acrophase), son amplitude de variation (PIO maximale – PIO minimale [PIOm]) et sa variation dans le temps (déviations standard au cours des différentes mesures à long terme). Nous avons donc réalisé une étude prospective nous permettant de prendre en compte l'ensemble des variations de PIO diurnes grâce à 8 mesures au cours de la journée sur 3 jours consécutifs pour chacun des deux traitements.

La prise de mesures de PIO au cours d'une même journée est une procédure lourde qui nécessite la présence des patients en hospitalisation ou au cabinet, durant toute une journée. En effet, six à huit mesures à l'aide du tonomètre à aplanation de Goldmann sont habituellement prises entre 8 heures et 18 ou même 20 heures. Ces mesures ne permettent d'obtenir qu'une estimation du comportement de la PIO, les mesures n'étant ni continues, ni réalisées dans les conditions de vie physiologiques des patients. Cette procédure ne permet pas non plus de prendre en compte les fluctuations inter journalières. La réalisation des mesures de PIO par auto-tonométrie à domicile a permis d'éviter une hospitalisation complète des patients durant une journée. Elle nous a également permis de recueillir des données sur plusieurs jours consécutifs, chose inenvisageable en hospitalisation classique.

Concernant l'association Bimatoprost-Timolol, nous avons choisi cette combinaison de PGA-Timolol pour plusieurs raisons. C'est la combinaison fixe la plus souvent prescrite dans notre région, ce qui nous a permis d'inclure plus de patients. C'est

également la seule se présentant en collyre unidose sans conservateur, l'efficacité étant identique au flacon conservé(50). Le Bimatoprost est aussi la PGA la plus efficace sur la PIO selon la Littérature(46).

#### **4.4. RÉSULTATS PRINCIPAUX**

Notre étude a permis de démontrer de façon statistiquement significative que les patients bénéficiant d'une AF présentaient une PIO moyenne plus élevée que ceux bénéficiant de l'ANF. ( $\mu=+2,06$  mmHg [1,62 ; 2,50]  $p < 0,0001$ ). Généralement il est possible d'établir la non infériorité si l'on applique le critère retenu dans les études sur le sujet. En l'espèce, le seuil de non infériorité est de 1,5 mmHg. Dès lors, suite à notre étude, l'AF peut être considérée comme inférieure à l'ANF avec comme critère de jugement principal la PIO moyenne des deux yeux sur les 3 jours de prise de mesures. Concernant les fluctuations de PIO au cours de la journée, la variabilité de la PIO sous AF était significativement plus importante avec une étendue des mesures supérieure de 1,24 [0,398 ; 2,09] mmHg en moyenne ( $p = 0,0083$ ) et une variance 1,69 [1,10 ; 2,57] fois plus grande ( $p = 0,016$ ). Nous savons qu'il existe chez le sujet sain une variation de la PIO de l'ordre de 2 à 6 mmHg sur 24h liée principalement à la variation de production d'HA et aux variations positionnelles, notamment le décubitus. Chez le sujet glaucomateux non traité, ces variations sont d'une ampleur plus importante, de l'ordre de 6 à 11 mmHg sur 24h avec un pic en fin de nuit. Les fluctuations de la PIO semblent être un facteur indépendant de dégradation du glaucome. C'est ce qu'il est notamment possible de déduire d'une étude menée par Asrani (8) qui a démontré un rôle important des fluctuations diurnes, supérieures à 25% avec une aggravation significativement plus importante du champ visuel après correction des facteurs confondants. Dès lors, il est possible de penser que la stabilité de la PIO va avoir un

effet bénéfique sur l'état du nerf optique et que la prescription d'une ANF quand cela est possible pour le patient est opportun.

En approfondissant l'étude de nos résultats, nous avons trouvé une différence importante d'acrophase entre les deux traitements étudiés. Une différence de plus de 2 mmHg est observée à la première prise de mesure le matin. La PIO moyenne à H1 est de 17,7 mmHg pour l'AF et 14,6 mmHg pour l'ANF. Cette différence peut paraître importante puisque le bêta-bloquant n'a pas encore été instillé à H1 dans le groupe de l'ANF. Le fait d'instiller le bêta-bloquant en association avec la prostaglandine le soir peut engendrer une diminution de son efficacité notamment par baisse de l'absorption cornéenne. Nous constatons un rebond pressionnel en fin de nuit plus important avec les AF par rapport aux ANF.

De même, les sujets sous AF ont présenté légèrement plus d'effets indésirables (N=14) que sous ANF (N=11). Il s'agissait principalement d'une sensation de sécheresse, de corps étranger et d'inconfort oculaire. Pour l'ANF la plainte la plus fréquente était surtout liée à la sensation de corps étranger. Il convient de préciser que le questionnaire a été rempli par les patients directement après avoir bénéficié d'un mois de chacun des traitements. Les patients n'ont donc pu rapporter que les effets indésirables locaux constatés à court et moyen terme. Sur une plus longue période d'instillation, l'utilisation du Lumigan® peut causer un problème de tolérance locale en raison notamment de la présence de chlorure de benzalkonium(51–54). A *contrario*, le Ganfort® UD ne contient pas de conservateur. Sa tolérance à plus long terme est probablement meilleure. Une méta-analyse (46) a d'ailleurs retrouvé une incidence d'hyperhémie conjonctivale moins importante avec les trois combinaisons

fixes de PGA-Timolol par rapport aux trois analogues de prostaglandines et au Timolol 0,5% utilisés seuls.

#### **4.5. ATOUTS DE L'ÉTUDE**

L'étude menée nous semble particulièrement intéressante à différents points de vue. Tout d'abord son caractère prospectif avec une inclusion consécutive des patients, a permis de limiter le biais de sélection. En outre, le recrutement de patients en consultation spécialisée de glaucome a pu être effectué au CHU de Lille Cet échantillon robuste de patients nous permet ainsi d'extrapoler les résultats à notre population cible (sujets adultes présentant un glaucome primitif à angle ouvert ou une hypertonie oculaire isolée nécessitant une bithérapie).

D'autre part, la réalisation de courbes de PIO avec le tonomètre à rebond Icare Home® sur 3 jours consécutifs nous a permis de nous affranchir d'éventuelles fluctuations de moyen terme (inter-journalières). Dans notre étude le coefficient de corrélation intraclasse était jugé bon (0,798) entre les 3 jours de prises de mesure, ce qui nous a permis de moyenniser les données sur la période étudiée et d'éviter des fluctuations de moyen terme.

Il semble également important d'insister sur le fait que les mesures ont été réalisées au domicile des patients, dans leur environnement. Cette méthode de recueil a permis d'éviter aux sujets une hospitalisation, ce qui ne nous semble pas négligeable en cette période épidémique d'une particulière gravité. Cette méthode était non seulement pratique pour l'ophtalmologiste mais a également permis aux patients de conserver leurs qualités de vie.

## 4.6. LIMITES DE L'ÉTUDE

En ce qui concerne les faiblesses de l'étude, plusieurs interrogations peuvent se poser sur la fiabilité des résultats obtenus par notre appareil de mesure de PIO. Plusieurs études récentes ont été publiées à ce jour et tendent à démontrer une sous-estimation des valeurs de la PIO recueillies par le tonomètre Icare Home® par rapport au tonomètre à aplanation de Goldmann(12,14,55). Cependant, le même appareil Icare Home® a été utilisé lors de notre étude pour la prise de mesure chez les patients traités par la combinaison fixe et non fixe. Par conséquent, si les mesures ont été sous estimées dans un groupe, elles l'ont également été dans l'autre groupe. Cette éventuelle sous-estimation des mesures par l'appareil Icare Home® n'induirait donc pas de biais particulier. De plus cette sous-estimation n'est pas retrouvée par l'équipe de Takagi et al(15), ni par une étude prospective réalisée au CHU de Lille, qui retrouvent au contraire une légère sur estimation des mesures du tonomètre à rebond par rapport au tonomètre à aplanation de Goldmann.

Par ailleurs, une étude publiée par Danson et al. (56) retrouve que les mesures prises au centre de la cornée par le tonomètre à rebond Icare sont supérieures de 3 à 4 mmHg comparées aux mesures prises en périphérie, ou lorsqu'il existe une angulation horizontale de la sonde de 10°. Ainsi, les mesures du tonomètre Icare Home® sous-évaluent la PIO lorsqu'elles sont prises en périphérie de la cornée et la surévaluent lorsqu'elles sont prises au centre, comparées au tonomètre à aplanation de Goldmann. Les mesures de PIO étant prises au domicile des patients par les patients eux-mêmes ou leurs accompagnants, il nous était impossible de vérifier la bonne position de l'appareil lors de ces prises de mesure. Nous avons tenté d'éviter ce biais en organisant une consultation préalablement à la remise de l'appareil aux patients,

afin de leur expliquer sa position adéquate. (Voir chapitre Matériels et Méthodes). Nous pouvons supposer que, lors de la deuxième utilisation de l'appareil (pour la deuxième série de mesures), les patients ont été plus à l'aise et ont ainsi pu recueillir des mesures plus fiables pour le deuxième groupe de traitement. Nous avons pu nous affranchir de cet éventuel biais grâce à la randomisation par tirage au sort, qui a permis à 5 patients de commencer la série de mesures par le traitement en ANF et à 6 patients de commencer par le traitement en AF.

Concernant le Timolol en gel, nous avons comparé dans notre étude l'association Bimatoprost-Timolol liquide versus l'association de Bimatoprost liquide et de Timolol en gel. Cela répondait à une considération essentiellement clinique qui permettait à nos patients d'instiller une seule fois le bêta-bloquant le matin et non une fois le matin et une fois le soir comme cela est préconisé pour le Timolol liquide. En termes d'efficacité, une étude comparant le Timolol LP en gel versus le Timolol liquide ne retrouve pas de différence significative sur la PIO moyenne(24).

Il convient également de préciser que les activités quotidiennes des patients (régime, mouvement ou habitudes de sommeil) n'ont pu être contrôlées. Il est donc légitime de penser que les habitudes des patients ont pu changer entre les deux séries de mesures. A titre d'exemple, un patient a pu mesurer sa PIO après avoir effectué une sieste dans l'après-midi. La PIO mesurée pourrait ainsi être plus élevée de façon intermittente. Nous avons limité ce biais en demandant à chaque patient de prendre une série de mesures sur 3 jours consécutifs, ce qui limite les épisodes ponctuels inattendus (comme une sieste en décubitus par exemple) par rapport à une seule série de mesure effectuée sur une journée. De plus, la reproductibilité des mesures entre

les trois jours était jugée bonne (entre 0,75 et 0,90) avec un coefficient de corrélation intraclasse entre les mesures de J1, J2 et J3 de 0,798 [0,750 ; 0,840]. Nous pouvons en déduire que les habitudes de vie des patients n'ont pas impacté les séries de mesure entre chaque traitement.

Concernant les heures de prise de mesures, nous n'avons pas imposé au patient d'heures fixes. Nous avons préféré nous baser sur l'heure du lever. Nous ne souhaitons pas désorganiser les habitudes de vie des patients et rester le plus proche possible des mesures de PIO en situation de "vraie vie". Nous avons tout de même demandé aux patients de conserver le même rythme de prise de mesures sur les 2 séries de mesures de trois jours consécutifs afin de pouvoir analyser les données de la manière la plus précise possible. Le logiciel d'Icare nous permettait, à la remise de l'appareil, de vérifier l'heure, le jour ainsi que le côté (droit ou gauche) lors de la prise de mesure.

Il nous semble également particulièrement important d'insister sur le fait que les patients n'étaient pas naïfs de traitement. Notre population n'était composée que de patients déjà traités par prostaglandine depuis plusieurs mois. Nous pouvons nous interroger sur l'impact du remaniement trabéculaire et ainsi de la différence potentielle de résultats dans cette étude entre un patient naïf de prostaglandine et un patient traité par prostaglandines depuis quelques mois ou plusieurs années.

Une dernière limite a été identifiée, celle de la taille de notre effectif. En effet, notre étude se base sur le relevé de mesures de PIO de 22 yeux de 11 patients, ce qui peut sembler à première vue assez modeste. Notre étude peut être qualifiée d'étude pilote

et d'autres travaux, menés sur de plus larges effectifs devraient être menés sur le sujet.

#### **4.7. PERSPECTIVES**

Un nouvel appareil de mesure est en cours de commercialisation, l'ICARE Home 2. Il permet de visualiser ou non les valeurs mesurées sur l'écran de l'appareil, de prendre des mesures en décubitus et donne également des informations sur le bon positionnement de l'appareil lors de la prise de mesure. Une application IOS et Android permet de se connecter à son smartphone et d'envoyer directement les données mesurées à son ophtalmologiste. Cet appareil ouvre des perspectives très intéressantes pour la télémédecine et le suivi de nos patients à distance. Nous ne pouvons qu'espérer que ce nouveau modèle soit prochainement mis à disposition de tous les services d'ophtalmologie, d'urgences, de centres gériatriques, de maisons de santé, ainsi que des services de médecine du travail. Nous espérons également que cet appareil pourra être remboursé par la sécurité sociale pour les patients glaucomateux nécessitant un suivi permanent.

## 5. CONCLUSION

Notre étude a permis de démontrer que la PIO moyenne sous Bimatoprost 0,3 mg/ml (LUMIGAN 0.3 ®) et Timolol LP 0,1% en gel (GELTIM ®) en association non fixe était significativement inférieure par rapport au Bimatoprost 0,03% / Timolol 0.5% (GANFORT ®) en association fixe. Les variations de la PIO au cours de la journée était également significativement inférieure sous ANF par rapport à l'AF.

Ce travail doit avant tout permettre à ses lecteurs de ne plus avoir le réflexe de prescrire une combinaison fixe directement après échec d'une monothérapie hypnotisante. Nous proposons d'après nos résultats de commencer par une combinaison non fixe qui permet d'être plus efficace sur la PIO moyenne et de limiter les fluctuations au cours de la journée. Le choix d'une ANF ou d'une AF a des conséquences non négligeables sur la qualité de vie de nos patients. Ce choix doit être effectué après une information claire, loyale et appropriée de nos patients. Cette discussion peut également permettre d'insister sur l'observance du traitement par les patients et de leur proposer éventuellement dans un second temps une combinaison fixe si l'instillation de deux collyres s'avère difficile.

Nous espérons que des études avec des effectifs plus importants pourront être menées pour confirmer les résultats de notre étude pilote.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Rapport SFO 2014 - Glaucome primitif à angle ouvert [Internet]. [cité 3 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.em-consulte.com/em/SFO/2014/html/file\\_100014.html](https://www.em-consulte.com/em/SFO/2014/html/file_100014.html)
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*. nov 2014;121(11):2081-90.
3. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 2: Classification and terminology Supported by the EGS Foundation. *Br J Ophthalmol*. mai 2017;101(5):73-127.
4. Freddo TF. Shifting the paradigm of the blood-aqueous barrier. *Exp Eye Res*. nov 2001;73(5):581-92.
5. McLaren JW. Measurement of aqueous humor flow. *Exp Eye Res*. avr 2009;88(4):641-7.
6. Bill A. Aqueous humor dynamics in monkeys (*Macaca irus* and *Cercopithecus ethiops*). *Exp Eye Res*. mars 1971;11(2):195-206.
7. Goel M, Picciani RG, Lee RK, Bhattacharya SK. Aqueous Humor Dynamics: A Review. *Open Ophthalmol J*. 3 sept 2010;4:52-9.
8. 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*. avr 2000;9(2):134-42.
9. Mark HH. Armand Imbert, Adolf Fick, and their tonometry law. *Eye*. janv 2012;26(1):13-6.
10. Armaly MF. Schiøtz tonometer calibration and applanation tonometry. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. sept 1960;64:426-32.
11. Mudie LI, LaBarre S, Varadaraj V, Karakus S, Onnela J, Munoz B, et al. The Icare HOME (TA022) Study: Performance of an Intraocular Pressure Measuring Device for Self-Tonometry by Glaucoma Patients. *Ophthalmology*. août 2016;123(8):1675-84.
12. Dabasia PL, Lawrenson JG, Murdoch IE. Evaluation of a new rebound tonometer for self-measurement of intraocular pressure. *Br J Ophthalmol*. 1 août 2016;100(8):1139-43.
13. Valero B, Fénolland J-R, Rosenberg R, Sendon D, Mesnard C, Sigaux M, et al. Fiabilité et reproductibilité des mesures de la pression intraoculaire par le tonomètre Icare® Home (modèle TA022) et comparaison avec les mesures au tonomètre à applanation de Goldmann chez des patients glaucomateux. *J Fr Ophtalmol*. 1 déc 2017;40(10):865-75.
14. Termühlen J, Mihailovic N, Alnawaiseh M, Dietlein TS, Rosentreter A. Accuracy of Measurements With the iCare HOME Rebound Tonometer. *J Glaucoma*. juin 2016;25(6):533-8.
15. Takagi D, Sawada A, Yamamoto T. Evaluation of a New Rebound Self-tonometer, Icare HOME: Comparison With Goldmann Applanation Tonometer. *J Glaucoma*. juill 2017;26(7):613-8.
16. MEMOIRE Alexis COOREN [Internet]. Google Docs. [cité 16 mai 2021]. Disponible sur: [https://docs.google.com/document/d/1qKsige\\_V2nHUA5VDafi1CPHpXEOQD11PalVOicEYKcw/edit?usp=drive\\_web&oid=106157917726842346554&usp=embed\\_facebook](https://docs.google.com/document/d/1qKsige_V2nHUA5VDafi1CPHpXEOQD11PalVOicEYKcw/edit?usp=drive_web&oid=106157917726842346554&usp=embed_facebook)
17. Hjortdal JO, Jensen PK. In vitro measurement of corneal strain, thickness, and curvature using digital image processing. *Acta Ophthalmol Scand*. févr 1995;73(1):5-11.
18. Todani A, Behlau I, Fava MA, Cade F, Cherfan DG, Zakka FR, et al. Intraocular pressure measurement by radio wave telemetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 20 déc 2011;52(13):9573-80.
19. Vandewalle E, Vandenbroeck S, Stalmans I, Zeyen T. Comparison of ICare, dynamic

- contour tonometer, and ocular response analyzer with Goldmann applanation tonometer in patients with glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* oct 2009;19(5):783-9.
20. Vernon SA. Non-contact tonometry in the postoperative eye. *Br J Ophthalmol.* avr 1989;73(4):247-9.
21. Koutsonas A, Walter P, Roessler G, Plange N. Implantation of a Novel Telemetric Intraocular Pressure Sensor in Patients With Glaucoma (ARGOS Study): 1-Year Results. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1 févr 2015;56(2):1063-9.
22. Zimmerman TJ, Kaufman HE. Timolol. A beta-adrenergic blocking agent for the treatment of glaucoma. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. avr 1977;95(4):601-4.
23. Coakes RL, Brubaker RF. The mechanism of timolol in lowering intraocular pressure. In the normal eye. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. nov 1978;96(11):2045-8.
24. Methetrairut A, Leumsamran P, Rojananin S, Kitnarong N. A comparison of 0.1% timolol eye gel and 0.5% timolol eye drop in patients with chronic angle-closure glaucoma. *J Med Assoc Thail Chotmaiher Thangphaet.* avr 2012;95 Suppl 4:S116-122.
25. Diestelhorst M, Krieglstein GK, Lusky M, Nagasubramanian S. Clinical dose-regimen studies with latanoprost, a new ocular hypotensive PGF<sub>2</sub> $\alpha$  analogue. *Surv Ophthalmol.* 1 févr 1997;41:S77-81.
26. Dunker S, Schmucker A, Maier H, Latanoprost/Timolol Fixed Combination Study Group. Tolerability, quality of life, and persistency of use in patients with glaucoma who are switched to the fixed combination of latanoprost and timolol. *Adv Ther.* avr 2007;24(2):376-86.
27. Higginbotham EJ, Hansen J, Davis EJ, Walt JG, Guckian A. Glaucoma medication persistence with a fixed combination versus multiple bottles. *Curr Med Res Opin.* oct 2009;25(10):2543-7.
28. F. Schwartz, G. Adherence and Persistence with Glaucoma Therapy: Brimonidine/Timolol versus Dorzolamide/Timolol and Various Two-Bottle Combinations. *J Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2012 [cité 7 mai 2021];03(08). Disponible sur: <https://www.omicsonline.org/dorzolamide-timolol-and-various-two-bottle-combinations-2155-9570.1000248.php?aid=9470>
29. Rylander NR, Vold SD. Cost analysis of glaucoma medications. *Am J Ophthalmol.* janv 2008;145(1):106-13.
30. Webers CAB, Beckers HJM, Zeegers MP, Nuijts RMMA, Hendrikse F, Schouten JSAG. The intraocular pressure-lowering effect of prostaglandin analogs combined with topical  $\beta$ -blocker therapy: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* nov 2010;117(11):2067-2074.e1-6.
31. Stewart WC, Konstas AGP, Pfeiffer N. Patient and ophthalmologist attitudes concerning compliance and dosing in glaucoma treatment. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther.* déc 2004;20(6):461-9.
32. <http://fyra.io>. Fixed Combinations [Internet]. *Glaucoma Today.* Bryn Mawr Communications; [cité 7 mai 2021]. Disponible sur: <https://glaucomatoday.com/articles/2016-nov-dec/fixed-combinations>
33. Brandt JD, Cantor LB, Katz LJ, Batoosingh AL, Chou C, Bossowska I, et al. Bimatoprost/timolol fixed combination: a 3-month double-masked, randomized parallel comparison to its individual components in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma.* mai 2008;17(3):211-6.
34. Konstas AGP, Holló G, Mikropoulos D, Tsironi S, Haidich A-B, Embeslidis T, et al. Twenty-four-hour intraocular pressure control with bimatoprost and the bimatoprost/timolol fixed combination administered in the morning, or evening in exfoliative glaucoma. *Br J Ophthalmol.* févr 2010;94(2):209-13.
35. Konstas AGP, Nakos E, Tersis I, Lallos NA, Leech JN, Stewart WC. A comparison of

- once-daily morning vs evening dosing of concomitant latanoprost/timolol. *Am J Ophthalmol.* juin 2002;133(6):753-7.
36. CT-13822\_GANFORT\_unidose\_QD\_Ins\_Avis1\_CT13822.pdf [Internet]. [cité 5 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13822\\_GANFORT\\_unidose\\_QD\\_Ins\\_Avis1\\_CT13822.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13822_GANFORT_unidose_QD_Ins_Avis1_CT13822.pdf)
  37. Indications D'utilisation; Contre-Indications - Icare Home Instruction Manual [Page 158] | ManualsLib [Internet]. [cité 8 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.manualslib.com/manual/1654531/Icare-Home.html?page=158>
  38. iCare. Icare HOME User Instruction Video [Internet]. 2019 [cité 3 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.youtube.com/watch?v=Q3eKZj5Rxlo&ab\\_channel=iCare](https://www.youtube.com/watch?v=Q3eKZj5Rxlo&ab_channel=iCare)
  39. Liu JHK, Zhang X, Kripke DF, Weinreb RN. Twenty-four-hour intraocular pressure pattern associated with early glaucomatous changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* avr 2003;44(4):1586-90.
  40. Mosaed S, Liu JHK, Weinreb RN. Correlation between office and peak nocturnal intraocular pressures in healthy subjects and glaucoma patients. *Am J Ophthalmol.* févr 2005;139(2):320-4.
  41. Fogagnolo P, Orzalesi N, Ferreras A, Rossetti L. The circadian curve of intraocular pressure: can we estimate its characteristics during office hours? *Invest Ophthalmol Vis Sci.* mai 2009;50(5):2209-15.
  42. Liu JHK, Weinreb RN. Asymmetry of habitual 24-hour intraocular pressure rhythm in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 16 oct 2014;55(11):7398-402.
  43. Ocular Hypertension Treatment Study Group, European Glaucoma Prevention Study Group, Gordon MO, Torri V, Miglior S, Beiser JA, et al. Validated prediction model for the development of primary open-angle glaucoma in individuals with ocular hypertension. *Ophthalmology.* janv 2007;114(1):10-9.
  44. Musch DC, Lichter PR, Guire KE, Standardi CL. The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: study design, methods, and baseline characteristics of enrolled patients. *Ophthalmology.* avr 1999;106(4):653-62.
  45. Aptel F, Chiquet C, Romanet J-P. Intraocular pressure-lowering combination therapies with prostaglandin analogues. *Drugs.* 9 juill 2012;72(10):1355-71.
  46. Aptel F, Cucherat M, Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Ophthalmol.* févr 2012;22(1):5-18.
  47. Nucci C, Varesi C, Martucci A, Cesareo M, Cedrone C, Mancino R, et al. Efficacy of Timolol 0.1% Gel and a Prostaglandin Analog in an Unfixed Combination Compared to the Corresponding Fixed Combinations. *Eur J Ophthalmol.* oct 2013;23(5):683-9.
  48. Hommer A, Ganfort Investigators Group I. A double-masked, randomized, parallel comparison of a fixed combination of bimatoprost 0.03%/timolol 0.5% with non-fixed combination use in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol.* févr 2007;17(1):53-62.
  49. Robin AL. A double-masked, randomized, parallel comparison of a fixed combination of bimatoprost 0.03%/timolol 0.5% with non-fixed combination use in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol.* août 2007;17(4):685-6; author reply 686-687.
  50. Goldberg I, Gil Pina R, Lanzagorta-Aresti A, Schiffman RM, Liu C, Bejanian M. Bimatoprost 0.03%/timolol 0.5% preservative-free ophthalmic solution versus bimatoprost 0.03%/timolol 0.5% ophthalmic solution (Ganfort) for glaucoma or ocular hypertension: a 12-week randomised controlled trial. *Br J Ophthalmol.* juill 2014;98(7):926-31.
  51. 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.* juill 2010;29(4):312-34.

52. Pauly A, Brasnu E, Riancho L, Brignole-Baudouin F, Baudouin C. Multiple endpoint analysis of BAC-preserved and unpreserved antiallergic eye drops on a 3D-reconstituted corneal epithelial model. *Mol Vis*. 16 mars 2011;17:745-55.
53. Nuzzi R, Finazzo C, Cerruti A. Adverse effects of topical antiglaucomatous medications on the conjunctiva and the lachrymal (Brit. Engl) response. *Int Ophthalmol*. 1998;22(1):31-5.
54. Guenoun J-M, Baudouin C, Rat P, Pauly A, Warnet J-M, Brignole-Baudouin F. In vitro comparison of cytoprotective and antioxidative effects of latanoprost, travoprost, and bimatoprost on conjunctiva-derived epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. déc 2005;46(12):4594-9.
55. Mayalı H, Sarıgül Ç, Kurt E, Kayıkçıoğlu Ö, İlker S. Comparison of Icare Pro Tonometry and Icare One Tonometry Measurements in Healthy Eyes. *Turk J Ophthalmol*. 1 juin 2019;49:130-3.
56. Muttuvelu DV, Baggesen K, Ehlers N. Precision and accuracy of the ICare tonometer – Peripheral and central IOP measurements by rebound tonometry. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2012;90(4):322-6.

# ANNEXE 1

## Auto-Mesure de Pression Intra Oculaire avec le Tonomètre ICARE HOME®

### Protocole :

**1-** Instiller pendant au moins 1 mois tous les jours à horaire fixe et sans oublier le traitement indiqué sur l'ordonnance que le médecin vous a remis lors de la dernière consultation.

**2-** Prendre la Pression Intra Oculaire avec le tonomètre ICARE HOME® que l'on vous a fourni pendant 3 jours consécutifs tout au long de la journée comme indiqué sur le tableau.

→ Par exemple si vous vous levez à 7h du matin, la première prise de Pression Intra Oculaire se fera à 7h puis vous en réaliserez une autre à 8h puis à 10h, 12h, 14h, 16h, 18h et la dernière prise sera faite à 20H.

Vous êtes libres de changer les horaires en fonction de votre rythme, mais essayez de garder les mêmes heures de mesure sur les 3 jours.

**3- A la suite** de ces 3 jours de mesures, le traitement sera modifié (cf. Ordonnance) et il vous faudra alors instiller le nouveau traitement pendant encore 1 mois minimum. Après 1 mois il vous faudra prendre à nouveau la Pression Intra Oculaire pendant 3 jours consécutifs à l'aide du tonomètre ICARE HOME®.

PS : → Continuer à mettre le traitement comme indiqué sur l'ordonnance pendant les 3 jours également +++

En cas de problème ou pour toute question je reste joignable au **06.81.99.67.29**

Merci !  
Alexis Cooren

SIGNATURE DU PATIENT

## Fonctionnement de l'appareil :

- 1-Allumer l'appareil en appuyant sur le bouton  au dos.
- 2-Insérer la tige en métal au centre du rond noir sur le devant de l'appareil.
- 3-Appuyer sur le bouton  sur le dessus de l'appareil, la tige en métal va vibrer plusieurs fois.
- 4-Prenez plusieurs mesures sur le premier œil (environ 6) en appuyant sur le bouton  jusqu'à ce que le voyant  s'allume au dos de l'appareil.
- 5-Vous pouvez alors prendre les mesures de manière identique sur l'autre œil.
- 6- Éteignez ensuite l'appareil en appuyant sur le bouton  au dos et remettez la tige en métal dans son étui avant la prochaine utilisation.

-Écart Molette Haut :

-Écart Molette Bas :

Nom :

Numéro de Téléphone :

Prénom :

Adresse :

Date de Naissance :

**-Entourer le traitement instillé avant la prise de mesure de Pression Intra Oculaire.**

1- Timolol + Bimatoprost (1 goutte le soir)

→ Ganfort® UD

2- Timolol LP (1 goutte le matin) et Bimatoprost 0.3 (1 goutte le soir)

→ Geltim LP® + Lumigan 0.3®

**Œil Droit :**

	H1 (Réveil)	H1+1h	H1+3h	H1+5h	H1+7h	H1+9h	H1+11h	H1+13h
	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
J1								
J2								
J3								

**Œil Gauche :**

	H1 (Réveil)	H1+1h	H1+3h	H1+5h	H1+7h	H1+9h	H1+11h	H1+13h
	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
J1								
J2								
J3								

Merci d'indiquer l'heure d'instillation du ou des collyre(s)

J1 : Heure:..... Date:...../2020

J2 : Heure:.....Date:...../2020

J3 : Heure.....Date:...../2020

**-Entourer le traitement instillé avant la prise de mesure de Pression Intra Oculaire**

1- Timolol + Bimatoprost (1 goutte le soir)

→ Ganfort ® UD

2- Timolol LP (1 goutte le matin) et Bimatoprost 0.3 (1 goutte le soir)

→ Geltim LP ® + Lumigan 0.3 ®

**Œil Droit**

	H1 (Réveil)	H1+1h	H1+3h	H1+5h	H1+7h	H1+9h	H1+11h	H1+13h
	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
J1								
J2								
J3								

**Œil Gauche**

	H1 (Réveil)	H1+1h	H1+3h	H1+5h	H1+7h	H1+9h	H1+11h	H1+13h
	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
J1								
J2								
J3								

Merci d'indiquer l'heure d'instillation du ou des collyre(s)

J1 : Heure.....Date:...../2020

J2 : Heure.....Date:...../2020

J3 : Heure.....Date:...../2020

# RÉSUMÉ

**AUTEUR : Nom : COOREN**

**Prénom : Alexis**

**Date de soutenance : 28/06/2021**

**Titre de la thèse : Efficacité sur la Pression Intra Oculaire d'une association non fixe de Timolol 0.1% gel et de Bimatoprost 0,3mg/ml par rapport à l'association fixe correspondante. Apport de la courbe de pression intra oculaire par auto-tonométrie.**

**Thèse - Médecine - Lille « 2021 »**

**Cadre de classement : Ophthalmologie**

**DES + spécialité : Ophthalmologie ; Glaucome**

**Mots-clés : Glaucome ; Hypotonisants ; Traitements combinés ; Traitements non combinés ; Tonométrie ;**

## Introduction

Le glaucome est la deuxième cause de cécité dans le monde derrière la cataracte. Bien que la PIO ne soit pas incluse dans la définition même du glaucome, il est admis que la PIO moyenne élevée constitue un facteur de risque de progression chez tout patient atteint d'HTO et/ou de GPAO. Il est donc indispensable en pratique d'évaluer cette PIO moyenne et ses fluctuations nyctémérales pour éviter une éventuelle progression de la pathologie glaucomateuse.

## Matériels et Méthode

Nous avons réalisé dans le service d'ophtalmologie du Centre Hospitalier Universitaire de Lille (FRANCE), une étude prospective, randomisée, en cross over, monocentrique, comparant la PIO moyenne diurne entre le Bimatoprost 0,3 mg/ml (LUMIGAN 0.3 ®) et Timolol 0,1% LP en gel (GELTIM ®) en association non fixe par rapport au Bimatoprost 0,03% / Timolol 0.5% (GANFORT ®) en association fixe grâce à l'apport de courbes de PIO par auto-tonométrie. Nous avons inclus 11 patients (22 yeux) âgés de 18 ans ou plus ayant un glaucome primitif à angle ouvert (unilatéral ou bilatéral) ou une hypertension oculaire isolée nécessitant une bithérapie.

## Résultats

Nous avons retrouvé dans notre étude de façon statistiquement significative, une PIO moyenne plus élevée lorsque nos patients instillaient l'AF par rapport à l'ANF ( $\mu=+2,06$  mmHg [1,62 ; 2,50]  $p < 0,0001$ ). La variabilité de la PIO sous AF était significativement plus importante avec une étendue des mesures supérieure de 1,24 [0,398 ; 2,09] mmHg en moyenne ( $p = 0,0083$ ) et une variance 1,69 [1,10 ; 2,57] fois plus grande ( $p = 0,016$ ).

## Conclusion

Notre étude a montré que la PIO moyenne sous Bimatoprost 0,03 mg/ml (LUMIGAN 0.3 ®) et Timolol 0,1% LP en gel (GELTIM ®) en association non fixe était significativement inférieure par rapport au Bimatoprost 0,03% / Timolol 0.5% (GANFORT ®) en association fixe. On retrouve également moins de variations de la PIO au cours de la journée sous ANF par rapport à l'AF correspondante.

## Composition du Jury :

**Président : Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE**

**Monsieur le Professeur Marc LAMBERT**

**Monsieur le Docteur Valentin BACHET**

**Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Valentin BACHET**

