

■ Le dossier – Prise en charge du glaucome

L'escalade du traitement médical

RÉSUMÉ : Les recommandations actuelles des sociétés savantes européennes et américaines plaident pour une approche graduée et ciblée du traitement du glaucome [1, 2]. Dans la plupart des cas, la prise en charge débute par une simple monothérapie, mais plusieurs études ont montré que chez de nombreux patients, la PIO est mal contrôlée après quelques années d'évolution. Dans l'étude *Ocular Hypertension Treatment Study*, environ 40 % des patients nécessitaient au moins deux collyres pour atteindre l'objectif d'une baisse de 20 % de la PIO initiale [3].

Lorsqu'un glaucome évolue trop vite sous monothérapie, un renforcement du traitement médical est souvent envisagé, avec généralement l'ajout d'un deuxième principe actif. Dans ce cas, l'utilisation d'une association fixe – plusieurs principes actifs dans un même flacon – est très souvent privilégiée par rapport à la prescription séparée des molécules.

Toutes les classes thérapeutiques actuellement disponibles en France peuvent être combinées. Pour des raisons d'efficacité et de simplicité, les combinaisons fixes prostaglandines/bêtabloquants sont souvent utilisées comme traitement de deuxième ligne.



F. APTÉL

Visis et Médipôle Elsan, PERPIGNAN.

Dans la situation d'un glaucome qui continue à progresser trop rapidement malgré un traitement initial bien utilisé et efficace pour réduire la PIO, plusieurs études ont établi qu'une réduction pressionnelle additionnelle apportée par une escalade thérapeutique réduisait le risque et la vitesse de progression d'un glaucome [7-9].

Quel est le bénéfice d'une baisse pressionnelle supplémentaire ?

L'étude *Canadian Glaucoma Study* a montré qu'une réduction additionnelle d'au moins 20 % de la PIO chez des sujets présentant un glaucome évolutif sous traitement, permettait de réduire le rythme d'évolution des déficits du champ visuel d'une vitesse de $-0,36$ dB/an à une vitesse de $-0,11$ dB/an (dégradation du déficit moyen MD) [7,8] (**fig.1**).

De façon similaire, une étude française ayant suivi presque 200 patients glaucomateux pendant une durée d'au moins

5 ans, a révélé qu'une majoration du traitement médical (ajout d'au moins une classe thérapeutique) permettait de réduire le rythme de progression du glaucome (évolution du MD de $-0,57$ dB/an à $-0,29$ dB/an pour une baisse de PIO d'environ 11 %) [9]. Plus précisément, le passage d'une monothérapie à une bithérapie permettait de réduire le rythme de progression de $-0,35$ dB/an à $-0,24$ dB/an (baisse de PIO d'environ 10 %) et le passage direct d'une monothérapie à une trithérapie de $-1,04$ dB/an à $-0,35$ dB/an (baisse de PIO d'environ 20 %).

En fait, une réduction supplémentaire de la PIO est actuellement la seule stratégie thérapeutique prouvée pour préserver la fonction visuelle des sujets présentant un glaucome évoluant trop rapidement.

Il est néanmoins utile de rappeler qu'avant cela l'observance thérapeutique doit être vérifiée. Certains patients glaucomateux utilisent parfois peu les collyres prescrits, sauf les jours précédant une consultation chez leur ophtalmologiste, ce qui donne parfois l'impression

Le dossier – Prise en charge du glaucome

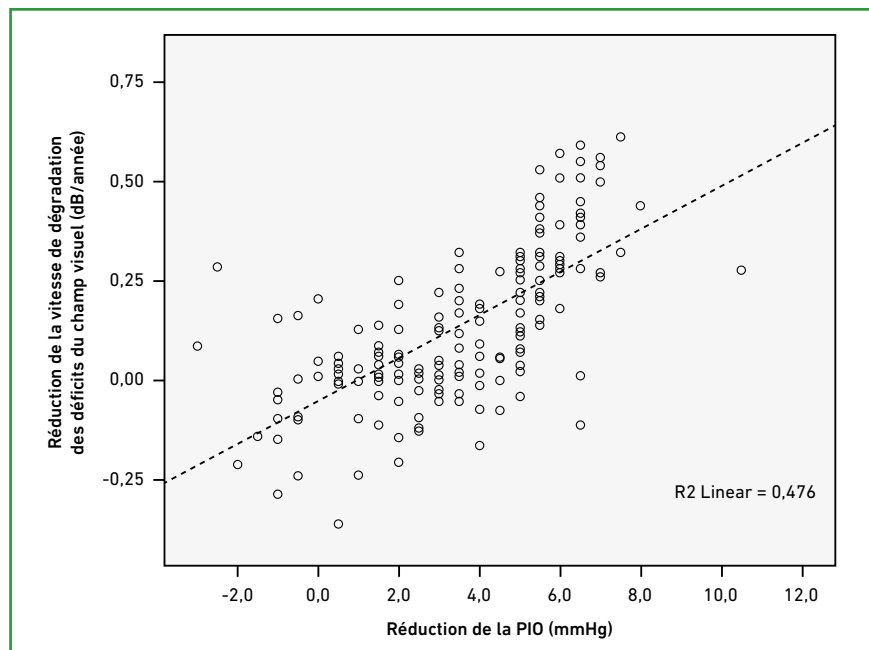


Fig. 1 : Lien entre réduction pressionnelle additionnelle lors d'une majoration de traitement et réduction de la vitesse de dégradation des déficits du champ visuel (d'après Aptel F et al. 2017).

d'un glaucome évolutif malgré un apparent bon contrôle pressionnel.

De même, d'éventuels facteurs pouvant probablement favoriser l'aggravation d'une neuropathie glaucomateuse tels qu'un syndrome d'apnées du sommeil, une hypotension artérielle nocturne ou une sténose carotidienne, peuvent être recherchés par des investigations spécifiques en cas de symptômes évocateurs ou de terrain à risque (enregistrement polysomnographique, holter tensionnel, échographie Doppler des axes vasculaires). Enfin, un caractère atypique des atteintes du champ visuel (déficits verticaux plus qu'horizontaux, évolution très rapide, atteinte très asymétrique, déficits évocateurs de pathologies neurologiques, etc.), doit faire réaliser une imagerie cérébrale.

■ Majorer le traitement médical

>>> Ajout d'un deuxième collyre ou combinaison fixe ?

Les guides thérapeutiques des différentes sociétés savantes recommandent

de privilégier l'utilisation d'associations fixes – formulation associant plusieurs principes actifs dans un même flacon – par rapport à la prescription séparée des principes actifs qui les composent [1, 2]. Les avantages des associations fixes sont nombreux :

- 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 qui se trouve recouvert par le deuxième. En cas d'instillation sans délai, 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.

- La réduction du nombre de gouttes instillées permet de réduire la quantité totale de conservateur administré, ici, le chlorure de benzalkonium (BAK), en sachant que l'effet toxique du BAK est proportionnel à la dose journalière instillée. À ce jour, les trois combinaisons fixes prostaglandines/bêtabloquants sont disponibles en France dans une formulation sans conservateur.

■ Quelle efficacité attendre d'une combinaison fixe ?

Les essais cliniques ou méta-analyses de ces essais montrent indiscutablement que les associations fixes sont plus efficaces que les monothérapies qui les composent, quels que soient les principes actifs combinés. Nous avons ainsi réalisé une méta-analyse par réseau, regroupant 20 études et plus de 4 000 patients, pour comparer les trois associations fixes prostaglandines/bêtabloquants entre elles, et évaluer leur additivité par rapport à leurs constituants [10].

Il apparaît que les combinaisons sont toutes trois nettement plus efficaces que les prostaglandines dont elles sont issues. Ces résultats ont également été retrouvés avec toutes les autres classes thérapeutiques combinées (bêtabloquants et alpha-agonistes, bêtabloquants et inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, etc.) [11].

Cependant, lorsque la posologie d'un des constituants est diminuée avec l'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

Le dossier – Prise en charge du glaucome

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 [11]. Quand la posologie habituelle des ingrédients séparés est respectée (cas des autres familles d'associations fixes), les études retrouvent une efficacité parfaitement similaire des associations fixes et des associations non fixes.

>>> Quelles sont les combinaisons fixes disponibles ?

La **figure 2** ci-contre présente les différentes combinaisons fixes disponibles en France. Les combinaisons fixes prostaglandines/bêta-bloquants sont les plus efficaces pour réduire la PIO, avec une seule administration par jour (même horaire qu'une prostaglandine seule), et sont de ce fait souvent utilisées lorsqu'une bithérapie est indiquée.

>>> Combinaisons fixes sans chlorure de benzalkonium

Les effets toxiques du chlorure de benzalkonium sur les différents constituants de la surface oculaire à moyen et long terme sont bien connus et caractérisés [12]. Ils diminuent la qualité de vie des patients glaucomateux et probablement l'observance aux traitements prescrits. Différentes combinaisons fixes sont maintenant disponibles dans des formulations ne contenant pas de conservateur (notamment les trois combinaisons fixes prostaglandines/bêta-bloquants). Leur utilisation doit probablement être privilégiée chez les patients glaucomateux, notamment ceux présentant des atteintes objectives de la surface oculaire (syndrome sec, kératite, blépharite, etc.), chez les patients se plaignant de symptômes évocateurs d'atteintes débutantes de la surface oculaire (impression de sécheresse, larmoiement, sensations de sable, etc.) et chez ceux à risque d'atteintes ultérieures (sujets âgés, sous multithérapie, atteints de pathologies systémiques pouvant

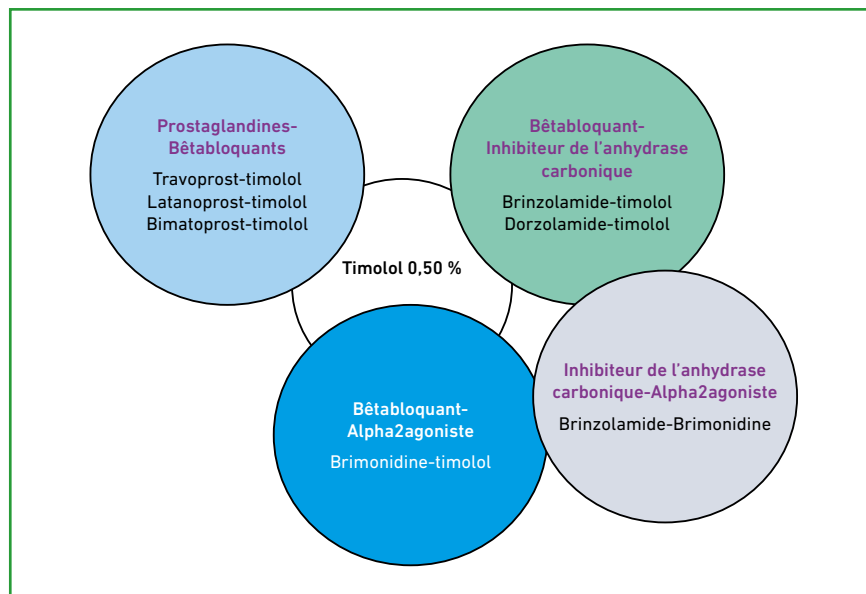


Fig. 2 : Associations fixes disponibles en France en 2025.

réduire la production de larmes, etc.). Les études n'ont pas montré de différence d'efficacité entre les formulations conservées et non conservées des combinaisons fixes [13].

Des nouvelles classes thérapeutiques bientôt disponibles ?

Plusieurs nouvelles classes thérapeutiques sont en cours de développement

clinique. Certaines agissent en remodelant le trabéculum et en le rendant plus perméable à l'humeur aqueuse. Ce mécanisme d'action nouveau les destinerait particulièrement à être combinées aux classes existantes. Les donneurs d'oxyde nitrique et inhibiteurs des Rho-kinases ont été évalués dans des essais cliniques de phase 3, et sont commercialisés aux États-Unis et/ou au Japon.

La classe des donneurs de monoxyde d'azote (NO) semble particulièrement

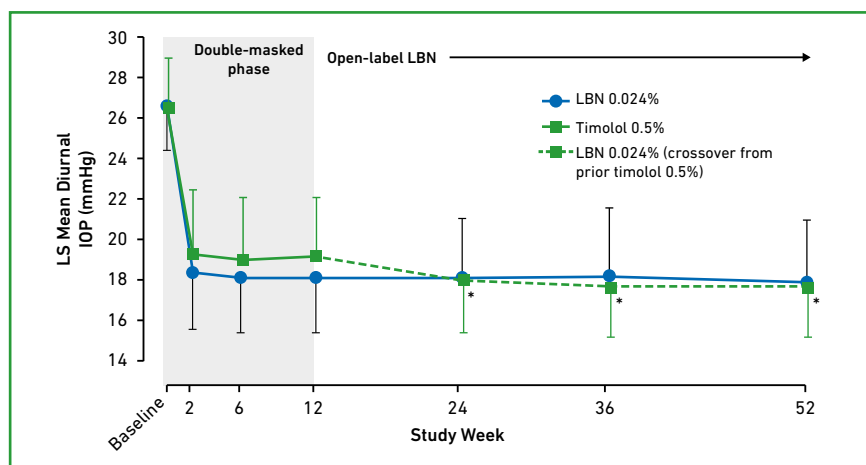


Fig. 3 : Analyse combinée des études APOLLO et LUNAR (efficacité d'un analogue de prostaglandine donneur de NO – latanoprost bunod – comparé au timolol 0,5 % deux fois par jour) (d'après Weinreb RN et al. 2018) [12].

intéressante, ayant montré dans les études une aptitude à réduire la PIO supérieure à celle du latanoprost (analogues de prostaglandine) avec une tolérance comparable. Une analyse combinée de deux études de phase 3, incluant 840 sujets randomisés pour recevoir du timolol 0,5 % deux fois par jour ou un analogue de prostaglandine donneur de NO (latanoprost bunod) a révélé une réduction de la PIO diurne moyenne à 3 mois d'environ 32 % avec le latanoprost bunod et de 28 % sous timolol (différence significative) (**fig. 3**) [12]. Le profil de tolérance était comparable, avec une faible différence de risque d'hyperhémie conjonctivale modérée ou sévère (à 3 mois 7,5 % sous latanoprost bunod et 2,7 % sous timolol).

Les inhibiteurs des Rho-kinases ont été évalués dans des essais de phase 3. Une analyse combinée de deux études de phase 3 rapporte les résultats chez 1 167 sujets hypertones ou glaucomateux, randomisés pour recevoir du timolol 0,5 % deux fois par jour, ou un inhibiteur des Rho-kinases (netasurdil) une ou deux fois par jour [13]. La baisse pressionnelle diurne moyenne à 3 mois était de respectivement –20,4 %, –18,5 % et –20,8 %. La tolérance de cette nouvelle classe thérapeutique était cependant assez médiocre, avec un taux d'hyperhémie conjonctivale élevé (50 %-53 % des sujets sous netasurdil une fois par jour, 59 % sous netasurdil deux fois par jour, et 8 %-11 % sous timolol).

Enfin, d'autres études ont montré l'intérêt d'une combinaison fixe netasurdil-latanoprost, avec en particulier des réductions très importantes de la PIO chez une part significative des patients traités. Ainsi l'étude MERCURY rapportait une réduction de la PIO > 40 % chez 30,9 % d'un groupe de patients traités par cette nouvelle combinaison fixe

(versus seulement 5,9 % des patients traités par latanoprost seul).

BIBLIOGRAPHIE

1. American Academy of Ophthalmology Glaucoma Panel (2010): Preferred practice pattern guidelines. Primary open-angle glaucoma. San Francisco, CA: *American Academy of Ophthalmology*. Available at: www.aao.org/ppp.
2. Terminology and Guidelines for Glaucoma (European Guidelines), 4th edn. Savona: DOGMA, 2014 http://www.eugs.org/eng/EGS_guidelines.asp.
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;120:701-713.
4. MIGLIOR S, ZEYEN T, PFEIFFER N *et al.* European Glaucoma Prevention Study (EGPS) Group. Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology*, 2005;112:366-375.
5. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol*, 1998;126:487-497.
6. The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol*, 2000;130:429-440.
7. CHAUHAN BC, MIKELBERG FS, BALASZI AG *et al.* Canadian Glaucoma Study Group. Canadian Glaucoma Study: 2. risk factors for the progression of open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 2008;126:1030-1036. doi: 10.1001/archophth.126.8.1030. Erratum in: *Arch Ophthalmol*, 2008;126:1364.
8. CHAUHAN BC, MIKELBERG FS, ARTES PH *et al.* Canadian Glaucoma Study Group. Canadian Glaucoma Study: 3. Impact of risk factors and intraocular pressure reduction on the rates of visual field change. *Arch Ophthalmol*, 2010;128:1249-1255.
9. APTEL F, BRON AM, LACHKAR Y *et al.* Change in Visual Field Progression Following Treatment Escalation in Primary Open-angle Glaucoma. *J Glaucoma*, 2017;26:875-880.
10. 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;22:5-18.
11. APTEL F, CHIQUET C, ROMANET JP. Intraocular pressure-lowering combination therapies with prostaglandin analogues. *Drugs*, 2012;72:1355-1371.
12. BAUDOUIN C, LABBÉ A, LIANG H *et al.* Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res*, 2010;29:312-334.
13. APTEL F, PFEIFFER N, SCHMICKLER S *et al.* T2347 Study Group. Noninferiority of Preservative-free Versus BAK-preserved Latanoprost-timolol Fixed Combination Eye Drops in Patients With Open-angle Glaucoma or Ocular Hypertension. *J Glaucoma*, 2019;28:498-506.
14. WEINREB RN, LIEBMANN JM, MARTIN KR *et al.* Latanoprostene Bunod 0.024% in Subjects With Open-angle Glaucoma or Ocular Hypertension: Pooled Phase 3 Study Findings. *J Glaucoma*, 2018;27:7-15.
15. SERLE JB, KATZ LJ, MCLAURIN E *et al.* ROCKET-1 and ROCKET-2 Study Groups. Two Phase 3 Clinical Trials Comparing the Safety and Efficacy of Netarsudil to Timolol in Patients With Elevated Intraocular Pressure: Rho Kinase Elevated IOP Treatment Trial 1 and 2 (ROCKET-1 and ROCKET-2). *Am J Ophthalmol*, 2018;186:116-127.
16. ASRANI S, BACHARACH J, HOLLAND E *et al.* Heah T. Fixed-Dose Combination of Netarsudil and Latanoprost in Ocular Hypertension and Open-Angle Glaucoma: Pooled Efficacy/Safety Analysis of Phase 3 MERCURY-1 and -2. *Adv Ther*, 2020;37:1620-1631.

L'auteur déclare les liens d'intérêts suivants: consultant pour les entreprises Abbvie, Baush-Lomb, Densmore, Horus, Novartis, Santen et Théa.