



Comment choisir une association fixe ?

Florent Aptel

Si la prise en charge d'un glaucome débute généralement par une simple monothérapie, celle-ci s'avère souvent insuffisante, obligeant à des ajouts de collyres. Lorsqu'un deuxième traitement est nécessaire, l'utilisation d'une association fixe est très souvent recommandée : ses avantages par rapport à la prescription séparée des principes actifs qui la composent sont en effet nombreux. Encore faut-il choisir entre les différentes associations fixes disponibles.

La réduction de la pression intraoculaire (PIO) est actuellement la seule stratégie thérapeutique validée pour préserver la fonction visuelle des sujets glaucomateux. Elle permet de diminuer le risque de progression et le taux de progression de la maladie, quelle que soit la PIO avant traitement.

Les recommandations actuelles des différentes sociétés savantes européennes ou américaines plaident pour une approche graduée et ciblée du traitement du glaucome. Dans la plupart des cas, la prise en charge débute par une simple monothérapie. De nombreuses études ont néanmoins montré qu'un grand nombre de patients ne demeurent pas contrôlés après quelques années d'évolution par un seul traitement. Dans l'étude *Ocular Hypertension Treatment Study*, environ 40 % des patients nécessitaient au moins deux collyres pour suivre l'objectif d'une baisse – pourtant modeste – de 20 % de la PIO initiale [3]. De nombreuses études confirment que la monothérapie est souvent insuffisante, obligeant à des changements ou des ajouts de collyres [2,4].

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

Des recommandations récentes telles que celles de l'European Glaucoma Society reconnaissent même la possibilité de prescrire une combinaison fixe en première

intention dans certaines situations (PIO très élevée au moment du diagnostic, glaucome évolué, patients jeunes et facteurs de risque de progression nombreux, etc.).

Quelles sont les associations fixes disponibles ?

Jusqu'il y a peu de temps, toutes les associations fixes disponibles en Europe combinaient un bêtabloquant et une seconde molécule, prostaglandine, inhibiteur de l'anhydrase carbonique ou un agoniste alpha2-adrénergique. Une association fixe sans bêtabloquant, combinant un inhibiteur de l'anhydrase carbonique et un agoniste alpha2-adrénergique est maintenant disponible.

Associations fixes prostaglandine-bêtabloquant

Trois associations sont disponibles (latanoprost-timolol, travoprost-timolol et bimatoprost-timolol). Elles sont instillées une fois par jour, le matin ou le soir (les études ne retrouvent pas de différences d'efficacité entre une instillation matinale ou vespérale). Les études ou les méta-analyses des essais cliniques montrent que la réduction pressionnelle permise par ces associations est importante, habituellement voisine de 32 % à 40 %.

Associations fixes inhibiteur de l'anhydrase carbonique-bêtabloquant

Deux associations sont disponibles (dorzolamide-timolol et brinzolamide-timolol). Elles sont instillées deux fois par jour, matin et soir. Les études ou les méta-analyses des essais cliniques montrent que la réduction pressionnelle permise par ces associations est voisine de 30 % à 35 %.

Association fixe agoniste alpha2-adrénergique - bêtabloquant

Une seule association est disponible (brimonidine-

Clinique ophtalmologique universitaire de Grenoble

timolol). Elle est instillée deux fois par jour, matin et soir. Les essais cliniques montrent que la réduction pressionnelle permise par cette association est voisine de 32% à 34%.

Association fixe sans bêtabloquant

Une association fixe combinant un inhibiteur de l'anhydrase carbonique et un agoniste alpha2-adrénergique est disponible depuis le début de l'année 2015 en Europe (brinzolamide-brimonidine). Les essais cliniques réalisés montrent que la réduction pressionnelle permise par cette association est importante et voisine de celle permise par les associations fixes à base de timolol, pouvant atteindre jusqu'à 35% de baisse de la PIO.

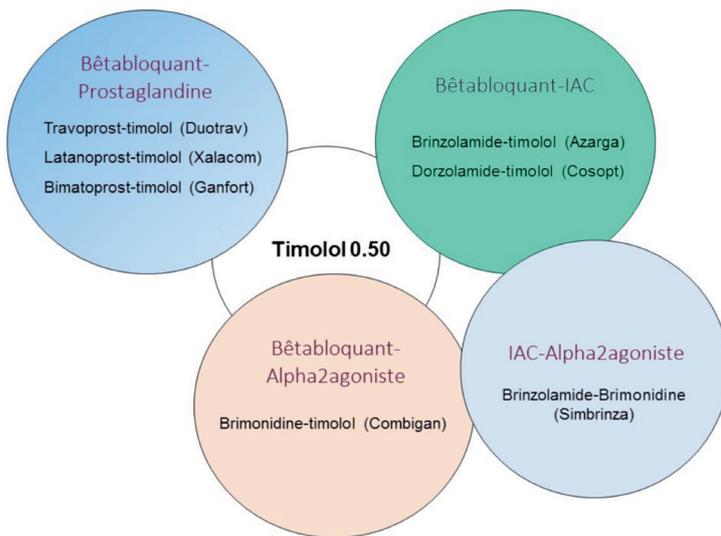


Figure 1. Associations fixes disponibles en Europe.

Quels sont les intérêts des associations fixes ?

L'utilisation d'associations fixes par rapport à la prescription séparée des principes actifs qui les composent présentent trois avantages importants :

- *simplification du schéma thérapeutique* : l'utilisation d'associations fixes permet de diminuer le nombre de flacons à utiliser et le nombre de gouttes à instiller. Des études ont montré une relation directe entre la complexité du schéma thérapeutique et le risque de mauvaise observance au traitement prescrit ;
- *absence d'effet wash-out* : l'instillation successive de deux gouttes différentes aboutit à une dilution du premier collyre instillé par le deuxième. En cas d'instillation sans délais, la première goutte est diluée d'un facteur 2 (réduction de 50% de la quantité du principe actif pénétrant dans l'œil) ; en cas d'instillation avec un délai de 1

à 2 minutes la quantité de principe actif du premier collyre pénétrant dans l'œil est encore diminuée de 30%, et il est nécessaire d'attendre au moins 5 minutes entre deux instillations pour ne pas avoir de risque de *wash-out*. L'utilisation d'associations fixes permet évidemment de supprimer ce risque, car les deux principes actifs sont contenus dans le même collyre ;

- *diminution de la quantité totale de conservateur instillé à l'œil* : la réduction du nombre de gouttes instillées permet de réduire la quantité totale de conservateur administrée. Par exemple, l'utilisation d'une association fixe bêtabloquant-prostaglandine en comparaison avec la prescription séparée de timolol 0,5 conservé et d'une prostaglandine conservée réduit la quantité de chlorure de benzalkonium d'un facteur 3. Une association fixe (dorzolamide-timolol) est disponible sans conservateurs, et il est probable que des associations fixes prostaglandine-bêtabloquant le soient prochainement.

Quand prescrire une association fixe ?

Comme mentionné ci-dessus, les associations fixes sont souvent prescrites en deuxième intention, lorsque la PIO cible n'est pas atteinte sous monothérapie (progression trop rapide des déficits structuraux et/ou fonctionnels au vu de l'espérance de vie du patient). Les études montrent que 30% à 50% des patients glaucomateux nécessitent plus qu'une monothérapie dans les années qui suivent le diagnostic de glaucome [2,4].

Des recommandations récentes telles que celles de l'European Glaucoma Society reconnaissent même la possibilité de prescrire une combinaison fixe en première intention dans certaines situations : PIO très élevée au moment du diagnostic, glaucome évolué, patients jeunes et facteurs de risques de progression nombreux (pseudo-exfoliation, myopie forte, sujet mélanoderme, antécédents familiaux, etc.) [2].

Quelle efficacité en attendre ?

Combinaison fixe vs monothérapie

Les essais cliniques ou méta-analyses de ces essais montrent que les associations fixes sont plus efficaces que les monothérapies qui les composent, quels que soient les principes actifs combinés. Nous avons ainsi récemment réalisé une méta-analyse par réseau, regroupant 20 études et plus de 4 000 patients, pour comparer les trois associations fixes prostaglandine-bêtabloquant entre elles, et évaluer leur additivité par rapport à leurs constituants [1]. Les résultats indiquent que les combinaisons sont toutes trois plus efficaces que les prostaglandines dont elles sont issues, que la combinaison bimatoprost-timolol est plus efficace que la prostaglandine seule, et que la combinaison bimatoprost-timolol est plus efficace que la prostaglandine seule.

Dossier

prost/timolol est statistiquement plus efficace que les deux autres. D'autre part, l'incidence de l'hyperhémie conjonctivale est systématiquement inférieure avec une combinaison fixe qu'avec la prostaglandine correspondante.

Combinaison fixe vs association non fixe

Lorsque la posologie d'un des constituants est diminuée en cas d'utilisation d'une association fixe (cas des associations prostaglandine-bêtabloquant, le timolol n'est instillé qu'une fois par jour), certaines études ont montré que l'aptitude de l'association fixe à réduire la PIO pouvait être légèrement inférieure à celle de la prescription séparée d'une prostaglandine et du timolol deux fois par jour, mais cette différence est souvent très modeste et non significative. Quand la posologie habituelle des ingrédients séparés est respectée (cas des trois autres familles d'associations fixes), les études retrouvent généralement une efficacité parfaitement similaire des associations fixes et des associations non fixes.

Points clés

- L'utilisation des associations fixes doit être préférée à la prescription séparée des principes actifs qui les composent (simplification du schéma thérapeutique, suppression du risque de *wash-out* et diminution de la quantité de conservateur administrée).
- Les associations fixes sont souvent utilisées en seconde intention, lorsque la pression intraoculaire cible n'est pas atteinte sous monothérapie.
- Les associations fixes peuvent néanmoins être prescrites en première intention dans certaines situations (PIO très élevée au moment du diagnostic, glaucome évolué, patients jeunes et facteurs de risque de progression nombreux).

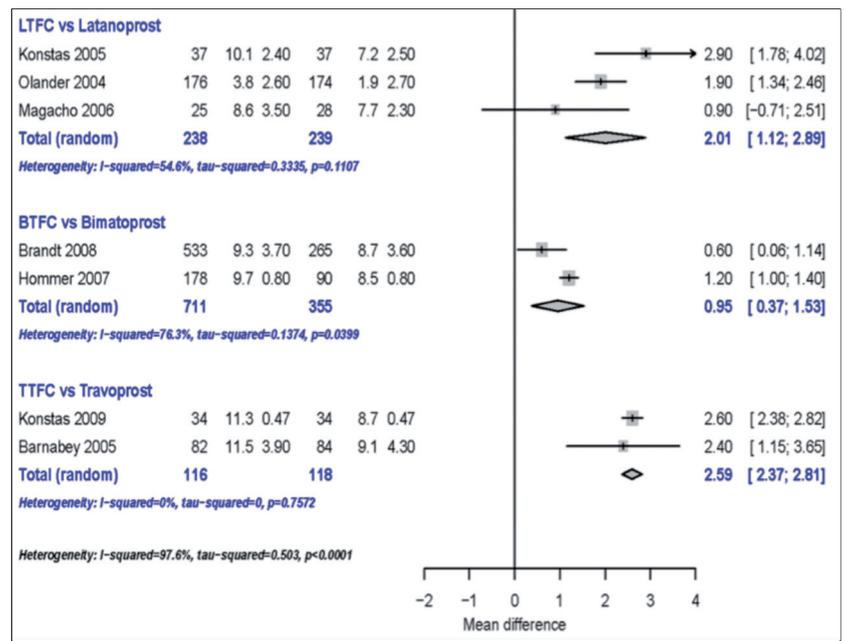


Figure 2. Méta-analyse en réseau comparant l'efficacité des trois associations fixes prostaglandines-bêtabloquants à celle des prostaglandines seules [1].

Bibliographie

1. Aptel F, Cucherat M, Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Ophthalmol.* 2012;22(1):5-18.
2. European Glaucoma Society. Guide pour les glaucomes. Edition 2014. <http://www.eugs.org/>.
3. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ *et al.* The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(6):701-13.
4. Kobelt-Nguyen G, Gerdtham UG, Alm A. Costs of treating primary open-angle glaucoma and ocular hypertension: a retrospective observational two-year chart review of newly diagnosed patients in Sweden and the United States. *J Glaucoma.* 1998;7(2):95-104.