



Comment choisir une monothérapie ?

Muriel Poli¹, Philippe Denis²

Le choix d'une monothérapie est une étape déterminante au cours de la maladie glaucomateuse car elle marque l'entrée du patient dans le processus de suivi qui l'accompagnera tout au long de sa vie. Une évaluation des besoins ou de la tolérance prévisible conditionnera pour partie tant l'observance et l'adhérence au traitement que la qualité de la relation médecin-malade.

Parmi le panel thérapeutique dont nous disposons, comment établir le choix d'une monothérapie en évitant un mauvais départ ?

Quelles questions se poser avant d'initier un traitement antiglaucomateux ?

Comme le rappellent les recommandations actualisées de l'European Glaucoma Society (EGS) et celles de la Société française du glaucome (SFG), l'introduction d'un traitement hypotonisant doit répondre à l'évaluation préalable de considérations liées :

- au patient :
 - *terrain* : âge, observance prévisible (travail/horaires, capacités cognitives, mobilité membre supérieur et préhension), couleur de l'iris, surface oculaire, monophthalmie, contre-indications (CI) locales ou générales ou à un traitement antiglaucomateux ;
 - *glaucome* : PIO maximale sans traitement (pachymétrie), stade du glaucome (degré de l'atteinte papillaire, OCT, champ visuel), facteurs de risque (familiaux de glaucome, personnels : myopie forte), type de glaucome (angle ouvert ou fermé ? glaucome à pression normale ?) ;
- au traitement : mécanisme d'action, efficacité prévisible, simplicité du traitement (fréquence des instillations), possibilité de formulation sans chlorure de benzalkonium (BAK-free), prix.

« Un traitement de premier choix est celui que le médecin préfère utiliser pour abaisser la PIO du patient ; un traitement de première ligne celui qui est approuvé par les autorités de santé » (recommandations de l'EGS 2014).

Cette distinction illustre le fait que le choix d'un traitement reste sous la responsabilité du médecin et que les recommandations officielles des sociétés savantes ne

constituent jamais des protocoles de soins rigides et non personnalisés.

Quelles sont les molécules disponibles ?

Nous disposons à ce jour de quatre familles thérapeutiques scindées en deux groupes : traitements de première ou de deuxième intention (*tableau I*).

Les traitements de première intention

Bêtabloquants : maléate de timolol, cartéolol, bétaxolol

Les collyres bêtabloquants ont longtemps constitué le traitement de première intention de l'hypertonie oculaire (HTO) et du glaucome chronique. Leur mécanisme d'action repose sur une diminution de la sécrétion d'humeur aqueuse (HA), cette dernière étant maximale durant le jour. Leur pic d'efficacité est obtenu deux heures après instillation et il est donc recommandé de les employer le matin lorsqu'il s'agit de formes à libération prolongée.

Ils présentent un excellent rapport efficacité/tolérance locale car ils permettent de réduire la PIO de 23 à 27 % au pic d'efficacité, sans effets secondaires locaux majeurs [1].

Leur inconvénient repose sur leur moindre profil de tolérance général : fatigue, troubles de l'humeur, troubles de l'érection, perturbation de l'équilibre diabétique et lipidique, aggravation d'un syndrome de Raynaud, et ils opposent des CI absolues : asthme ou bronchospasme, BPCO sévère, trouble du rythme cardiaque non appareillé (bradycardie < 50 bpm et bloc auriculo-ventriculaire non appareillé), insuffisance cardiaque décompensée, grossesse en fin de terme, allaitement (risques de bradycardie, hypotension et hypoglycémie fœtales et néonatales).

L'efficacité de cette classe pharmacologique est réduite par la prise concomitante de bêtabloquants par voie génée-

1. Centre hospitalier universitaire Lyon-Sud, Lyon.

2. Centre hospitalier universitaire de la Croix-Rousse, Lyon.

Dossier

Tableau 1. Comparaison des monothérapies antiglaucomateuses : mécanisme d'action, efficacité, avantages et inconvénients, contre-indications (HA : humeur aqueuse, BAK : chlorure de benzalkonium, IR : insuffisance respiratoire, IC : insuffisance cardiaque, TdR : trouble du rythme, T : trimestre de grossesse ; * : selon Van Der Valk, *Ophthalmology*, 2005).

Classe pharmacologique	Analogues des prostaglandines et prostamides (PG)	β -bloquants (β -)	Agonistes α -2 adrénergiques	Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC)
DCI	Bimatoprost Travoprost Latanoprost	Maléate de timolol Cartéolol Bétaxolol	Brimonidine	Dorzolamide Brinzolamide
Mécanisme d'action	↑ élimination uvéo-sclérale HA	↓ sécrétion d'HA	↓ sécrétion d'HA	Double : ↓ sécrétion HA ↓ concentration osmotique HA
Efficacité (pic) *	28 à 33 %	23 à 27 %	17 à 25 %	17 à 22 %
Avantages	Efficacité BAK-free (latanoprost) 1 instillation	Tolérance BAK-free (timolol) 1 instillation	Neuroprotection ?	Tolérance
Inconvénients	Tolérance locale ↓	Efficacité < PG	Efficacité < PG et β - 2 instillations	Efficacité < PG, β -, α -2 2 à 3 instillations
CI absolues	IR décompensée T3 Uvéite et/ou OMC non contrôlés Herpes actif	Asthme ou bronchospasme TdR cardiaque non appareillé IC décompensée T3 Allaitement	T1, T2, T3 Allaitement	T1, T2, T3

rale, même s'il est difficile de prévoir l'efficacité conjointe des antagonistes adrénergiques sous deux formes galéniques.

Les formes gel ou LP permettent de réduire la fréquence d'instillation de deux à une fois par jour, simplifiant le schéma thérapeutique dans l'espoir d'une meilleure observance et réduisant l'exposition aux conservateurs.

Des formes non conservées sont disponibles (unidoses, flacons Abak™ ou Comod™), mais des allergies au bêta-bloquant lui-même sont possibles.

Le *cartéolol*, grâce à son action sympathomimétique intrinsèque (agoniste partiel des récepteurs bêta-adrénergiques), permettrait de limiter le risque de baisse de la pression de perfusion oculaire et d'atténuer les effets indésirables (EI) généraux cardiaques et respiratoires.

Enfin le *bétaxolol*, grâce à sa β 1-selectivité permettrait de réduire les complications respiratoires liées aux récepteurs β 2, au prix d'une moindre efficacité. Cependant, les CI respiratoires des bêtabloquants doivent être respectées en toutes circonstances, y compris pour le bétaxolol.

Analogues des prostaglandines et prostamides (PG) : bimatoprost, travoprost, latanoprost

Cette classe thérapeutique est la plus efficace, avec 28 à 33% de baisse pressionnelle au pic d'efficacité [1].

Les PG relâchent le muscle ciliaire et remodelent le collagène scléral et ciliaire, permettant ainsi d'augmenter la perméabilité de ces structures et donc d'accentuer l'élimination uvéo-sclérale de l'HA. Avec un pic d'efficacité obtenu 8 à 12 heures après instillation, il est recommandé de les prescrire le soir afin d'écarter le pic tensionnel du petit matin des patients glaucomateux. Paradoxalement, une instillation biquotidienne réduirait l'efficacité de cette classe thérapeutique.

Les PG ont l'avantage de présenter un rapport efficacité/tolérance systémique optimal, avec pour seules CI générales l'insuffisance respiratoire décompensée ou le troisième trimestre de grossesse (risque de contractions utérines et d'accouchement prématuré). Sa simplicité de posologie (une instillation par jour) est susceptible d'accroître l'observance et l'adhérence au traitement.

Elles ont en revanche un profil de tolérance locale acceptable, avec comme principaux EI l'hyperhémie conjonctivale qui survient chez environ 40% des patients traités (maximale le premier mois de traitement et s'ameuisant avec le temps sans jamais céder totalement), la pigmentation péri-oculaire et irienne (définitive et survenant chez 10 à 20% des iris bleus contre 60% des iris bichromes ou peu pigmentés, mais dénuée de risque de transformation carcinologique), l'hypertrichose, l'atrophie de la graisse orbitaire et les récurrences inflammatoires.

toires (uvéïte, œdème maculaire cystoïde et herpès), qui constituent des CI relatives.

Le *bimatoprost* présenterait l'avantage d'être la molécule la plus efficace en termes d'abaissement pressionnel, mais au prix d'une hyperhémie conjonctivale plus fréquente. Le dosage à 0,1 % du bimatoprost améliore la tolérance locale du collyre, en particulier l'incidence et l'importance de l'hyperhémie conjonctivale.

Le *travoprost*, par sa forte affinité pour les récepteurs F2 du muscle ciliaire, permettrait d'obtenir une rémanence supérieure aux autres molécules (c'est-à-dire une efficacité conservée au-delà de 24 heures), utile chez les patients peu observants. Il s'associe au polyquad, de moindre toxicité que le BAK.

Enfin le *latanoprost*, avec une baisse pressionnelle moyenne de 29 à 33 % au pic d'efficacité (contre 31 à 35 % pour le bimatoprost [1]) a comme avantage majeur d'être la seule PG disponible sous forme non conservée en France. Première commercialisée parmi les PG, elle reste la molécule de référence de cette classe thérapeutique, et une dizaine de génériques du latanoprost sont actuellement disponibles.

Notons que les différences pressionnelles observées entre les différentes PG sont inférieures aux seuils exigés des 1,5 mmHg par la plupart des autorités d'enregistrement réglementaire pour démontrer une différence pharmacologique statistique.

Les traitements de deuxième intention

Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC) : dorzolamide, brinzolamide

Les IAC sont des sulfonamides de haute affinité pour l'anhydrase carbonique de type 2, qui est l'iso-enzyme majoritairement impliqué dans la production d'HA. En ralentissant la production d'ions bicarbonate par l'épithélium ciliaire, ils réduisent le passage passif de sodium et d'eau vers la chambre antérieure et réduisent ainsi la PIO.

Ils présentent l'avantage d'un excellent profil de tolérance local et général au prix d'une efficacité moindre que celle des bêtabloquants et PG, avec une baisse pressionnelle moyenne de 17 à 22 % obtenue une heure après instillation et soutenue 8 à 12 heures [1].

Les IAC seraient associés à une augmentation de la pression de perfusion oculaire, utile en cas de glaucome à pression normale (GPN). Cependant, les conséquences de l'action des IAC sur la pression de perfusion du nerf optique sont mal connues et insuffisamment démontrées.

Ils imposent une instillation multiquotidienne (3 fois par jour pour le dorzolamide, 2 à 3 fois par jour pour le brinzolamide), ce qui réduit l'observance au traitement et expose aux EI du BAK. Cette classe thérapeutique n'existe

pas sous forme non conservée lorsqu'elle est prescrite en monothérapie.

Les EI locaux (trouble passager de la vision, dysgueusie, brûlure oculaire) sont plus rares que les allergies au BAK, mais cette classe thérapeutique doit être évitée en cas de dystrophie endothéliale (inhibition de l'anhydrase carbonique endothéliale, essentielle à la déturgescence cornéenne). En pratique, ce risque est cependant exceptionnel et la fonction de déturgescence de l'endothélium cornéen n'est pas uniquement sous la dépendance de l'anhydrase carbonique.

Si la prescription d'IAC au cours de la grossesse est sujette à controverse (potentiels effets tératogènes), elle est officiellement contre-indiquée en France. Elle n'est en revanche pas contre-indiquée au cours de l'allaitement.

L'association d'IAC par voie générale et locale n'est pas recommandée.

Agonistes α -2 adrénergiques : brimonidine

La baisse de PIO induite par la brimonidine est d'environ 17 à 25 % au pic d'efficacité et résulte d'une diminution de la synthèse d'HA [1]. La prise concomitante de certains antidépresseurs (IMAO et imipramine – ex. : Laroxyl®, Anafranil®) inhibent leur efficacité.

Avec une durée d'action de 8 heures, elle impose un schéma thérapeutique de deux instillations par jour.

La tolérance générale est excellente avec moins de 10 % d'EI (asthénie et somnolence) et pour seules CI absolues la grossesse et l'allaitement (apnées centrales fœtales et du nouveau-né).

La tolérance locale est correcte, avec les risques de sécheresse buccale (10 %), dysgueusie, hyperhémie, prurit oculaire et allergie. Aucune formulation non conservée n'est disponible.

La brimonidine présente chez l'animal un effet neuroprotecteur. Cette hypothèse est confortée par l'étude LoGTS ayant démontré un effet protecteur sur le champ visuel (par rapport au timolol) chez les patients présentant un glaucome à pression normale [2].

L'apraclonidine (Iopidine® 0,5 et 1 %), moins sélective que la brimonidine pour les récepteurs α -2, n'est pas indiquée dans le traitement au long cours du glaucome. Elle présente des EI locaux (rétraction de la paupière, mydriase) et, en outre, une importante tachyphylaxie qui limite son efficacité après un à deux mois d'utilisation. Cependant, certains patients supportent un traitement chronique par ce principe actif.

Remarque

En dehors de très rares cas, les parasymphomimétiques (pilocarpine), première molécule disponible avant l'avènement des collyres bêtabloquants, n'ont plus leur

Dossier

place dans le traitement de première intention de l'HTO et du GPAO du fait de leurs importants EI (myosis, synéchies, céphalées, décollement de rétine, glaucome malin, effet tératogène, etc.) et de leur faible durée d'action.

Quelle monothérapie choisir ?

- **Celle qui n'oppose pas de contre-indication locale ou générale.**
- **Celle dont l'efficacité répond à vos attentes.**

L'efficacité est une priorité absolue pour nos patients glaucomateux, sous réserve qu'elle n'entrave pas leur qualité de vie (tolérance locale et générale évaluée, schémas thérapeutiques simplifiés pour une meilleure observance).

La baisse pressionnelle doit permettre d'atteindre la PIO cible du patient, dont l'estimation doit être individualisée.

Les conclusions des grandes études guident nos objectifs : 20 % d'abaissement pressionnel en cas d'HTO (étude OHTS) et jusqu'à 30 % pour les glaucomes avancés et les GPN (études AGIS et CNTGS) [3-5]. De même, la Canadian Glaucoma Study a montré que chaque mmHg de PIO comptait dans la prise en charge de la maladie (risque de progression accru de 19 % par mmHg supplémentaire) [6].

Ces objectifs pressionnels sont généraux et, dans tous les cas, le choix thérapeutique doit être personnalisé.

• Collyres non conservés : quand et pour qui ?

L'éviction du BAK est indispensable en cas d'allergie connue, de maladie de la surface oculaire (syndrome sec ou blépharite non contrôlés, rosacée, maladie de Goujerot-Sjögren, etc.). Elle est fortement recommandée chez les patients jeunes ou lorsqu'une chirurgie précoce est envisagée.

Lorsque l'emploi d'un collyre non conservé n'est pas disponible, il est aussi recommandé de sélectionner des collyres contenant des conservateurs moins toxiques.

Quand ne pas choisir une monothérapie en première intention ?

Les nouvelles recommandations de l'EGS cassent le dogme de la monothérapie systématique en première intention. Elle sera inadaptée :

- *Quand l'observance est impossible (problèmes cognitifs, mobilité réduite) :* il faudra alors envisager des traitements physiques (trabéculoplastie laser sélective ou argon, cyclodestruction aux ultrasons), voire une prise en charge chirurgicale en première intention (forte HTO et glaucome avancé).

- *Quand l'objectif pressionnel ne peut être atteint par une monothérapie :* une bithérapie pourra être prescrite d'emblée, ou en tout cas rapidement, en raccourcissant les étapes entre une monothérapie et une association médicamenteuse. Les recommandations de l'EGS proposent alors le recours aux combinaisons fixes, lorsqu'elles sont disponibles, en particulier lorsque « l'observance thérapeutique est susceptible d'être affectée par des traitements multiples et dissociés », permettant aussi de diminuer l'exposition de la surface oculaire aux conservateurs.

- *Quand il s'agit d'un glaucome par fermeture de l'angle :* le traitement médical sera alors prescrit en l'attente d'une iridotomie ou d'une phaco-extraction, et sera réévalué secondairement en cas d'abaissement pressionnel insuffisant.

- *Quand il s'agit d'un glaucome secondaire relevant d'une chirurgie.*

En conclusion

- Le choix d'une monothérapie devra prendre en compte des considérations liées au patient (analyse individualisée du profil de risque, existence de contre-indications) et liées au traitement.
- Le traitement de choix doit permettre de freiner l'évolution des déficits, avec le moins d'effets indésirables possibles et à un coût acceptable.
- Les prostaglandines et les bêtabloquants sont les traitements de choix en première intention. En l'absence de contre-indications, les bêtabloquants seront préférés aux prostaglandines en cas de glaucome inflammatoire, d'OMC préexistant, d'antécédents d'infection oculaire herpétique, de glaucome néovasculaire, de grossesse, de glaucome unilatéral, ou en cas de faible niveau de risque, du fait de leur excellent profil de tolérance et de leur moindre coût.
- Ce n'est qu'en cas de contre-indication aux traitements de première ligne que le choix d'un IAC ou agoniste α -2 adrénergique sera envisagé en première intention.

Bibliographie

1. Van der Valk R, Webers CA, Schouten JS *et al.* Ophthalmology. 2005;112(7):1177-85.
2. Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS *et al.* Am J Ophthalmol. 2011;151(4):671-81.
3. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ *et al.* Arch Ophthalmol. 2002;120(6):701-13; discussion 829-730.
4. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS). The AGIS Investigators. Am J Ophthalmol. 2000;130(4):429-40.
5. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Am J Ophthalmol. 1998;126(4):498-505.
6. Chauhan BC, Mikelberg FS, Balaszi AG *et al.* Canadian Glaucoma Study. Arch Ophthalmol. 2008;126(8):1030-6.