Choix d'une combinaison antiglaucomateuse

RÉSUMÉ : Le traitement de la neuropathie optique glaucomateuse repose essentiellement sur l'abaissement de la pression intra-oculaire, et ce à tous les stades de la maladie.
Le traitement médical repose sur l'instillation chronique de collyres. Les recommandations actuelles encouragent à limiter le nombre de prises quotidiennes afin de favoriser l'observance et de préserver la qualité de vie des patients. Les combinaisons fixes de médicaments hypotonisants oculaires présentent un cortège d'avantages qui justifient leur place privilégiée dans la prise en charge du glaucome.

→ **E. BLUMEN OHANA, J.P. NORDMANN**
Centre du Glaucome, CHNO des Quinze-Vingts, PARIS.

Le traitement de la neuropathie optique glaucomateuse (NOG) repose à l'heure actuelle sur un abaissement de la pression intra-oculaire (PIO), et ce quel que soit le stade évolutif de la maladie, et quel que soit le type de glaucome concerné, comme cela a été démontré dans les différentes études cliniques dont nous disposons [1-6] (***fig. 1***).

Quand doit-on abaisser la PIO ?

L'abaissement pressionnel oculaire va donc être recherché à tous les stades de la neuropathie optique glaucomateuse, mais également dans certains cas d'hypertonie oculaire sans retentissement identifiable sur le nerf optique, comme par exemple en cas d'association à des facteurs de risque de NOG, ou en cas de chiffre pressionnel excessif (rapporté à l'épaisseur cornéenne centrale bien entendu).

Comment abaisser la PIO ?

L'arsenal thérapeutique hypotonisant oculaire repose sur des traitements

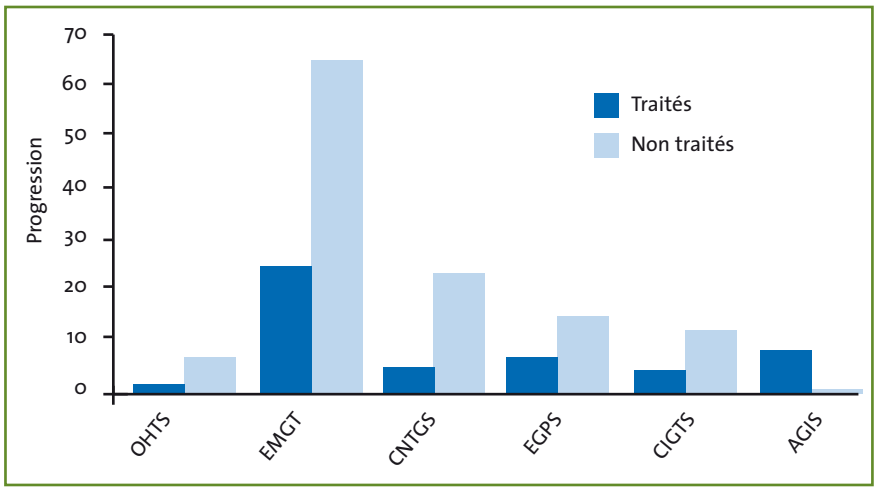

Fig. 1 : Progression de la NOG au travers des différentes études cliniques publiées, en fonction de l'existence ou non d'un traitement hypotonisant.

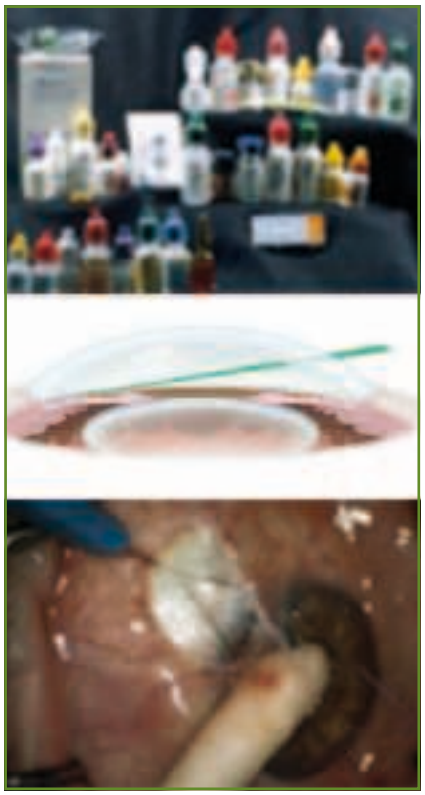

Fig. 2 : Moyens thérapeutiques permettant d'obtenir un abaissement pressionnel oculaire.

médicamenteux, laser ou chirurgicaux (***fig. 2***).

Les traitements médicamenteux sont essentiellement administrés par voie topique et agissent en diminuant la production d'humeur aqueuse et/ou en favorisant son excrétion. Nous disposons actuellement de 5 familles thérapeutiques agissant en ce sens :
– les bêtabloquants,
– les analogues de prostaglandines,
– les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique,
– les alpha2 adrénergiques,
– les parasympathicomimétiques.

Ces médicaments administrés en monothérapie induisent en moyenne des baisses pressionnelles oculaires pouvant aller jusqu'à 25-30 % [7] (***fig. 3***).

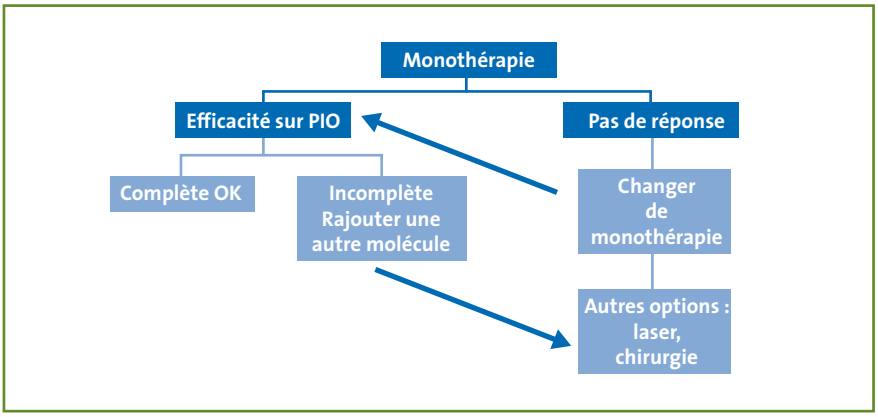

Fig. 4 : Recommandations en matière de traitement EGS.

Stratégie thérapeutique

Les recommandations des sociétés savantes, en particulier celles de l'*European Glaucoma Society* [8-10], encouragent le praticien à débuter un traitement hypotonisant avec une thérapeutique médicamenteuse locale, à ajuster en fonction de la pression intra-oculaire cible du patient concerné, et de l'évolution. La surenchère thérapeutique s'imposera en raison d'une mauvaise réponse pressionnelle ou d'une évolution péjorative de la neuropathie optique glaucomateuse (***fig. 4***).

Comme illustré dans la ***figure 4***, on propose d'adjoindre un second médicament hypotonisant quand le premier, pris correctement, ne suffit pas à obtenir la PIO cible, c'est-à-dire le chiffre de PIO qui permettra de stabiliser la NOG pour un patient donné. Il est néanmoins des circonstances, admises à l'heure actuelle, où l'on pourra proposer une association médicamenteuse d'emblée en première intention :
– pression intra-oculaire très élevée au moment du diagnostic,
– altérations anatomiques majeures,
– déficits du champ visuel avancés,
– suivi compliqué.

Pour associer deux principes actifs et potentialiser leur effet hypotonisant propre, il paraît logique de choisir des mécanismes d'action complémentaires avec par exemple, un médicament diminuant la production d'humeur aqueuse (bêtabloquant ou inhibiteur de l'anhydrase carbonique) et l'autre favorisant son évacuation (analogue de prostaglandine).

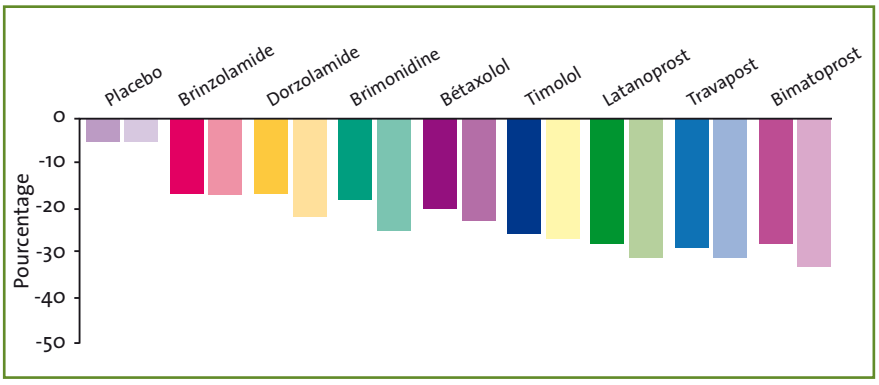

Fig. 3 : Abaissement pressionnel obtenu avec les différentes monothérapies locales. D'après [7].

Les combinaisons fixes antiglaucomateuses

On peut alors prendre les deux principes actifs précités séparément, avec 2 flacons, des prises distinctes, ou alors proposer une combinaison fixe, à savoir un médicament qui combine les deux principes actifs [11].

Elles ont toutes un partenaire privilégié qui est le timolol :
– Cosopt associe le dorzolamide au timolol, existe avec et sans conservateur ; la posologie est d'une goutte deux fois par jour à 12 heures d'intervalle,
– Azarga utilise le brinzolamide comme inhibiteur de l'anhydrase carbonique ; la posologie est d'une goutte deux fois par jour à 12 heures d'intervalle,
– Combigan fait intervenir la brimonidine en plus du timolol et s'utilise aussi 2 fois par jour,
– Xalacom combine le latanoprost au bêtabloquant précité,
– Duotrav comporte du travoprost,
– Ganfort associe du bimatoprost au timolol.

Les trois derniers produits font intervenir un analogue de prostaglandine à un bêtabloquant et gardent la posologie simple d'une instillation par jour.

Le concept des combinaisons fixes est séduisant à différents égards pour les patients :

>>> En termes d'efficacité, ces associations ont une efficacité équivalente à celle obtenue avec leurs composants pris séparément. On cumule les mécanismes d'action et on évite les phénomènes de "*wash out*".

>>> En ce qui concerne leur tolérance, l'expérience clinique montre que l'adjonction du timolol permet d'amoindrir les effets secondaires et optimise donc la tolérance de ces produits.

>>> La dose de conservateur administré est moins importante.

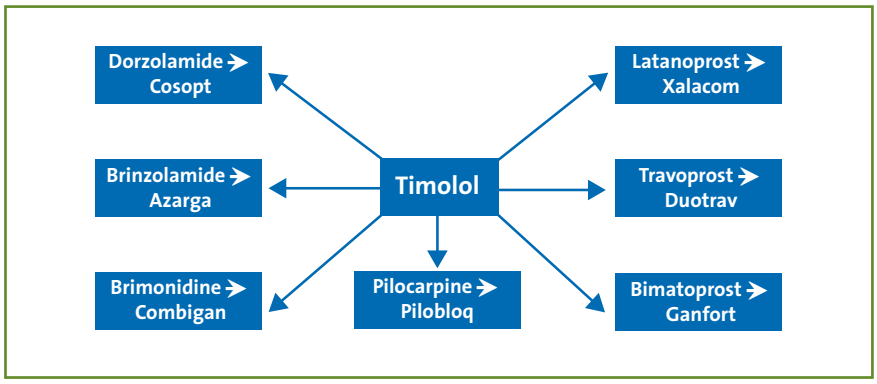

Fig. 5 : Différentes combinaisons fixes disponibles en 2011.

>>> La conséquence attendue de cette meilleure tolérance est une meilleure observance et donc une meilleure prise en charge thérapeutique, des patients mieux traités [12].

>>> Le schéma posologique est simple avec un côté pratique et une facilité d'usage bienvenue.

>>> Le coût est moindre pour le patient mais également pour la société pour les raisons d'efficacité et d'observance évoquées ci-dessus [13].

>>> On peut même imaginer pour les situations où une plurithérapie est nécessaire d'associer des combinaisons fixes afin de pouvoir bénéficier des différents principes actifs de leurs composants [14].

Les combinaisons fixes présentent un réseau d'avantages qui justifie leur place dans la prise en charge des patients glaucomateux ou hypertones oculaires [11]. Elles ne représentent malheureusement pas la solution ultime en termes de prise en charge, mais permettent de stabiliser certaines situations avec une meilleure qualité de vie pour les patients concernés.

Ces médicaments, nous l'avons vu, combinent 2 principes actifs avec des contre-indications propres et des effets secondaires potentiels que l'on ne peut ignorer. La vigilance reste de mise, avant d'envisager une prescription et le suivi rigoureux pour veiller sur l'évolution de la NOG, mais également sur la survenue de certains effets secondaires médicamenteux.

Conclusion

Un résumé sur les éléments de choix d'un traitement médicamenteux antiglaucomateux :

>>> Un traitement hypotonisant s'avère nécessaire s'il existe une neuropathie optique glaucomateuse ou une hypertonie oculaire associée à des facteurs de risque.

>>> La baisse pressionnelle espérée repose sur la notion de PIO cible qui fait intervenir l'espérance de vie du patient, son atteinte anatomique et fonctionnelle initiale, la PIO au moment du diagnostic, et la vitesse de progression de la NOG. La baisse pressionnelle minimale attendue est supérieure ou égale à 20 % de la PIO initiale.

>>> Un grand nombre de patients nécessitent plusieurs traitements, et l'observance est directement liée au nombre de prises médicamenteuses quotidiennes ainsi qu'aux effets secondaires de médicaments.

POINTS **FORTS**

- Les combinaisons fixes antiglaucomateuses associent deux principes actifs hypotonisants oculaires.
- Elles ont toutes pour partenaire privilégié le timolol, avec les précautions d'emploi de mise inhérentes à la présence d'un bêtabloquant.
- Ces combinaisons antiglaucomateuses présentent des avantages certains qui les rendent incontournables dans la prise en charge médicale du glaucome.
- Parmi les avantages reconnus de ces combinaisons fixes, on évoquera entre autres leur efficacité, leur tolérance locale, la simplification du schéma thérapeutique qu'elles autorisent...
- Par voie de conséquence, l'observance pourrait être optimisée et la neuropathie optique glaucomateuse mieux contrôlée.

>>> Les combinaisons fixes anti-glaucomateuses permettent une simplification de la prise médicamenteuse et une meilleure tolérance locale : ces avantages permettent d'espérer une meilleure observance, gage d'un meilleur pronostic de la NOG à terme.

>>> Ces combinaisons fixes ont toutes comme partenaire, le timolol, bêtabloquant dont il faut connaître les précautions d'usage.

>>> Elles permettent une baisse pressionnelle au moins égale (non inférieure) à celle obtenue avec leurs deux composants pris séparément.

>>> Elles existent pour l'une d'entre elles sans conservateur, et, à venir pour une autre, sans chlorure de benzalkonium.

>>> Ces combinaisons fixes ont de ce fait, une place privilégiée dans l'arsenal thérapeutique anti glaucomateux.

Bibliographie

1. 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 : 701-13 ; discussion 829-830.
2. Leske MC, Heijl A, Hussein M *et al.* Factors for glaucoma progression and the effect of treatment : the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol,* 2003 ; 121 : 48-56.
3. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol,* 1998 ; 126 : 487-497.
4. Miglior S, Zeyen T, Pfeiffer N *et al.* Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology,* 2005 ; 112 : 366-375.
5. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW *et al.* Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology,* 2001 ; 108 : 1 943-1 953.
6. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) : 4. Comparison of treatment outcomes within race. Seven-year results. *Ophthalmology*, 1998 ; 105 : 1 146-1 164.
7. 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 : 1 177-1 185.
8. Selected papers from the 5th Congress of the European Glaucoma Society. Paris, France, 20-22 June 1996. *Int Ophthalmol,* 1996 ; 20 : 1-163.
9. Schargus M, Grehn F, Glaucocard W. The European Glaucoma Society Glaucocard project : improved digital documentation of medical data for glaucoma patients based on standardized structured international datasets. Graefes *Arch Clin Exp Ophthalmol,* 2008 ; 246 : 1 757-1 768.
10. Terminology and guidelines. European glaucoma society, 2008 ; v. Third edition.
11. Bron A, Nordmann JP, Rouland JF *et al.* Observational survey on the use of dual therapy in ocular hypertension or glaucoma treatment. *J Fr Ophtalmol*, 2006 ; 29 : 164-168.
12. Denis P. Practical measures. Advantages of fixed combination treatments. *J Fr Ophtalmol*, 2006 ; 29 Spec No 2 : 45-48.
13. Lachkar Y. Advantages of fixed combinations. *J Fr Ophtalmol*, 2008 ; 31 : 2S85-9.
14. Nordmann JP. Is it possible to combine fixed therapeutic associations ? *J Fr Ophtalmol,* 2009 ; 32 : 212-216.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.