TABLE RONDE
Glaucome

Les associations médicamenteuses dans le glaucome

50 % des patients nécessitent une bithérapie dans les 2 ans qui suivent l'instauration d'un traitement [1], et plus de 92 % d'une population de patients atteints de glaucomes exfoliatifs ne répond pas suffisamment à un traitement par bêtabloquants en monothérapie 3 ans après instauration du traitement [2]. En Europe, environ 30 à 40 % des patients glaucomateux reçoivent plus d'une classe thérapeutique [3].

Cette question des associations médicamenteuses a été débattue au cours d'une Table Ronde présidée par le Pr Jean-Paul Renard, avec la participation des Drs Bangil, Bastelica, Blumen-Ohana, Colin, Conan, Cousin, Defreyn, Dehe, Deriot, Gozlan, Gracies, Gruber, Poli, Protat, Ropars, Rozot, Salle, Savy, Stelian, Szwarcberg, Toumi, Vincent et le soutien des Laboratoires Théa

Renforcement de traitement les facteurs à prendre en compte

1. Les fluctuations de la PIO : facteur de risque ou épiphénomène ?

Toute mesure de la PIO représente une donnée instantanée de la valeur de la PIO et ne donne pas de renseignement sur son comportement dans le temps ainsi que sur ses fluctuations.

Chez le sujet sain, les fluctuations circadiennes de la PIO sont de l'ordre de 2 à 6 mmHg, avec un pic nocturne notamment au moment de l'endormissement [4, 5]. Chez le sujet glaucomateux, ces fluctuations sont supérieures à 5 mmHg, pouvant atteindre plus de 15 mmHg. Elles sont généralement d'autant plus larges que la PIO est élevée [6-8]. Le pic de PIO est observé non plus le soir, mais le matin [9].

Le rôle précis des fluctuations de la PIO dans la progression de la neuropathie optique glaucomateuse doit encore être clarifié. Les fluctuations de la PIO représentent un facteur de risque non significatif dans les études EMGT, EGPS, HTO-DIGS regroupant des patients présentant une hypertonie oculaire ou un glaucome débutant, associé à une PIO moyenne élevée et, en général, un faible nombre de traitements.

Les fluctuations à long terme de la PIO représentent un facteur de risque significatif dans les études AGIS, CIGTS, études après chirurgie combinée, ou *Glaucoma Case Study Group* regroupant des glaucomes à un stade modéré ou avancé, avec des PIO traitées à un niveau de PIO moyenne basse et souvent de nombreux traitements médico-chirurgicaux.

Tous les glaucomes primitifs à angle ouvert ne sont pas identiques et l'effet des fluctuations de la pression intra-oculaire est variable. Il dépend des caractéristiques du patient, de la PIO initiale, du stade de la neuropathie, du type de glaucome…

Les trois paramètres les plus importants des fluctuations de la PIO corrélés avec une progression du champ visuel sont représentés par le pic de la PIO, l'amplitude de variation de la PIO (c'est à dire la différence entre le pic et le creux de la PIO), et la déviation standard, c'est-à-dire la variation de la PIO au cours des différentes mesures effectuées tout au long du suivi à long terme. Cette dernière variable a l'avantage de prendre en compte le nombre de mesures de PIO (***fig. 1***).

En pratique, il n'est pas actuellement possible d'enregistrer, de façon simple et totalement fiable, la PIO en continu, comme cela se pratique pour la pression artérielle, mais on peut réaliser des mesures répétées sur une journée en ambulatoire, ou sur 24 h en hospitalisation. En ambulatoire, une telle pratique est très contraignante et nécessite une grande motivation du patient, qui doit rester à proximité du cabinet toute une journée, elle ne peut donc être envisagée de façon systématique. En outre, les courbes diurnes de PIO à court terme ont une faible reproductivité [10].

Table ronde
Glaucome

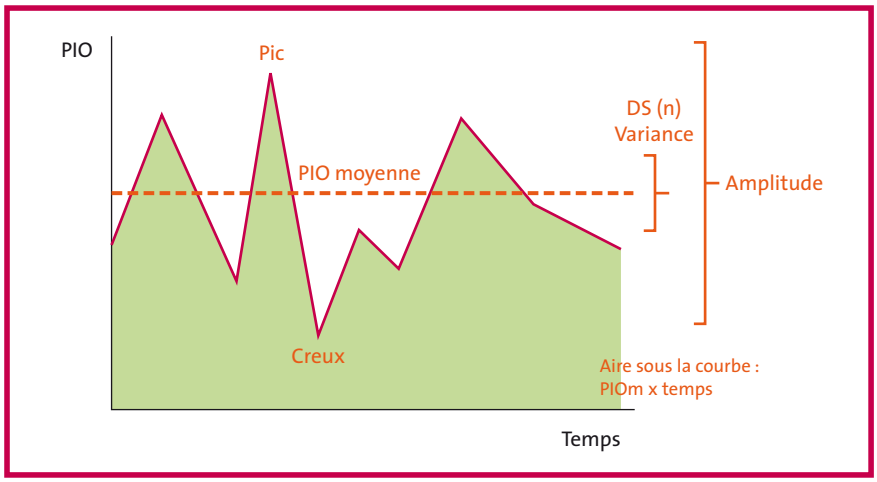

Fig. 1 : Fluctuations de la PIO. L'aire sous la courbe de PIO reflète la pression moyenne à laquelle est soumise la tête du nerf optique.

Ainsi, pour la majorité des ophtalmologistes présents, la courbe de PIO représente une exploration réservée aux patients présentant une évolution péjorative sur le plan fonctionnel et/ou structurel malgré une PIO apparemment satisfaisante, ou encore lors de certains bilans initiaux chez les patients à PIO relativement basse et pour lesquels il n'est pas certain qu'un traitement soit nécessaire. Elle permet de dépister une mauvaise observance et de motiver le patient en lui montrant que sa PIO n'est pas si bien contrôlée.

En revanche, dans les glaucomes récemment diagnostiqués, proposer des horaires différents à chaque consultation permet, de façon peu contraignante, d'estimer le contrôle de la PIO sur l'ensemble de la journée.

2. Autres facteurs

Les autres facteurs à prendre en compte lorsqu'on envisage de passer d'une monothérapie à une association thérapeutique sont :
– la pachymétrie ;
– l'observance présumée : les patients moins observants requérant souvent des traitements plus simples ;
– le niveau de PIO ;
– le bilan structurel et fonctionnel ;
– l'état de la surface oculaire
– l'efficacité de l'association envisagée.

L'état de la surface oculaire est fondamental, dans la mesure où les problèmes de tolérance engendrent des difficultés d'observance. Chez un patient présentant une surface oculaire altérée sous monothérapie par bêtabloquants sans conservateur, il est préférable d'associer une autre classe thérapeutique sans conservateur. En outre, le respect de la chronobiologie en conservant le bêtabloquant le matin permet souvent de gagner un peu d'efficacité par rapport à l'association fixe.

Associations médicamenteuses : critères de choix

L'association thérapeutique est généralement composée de la monothérapie de départ, avec une autre molécule d'une classe thérapeutique différente. Chez les patients sous bêtabloquant, le passage aux prostaglandines n'est pas systématique : il existe d'autres associations fixes, d'équivalence proches en termes de baisse de PIO, mais avec moins d'effets indésirables locaux. **L'association fixe, recommandée par les sociétés savantes, présente l'avantage d'une posologie allégée, mais l'inconvénient est de toujours contenir un timolol à une concentration unique à 0,5 %. En outre, la majorité des associations fixes contient un conservateur.**

Les critères de choix concernant une association fixe sont :
– **l'efficacité** ;
– **la tolérance locale** : les formes suspension sont parfois mieux tolérées que les solutions ; peu d'associations fixes sont disponibles sans conservateur ;
– **le terrain** : en cas d'antécédent de pathologie inflammatoire oculaire, on évitera les prostaglandines (PGs). En présence de facteurs vasculaires, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC) sont particulièrement indiqués. **Concernant les problèmes de surface oculaire, il n'existe, à l'heure actuelle, qu'une seule association fixe sans conservateur (IAC+bêtabloquant).** Enfin, chez les patients jeunes, en cas de traitement unilatéral, on essaiera d'éviter les PGs, particulièrement sur les iris bicolores ;
– **la monothérapie initiale** : il est en effet préférable de bousculer le moins possible les habitudes du patient pour préserver autant que possible l'observance.

La plupart des ophtalmologistes présents utilisent des trithérapies : les associations fixes peuvent être complétées par une monothérapie et, dans de rares cas, par une autre association fixe. L'association IAC+bêtabloquant est souvent mieux acceptée le matin, et l'association PGs+bêtabloquant mieux tolérée le soir. L'administration d'une association fixe PGs+bêtabloquant peut être optimisée par l'adjonction d'une goutte de bêtabloquant non conservé le matin. L'incrémentation du traitement peut ensuite passer par une association fixe IAC+bêtabloquant matin et soir, ou, dans certains glaucomes réfractaires, par l'utilisation de deux associations fixes, IAC+bêtabloquant le matin et PG + bêta-

bloquant le soir. L'efficacité additive relevée avec 2 molécules ayant le même mécanisme d'action n'est pas retrouvée avec l'association d'une troisième.

Les alpha-2-adrénergiques sont en général utilisés plus tardivement, en cas de baisse supplémentaire nécessaire de la PIO, en cas de contre-indication à d'autres classes ou chez certains patients qui ne tolèrent que cette classe.

La quadrithérapie est, de l'avis général, peu utilisée : son apport est marginal par rapport à une trithérapie. Une quadrithérapie peut exceptionnellement être prescrite chez des patients refusant la chirurgie filtrante ou ponctuellement en préopératoire. Dans ce dernier cas, la réduction des traitements locaux, notamment conservés, est préférable et bien compensée par l'adjonction d'acétazolamide par voie orale, généralement sur une courte durée. Certains glaucomes très évolués tolèrent toutefois un tel traitement durant des années, à condition de surveiller attentivement la kaliémie, de supplémenter si nécessaire en potassium, et d'ajuster éventuellement les traitements antihypertenseurs.

Et les génériques ?

Les génériques obtiennent leur AMM sur la base de la démonstration de leur "bioéquivalence". Dans le cas des traitements hypotonisants, la bioéquivalence est recherchée uniquement chez l'animal et acceptée à partir de 80 % par comparaison au produit princeps. Le prix du générique est initialement de 60 % inférieur au prix du princeps, qui subit une baisse de prix de 20 % à la sortie des génériques, puis les prix sont encore réduits après 18 mois de commercialisation, de 7 % pour le générique et de 12,5 % pour le princeps. Le pharmacien dispose d'un droit de substitution que le patient peut refuser, mais à condition de faire l'avance des frais [11].

En France, parmi les traitements du glaucome sont actuellement disponibles sous forme de génériques les bêtabloquants, la brimonidine, les IAC et le latanoprost. Jusqu'à présent, il n'existe pas de forme générique de traitement anti-glaucomateux sans conservateur.

La composition des génériques en excipient peut varier de façon importante par comparaison au produit original [12], avec de possibles conséquences en termes de pénétration et surtout de tolérance. Il semble donc pertinent de réévaluer, en pratique clinique courante, l'efficacité pressionnelle lors de la substitution d'un médicament original par une formulation générique, ce qui nécessite de demander au patient de venir avec son traitement lors de chaque consultation, afin de vérifier l'efficacité de la prescription éventuellement substituée.

En cas d'intolérance à un générique, il semble également important de ne pas éliminer d'emblée la classe, mais d'essayer un autre produit afin de vérifier s'il s'agit d'une intolérance (en particulier allergie) au principe actif ou à un excipient. Enfin, le suivi des effets indésirables liés aux génériques est essentiel. Les effets indésirables peuvent être déclarés sur le site de la Société Française du Glaucome.

Bibliographie

1. Kobelt-Nguyen G *et al.* 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 : 95-104.
2. Blika S, Saunte E. Timolol maleate in the treatment of glaucoma simplex and glaucoma capsulare. A three-year follow up study. *Acta Ophthalmol (Copenh),* 1982 ; 60 : 967-976.
3. A + A Glaucoma Monitor Research, 2008.
4. Romanet JP, Maurent-Palombi K, Noel C *et al.* Variations nycthémérales de la pression intraoculaire. *J Fr Ophtalmol,* 2004 ; HS2 : 2S19-26.
5. Liu JHK *et al.* Variations of 24-hour intraocular pressure in healthy individuals. Right eye versus left eye. *Ophthalmology*, 2005 ; 112 : 1672-1675.
6. Béchetoille A. Hypertonie oculaire. *In :* "Les glaucomes", Béchetoille A., Editions Japperenard, Angers, 2006, pp. 172-191
7. Sit AJ *et al.* Asymmetry of right versus left intraocular pressures over 24 hours in glaucoma patients. *Ophthalmology*, 2006 ; 113 : 425-430.
8. Realini T *et al.* Frequency of asymmetric intraocular pressure fluctuations among patients with or without glaucoma. *Ophthalmology*, 2002 ; 109 : 1367-1369.
9. Tajunisah I, Reddy SC, Fathiilah J. Diurnal variation of intraocular pressure in suspected glaucoma patients and their outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol,* 2007 ; 245 : 1851-1857.
10. Realini T, Weinreb RN, Wisniewski S. Short term repeatibility of diurnal intraocular pressure patterns in glaucomatous individuals. *Ophthalmology*, 2011 ; 118 : 47-51.
11. LEEM.
12. Kahook MY *et al.* A comparison of active ingredients and preservatives between brand name and generic topical glaucoma medications using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Curr Eye Res,* 2012 ; 37 : 101-108.

Compte-rendu rédigé par le Dr Elisabeth Millara