



## Les traitements médicaux du glaucome

Muriel Poli<sup>1</sup>, Alain Bron<sup>2</sup>

**D**e la pilocarpine au latanoprostène bunod : que de chemin parcouru dans le domaine des traitements médicaux du glaucome. Quelles nouveautés ont marqué cette année 2016 et quelles sont les innovations à venir ?

### Quelles nouveautés en 2016 ?

Nous fêtons cette année les 20 ans de la commercialisation du latanoprost, et depuis cette époque, aucune nouvelle classe thérapeutique n'a vu le jour, bien que le glaucome, première cause de cécité dans les pays industrialisés, bénéficie de lourds investissements matériels et humains dans le domaine de la recherche et du développement.

Depuis la **pilocarpine**, premier collyre antiglaucomeux déjà employé à la fin du 19<sup>e</sup> siècle, les collyres d'**adrénaline** des années 1900, et l'utilisation du **Diamox**<sup>®</sup> oral dans les années 1950, la première grande révolution thérapeutique a été apportée par les **bêtabloquants** (βB) qui apparaissent dans les années 1960 et dont le plus emblématique : le maléate de timolol, est commercialisé sous le nom de Timoptol<sup>®</sup> en 1978. Les années 1990 marquent l'apogée du développement des collyres antiglaucomeux avec l'apparition des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC) **topiques** (1995 : dorzolamide [Trusopt<sup>®</sup>], 1998 : brinzolamide [Azopt<sup>®</sup>], des **alpha2 agonistes** (a2A) (1997 : tartrate de brimonidine : Alphagan<sup>®</sup>) et enfin de la grande famille des **analogues des prostaglandines** (PG), classe reine des collyres antiglaucomeux de par leur profil d'efficacité, leur très bonne tolérance locale et générale et la simplicité de leur rythme d'instillation. Les années 1990 voient aussi apparaître les premiers collyres non conservés, 30 ans après les premières utilisations du chlorure de benzalkonium (BAK) et la première association fixe avec la commercialisation du Cosopt<sup>®</sup> en 1998.

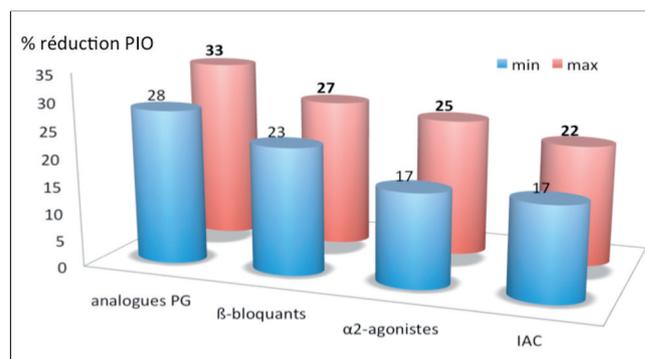
Si aucune nouvelle classe thérapeutique n'est actuellement disponible en France, trois nouveautés importantes ont malgré tout marqué cette année 2016, avec la première association fixe βB/PG non conservée disponible en France (Ganfort<sup>®</sup> UD, Allergan), la première association fixe IAC/a2A (Simbrinza<sup>®</sup>, Alcon) et la mise au point d'un nouveau flacon innovant inspiré des inhalateurs

bronchiques et disponible pour l'association fixe non conservée βB/IAC (Dualkopt<sup>®</sup>, Théa).

### Efficacité

Les données de la méta-analyse du Pr Rikkert Van der Valk, réalisée il y a dix ans déjà, servent toujours de texte de référence à l'étude comparative de l'efficacité des différentes classes thérapeutiques [1].

**Les analogues des prostaglandines sont les collyres les plus efficaces**, avec 28 à 33% de baisse pressionnelle attendue, suivis par les β-bloquants (23-27%), les alpha2 agonistes (17-25%) et enfin les IAC (17-22%) (figure 1).



**Figure 1.** Efficacité comparative des différents collyres antiglaucomeux : % de baisse pressionnelle attendue minimale (bleu), et au pic d'efficacité (rouge). Données tirées de la méta-analyse de Rikkert Van de Valk [1].

### Profil de tolérance et contre-indications

**Les analogues des prostaglandines** offrent un excellent profil de tolérance systémique, avec pour seules contre-indications les cas d'insuffisance respiratoire terminale et la grossesse (3<sup>e</sup> trimestre : risque potentiel de contractions utérines et d'accouchement prématuré). Leurs effets indésirables sont essentiellement locaux, liés à une sensation de **brûlure à l'instillation** (trav. : 5%, latanop. : 1,4%, bimatop. : 1,1%), à des modifications cosmétiques telles qu'**hyperhémie conjonctivale** (trav. : 40%, bimatop. : 31%, latanop. : 13%), **hyperpigmentation irienne et cutanée** (trav. : 5%, latanop. : 3%, bimatop. : 3%), hyper-

1. Centre ophtalmologique Pôle Vision Val d'Ouest, Ecully, Centre hospitalier universitaire Lyon-Sud  
2. Centre hospitalier universitaire de Dijon

# Glaucome à angle ouvert

trichose (trav. : 5%, bimatop. : 4%, latanop. : 1,4%), et atrophie de la graisse orbitaire. À noter que tous ces effets indésirables sont diminués par l'adjonction d'un collyre  $\beta$ B, qui améliore donc la tolérance locale lorsque celle-ci est médiocre. Leur **potentielle action pro-inflammatoire** les rend contre-indiqués en cas d'œdème maculaire inflammatoire ou d'herpès oculaire récurrent (ces données sont issues des monographies du latanoprost 50  $\mu$ g/mL, du travoprost 0,004% et du bimatoprost 0,01%).

À l'inverse, **les  $\beta$ -bloquants** offrent un excellent profil de tolérance local (3% d'hyperhémie et 2% de brûlures à l'instillation), faisant privilégier leur utilisation dans les cas de glaucomes unilatéraux ou d'iris bichrome, mais au prix d'effets indésirables systémiques plus lourds contre-indiquant formellement leur utilisation chez les patients atteints d'asthme ou de bronchospasme, de bronchopneumopathies chroniques obstructives, de blocs auriculoventriculaires de deuxième et troisième degrés non appareillés, d'insuffisance cardiaque décompensée, ou encore en fin de grossesse et au cours de l'allaitement.

**La brimonidine (Alphagan®)** est formellement contre-indiquée chez le nourrisson, le petit enfant, et au cours de la grossesse et de l'allaitement (dépresseur neurologique central) ainsi que chez les patients traités par antidépresseurs de type IMAO qui inhibent leur efficacité (ex. : Laroxyl®, Anafranil®, très rarement employés en France), et son profil de tolérance est moyen, avec 25% d'hyperhémie conjonctivale et de sécheresse buccale, 22% de brûlure à l'instillation, environ 15% de flou visuel, de somnolence et de céphalées et 10% de réactions allergiques oculaires (données issues de la monographie de l'Alphagan® 0,2%).

Enfin les **IAC** ont globalement un excellent profil de tolérance général avec pour seules contre-indications les insuffisances rénales sévères (risque d'acidose) et la grossesse (effet tératogène). Leur utilisation est déconseillée en cas de dystrophie endothéliale (inhibition de la déturgescence cornéenne) ou de traitement concomitant par IAC oraux (moindre efficacité). Leur tolérance est globalement bonne, avec la **dysgueusie** (6%) comme principal effet indésirable (monographie Azopt® 1%).

## Quelle stratégie thérapeutique ?

Pour les angles ouverts, selon les dernières recommandations de l'EGS [2], le **traitement de première intention est médical**, avec une réduction pressionnelle cible de 20% dans les cas d'HTIO (résultats de l'étude OHTS), de 25% dans les cas de glaucome débutants (étude EMGT), de 30% en cas de glaucome à pression normale (étude

CNTGS) et une PIO cible <18 mmHg à toutes les visites en cas de glaucome avancé (étude AGIS) (figure 2).

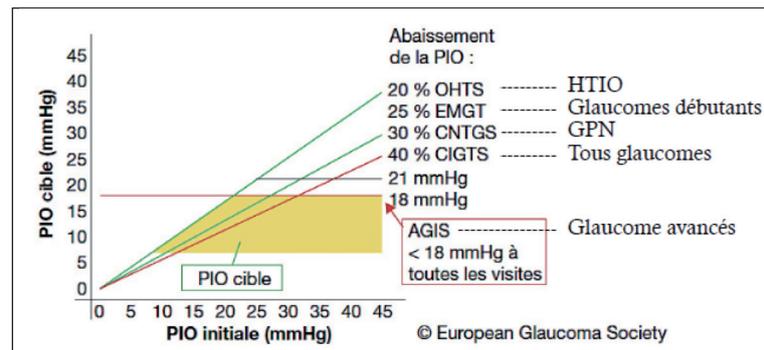


Figure 2. Détermination de la PIO cible selon les résultats des grandes études épidémiologiques (adapté des recommandations de l'EGS 2014).

Les monothérapies de première intention reposent sur les  $\beta$ B et PG, et lorsque l'efficacité attendue de ces traitements ne permet pas d'atteindre les valeurs de PIO cible, une bithérapie d'emblée peut être indiquée.

Les traitements de deuxième intention (a2A et IAC) seront additionnés lorsque les précédents n'ont pas permis de stabiliser les déficits ou sont contre-indiqués et les **associations fixes** seront alors privilégiées aux associations libres (simplification du schéma thérapeutique et réduction des taux d'exposition au BAK) (voir figure 1 p.46 article E.Sellem).

Ces traitements ne devront pas retarder la réalisation d'une iridotomie laser ou d'une extraction du cristallin lorsqu'il s'agit d'une hypertension ou d'un glaucome primitif par fermeture de l'angle.

**Les collyres sans conservateurs**, qui existent désormais pour les  $\beta$ B, les PG et les associations  $\beta$ B/PG et  $\beta$ B/IAC, ne sont pas recommandés de façon systématique. Ils seront privilégiés chez les **patients jeunes**, en cas d'**anomalie de la surface oculaire** (sécheresse, meibomite, allergie, déficit en cellules souches, etc.) et lorsqu'une **intervention chirurgicale est envisagée**.

On rappellera enfin **les règles de bon usage des collyres antiglaucomateux** : instillation oculaire **sans contact** entre le flacon et la surface oculaire, **occlusion des points lacrymaux de 1 à 2 minutes** afin de réduire le passage systémique et améliorer la biodisponibilité locale, **respect des horaires d'instillation** et lorsque plusieurs collyres sont prescrits au même horaire, **respect d'un intervalle minimum de 5 minutes entre deux collyres**, **retrait des lentilles de contact souples hydrophiles** (qui sont des réservoirs de principe actif et de BAK) au moins dans les 15 minutes qui suivent l'instillation du collyre, et enfin protection cutanée pour les PG afin d'éviter l'hyper-

# Dossier

pigmentation palpébrale.

Il est souvent utile de vérifier la qualité d'instillation des collyres en consultation, car **20% des patients en moyenne n'instillent pas correctement leur traitement**, pouvant expliquer des dégradations du champ visuel. La conservation des flacons au **réfrigérateur** peut faciliter l'auto-évaluation de la qualité de l'instillation, et la **position couchée sur le dos** peut être d'une aide non négligeable chez les personnes âgées. Enfin, l'utilisation des unidoses peut s'avérer délicate chez les patients âgés souffrant de déformations articulaires, et les flacons devront parfois être privilégiés dans ce cas de figure.

## Quid de la neuroprotection ?

Les traitements neuroprotecteurs par voie orale tels que la mémantine®, inhibiteur non compétitif du récepteur NMDA au glutamate, n'ont pas montré d'effet significatif pour ralentir la progression des déficits périmétriques. **Seule la brimonidine topique** (Alphagan®) a montré un possible effet neuroprotecteur, réduisant quasiment d'un facteur 4 le risque de progression des déficits à baisse pressionnelle égale en comparaison aux patients traités par timolol [3].

## Et le futur ?

### Les nouvelles molécules

Parmi les nouvelles classes thérapeutiques en voie d'évaluation, les plus abouties sont aujourd'hui les **agonistes des récepteurs des prostaglandines (F2a) donneur d'oxyde nitrique**. L'oxyde nitrique est un composé biochimique induisant une relaxation des fibres musculaires lisses. Administré de façon topique, il permettrait de diminuer la résistance trabéculaire à l'évacuation de l'humeur aqueuse par relâchement des cellules contractiles trabéculaires (élargissement des pores trabéculaires). Ce composé a été associé au latanoprost pour un traitement en une instillation quotidienne (latanoprostène bunod, Vesneo®, Bausch & Lomb, agrément FDA reçu en 2016) pour une double action sur la voie uvéo-sclérale et trabéculaire. Les résultats des études de phase 3 (APOLLO, JUPITER et LUNAR) le comparant au maléate de timolol 0,5% non LP chez des patients GPAO ou hypertones a démontré la supériorité de cette association fixe au timolol, atteignant une **réduction pressionnelle de 30%** au pic d'efficacité après 3 mois de traitement [4-6]. Les principaux effets indésirables étaient l'hyperhémie conjonctivale, l'irritation oculaire et des brûlures à l'instillation, sans qu'aucun problème de sécurité inattendu n'ait été révélé au cours de cette phase 3.

Les **inhibiteurs des Rho-kinases** (action inhibitrice sur

les protéines contractiles des cellules trabéculaires susceptible d'induire une diminution de la résistance à l'évacuation de l'humeur aqueuse par élargissement des pores trabéculaires) et les **agonistes des enzymes métalloprotéinases** (qui agiraient par remodelage de la matrice extracellulaire trabéculaire), n'ont pas fait preuve de supériorité ou de meilleur profil de tolérance en comparaison aux traitements actuellement disponibles.

### Les nouveaux modes de délivrance

Des études de phase 3 sont actuellement en cours évaluant l'efficacité et la tolérance de **dispositifs intra-caméculaires à libération prolongée (LP) de bimatoprost** (Bimatoprost Sustained-Release®, Allergan), avec des résultats préliminaires encourageants. Ils pourraient permettre de faciliter l'observance thérapeutique et de réduire la toxicité locale des collyres antiglaucomeux.

D'autres modes de délivrance sont en cours d'évaluation, comme l'implant de **Travoprost LP inséré dans le méat lacrymal** (OTX-TP® Ocular Therapeutix), l'**implant sous-conjonctival biodégradable de Latanoprost LP** (Durasert™, pSividia) ou encore les lentilles de contact imprégnées de principe actif.

## Conclusion

Vingt ans après le début de leur commercialisation, les analogues des PG restent le traitement antiglaucomeux le plus efficace, ce qui place cette classe thérapeutique au rang de traitement de première intention aux côtés des  $\beta$ -bloquants. Les grandes nouveautés thérapeutiques concernent principalement les nouveaux modes de délivrance, dans le but de faciliter l'observance et la tolérance au traitement, qui restent aujourd'hui, lorsqu'elles ne sont pas au rendez-vous, une des grandes causes d'échec du traitement médical du glaucome.

### Références bibliographiques

1. Van der Valk R, Webers CA, Schouten JS *et al.* Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology*. 2005;112(7):1177-1185.
2. European Glaucoma Society: Terminology and Guidelines for Glaucoma - 4th Edition. PubliComm ed. 2014, Savona, Italy.
3. Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS *et al.* ; Low-Pressure Glaucoma Study Group. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(4):671-681.
4. Medeiros FA, Martin KR, Peace J *et al.* Comparison of Latanoprostene Bunod 0.024% and Timolol Maleate 0.5% in Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension: The LUNAR Study. *Am J Ophthalmol*. 2016;168:250-9.
5. Weinreb RN, Scassellati Sforzolini B, Vittitow J, Liebmann J. Latanoprostene Bunod 0.024% versus Timolol Maleate 0.5% in Subjects with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension: The APOLLO Study. *Ophthalmology*. 2016;123(5):965-73.
6. Kawase K, Vittitow JL, Weinreb RN, Araie M, Jupiter Study Group. Long-term Safety and Efficacy of Latanoprostene Bunod 0.024% in Japanese Subjects with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension: The JUPITER Study. *Adv Ther*. 2016;33(9):1612-27.