

TABLE RONDE Glaucome

Toutes les questions que vous vous êtes toujours posées sur les prostaglandines

Toutes ces questions que vous vous êtes toujours posées sur les prostaglandines ont été débattues lors de la table ronde "Consultants du Glaucome", organisée par le laboratoire Théa, conférence donnée par le Dr Yves Lachkar et à laquelle participaient les Docteurs Ballonzoli, Bluwol, Conan, Defreyn, Gruber, Laplace, Letessier, Thomas et Vincent.

Connaître la pharmacologie des prostaglandines pour comprendre leurs effets indésirables et contre-indications

Les prostaglandines (PG) naturelles forment, avec les prostacyclines et le thromboxane, la famille des prostanoïdes. Elles résultent d'une transformation de l'acide arachidonique par la cyclo-oxygénase (COX). Les différentes COX existent à l'état constitutif dans les tissus et peuvent être induites dans certaines situations (inflammation). Elles sont inhibées par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Les réponses biologiques aux PG sont extrêmement complexes et variables. Elles dépendent du sous-type de PG (PGD_2 , PGF_2 , PGG_2 , PGH_2 , PGI_2), du sous-type de récepteurs aux PG (DP, EP, FP, IP, TP...) et des organes cibles. Les PG peuvent notamment avoir une action sur certains muscles lisses : elles sont depuis longtemps utilisées pour leur action sur l'utérus (propriétés ocytociques).

Le latanoprost est le premier analogue des prostaglandines utilisé en ophtalmologie. Il s'agit d'un dérivé de la $PGF_2\alpha$, agoniste spécifique des récepteurs FP. Contrairement aux PG naturelles, il a la

particularité d'avoir un effet minime sur les autres récepteurs.

Les analogues des PG sont utilisés pour leur action sur la voie uvéo-sclérale (US), qui offre par rapport à la voie trabéculaire l'avantage d'être indépendante de la pression intraoculaire (PIO). Ils potentialisent cette voie par remodelage du corps ciliaire et remaniements de la matrice extracellulaire trabéculaire, notamment par activation des métalloprotéinases [1]. Leurs mécanismes d'action semblent indépendants d'un effet sur le muscle ciliaire.

Malgré leur spécificité, les effets pharmacologiques des PG imposent au prescripteur certaines précautions.

Prostaglandines et asthme

L'action bronchoconstrictrice des PG a suscité de nombreuses inquiétudes concernant l'utilisation de leurs analogues chez les patients asthmatiques. Dans une première étude comparant 12 patients atteints d'asthme modéré stable et 12 patients contrôles non asthmatiques, Hedner *et al.* ne retrouvaient aucune différence sur les paramètres ventilatoires des deux groupes avant et après une semaine de traitement

par collyres à base de latanoprost (à des concentrations de latanoprost de 35 µg/mL/j, 115 µg/mL/j et 350 µg/mL/j) [2]. Dans une seconde étude randomisée, les mêmes auteurs comparaient les effets fonctionnels respiratoires d'un collyre placebo *versus* un collyre à base de latanoprost chez des patients asthmatiques modérés stables et ne montraient aucune différence entre les groupes [3]. Malgré ces études rassurantes, il convient, comme le recommande l'AMM des collyres à base de latanoprost, d'être prudent chez les asthmatiques sévères. En effet, certains patients rapportent une aggravation de leurs symptômes sous collyre aux PG. L'occlusion des points lacrymaux par pression sur les canthus médiaux lors de l'instillation du collyre est conseillée.

L'arrêt du traitement peut parfois être nécessaire.

Prostaglandines et grossesse

Historiquement, les PG furent d'abord utilisées pour leurs propriétés ocytociques par effet contractile sur le muscle lisse utérin. C'est, entre autres, pour cette raison qu'aucune étude n'a été menée sur les collyres aux analogues des PG chez la femme enceinte.

Malgré tout, de nombreuses patientes ont poursuivi leur traitement – au moins pendant quelques mois, par ignorance de leur grossesse ou des recommandations – sans qu’aucun effet secondaire grave n’ait été rapporté dans la littérature [4]. Par ailleurs, les études expérimentales n’ont pas mis en évidence d’effet tératogène de ces molécules. Par précaution, et en l’absence de données solides, l’utilisation des collyres à base de PG est contre-indiquée pendant la grossesse.

Prostaglandines et inflammation

Si les PG sont des médiateurs physiologiques de l’inflammation, le caractère pro-inflammatoire des collyres aux analogues des PG n’est pas du tout évident. Après des petites séries de cas d’uvéites antérieures apparues chez des patients traités par latanoprost [5, 6], plusieurs auteurs ont étudié à plus grande échelle les relations entre inflammation intra-oculaire et collyres aux analogues des PG. À l’aide de mesures au laser *flare-cell meter* chez des patients traités par latanoprost, travoprost et bimatoprost, Arcieri *et al.* ne retrouvaient pas d’effet significatif de ces molécules sur la barrière hémato-aqueuse [7]. Plus tard, sur une cohorte de près de 6 000 patients traités par latanoprost suivis pendant 5 ans, Goldberg *et al.* retrouvaient une incidence d’uvéite de 2,49 %, comparable à celle observée dans la population générale [8]. Au total, les antécédents d’uvéite ne constituent qu’une précaution d’emploi relative à l’utilisation de ces traitements. Une certaine prudence reste cependant nécessaire en cas d’épisode inflammatoire actif [9].

Prostaglandines, œdème maculaire et chirurgie de la cataracte

Plusieurs études ont rattaché la survenue d’œdème maculaire cystoïde (OMC)

à l’utilisation de collyres aux analogues de PG [6, 10, 11]. Pourtant, après instillation, le latanoprost devient rapidement indétectable au pôle postérieur et dans la circulation systémique [12], et ne provoque pas de rupture de la barrière hémato-aqueuse [7].

Concernant l’attitude à adopter avec les analogues des PG après chirurgie de la cataracte, il n’existe aucun consensus. Dans une étude prospective randomisée, Miyake *et al.* retrouvaient une incidence significativement plus élevée d’OMC angiographique après phacémulsification chez des patients traités par latanoprost. Cet effet était annulé par la prescription concomitante de collyres AINS [13]. Les mêmes auteurs évoquaient également le rôle du chlorure de benzalkonium (BAK) puisqu’ils retrouvaient, dans une autre étude, un taux d’OMC significativement plus élevé dans un groupe de patients traités par timolol conservé avec du BAK que dans un groupe traité par timolol sans conservateur [14].

En pratique, certains chirurgiens remplacent les PG en postopératoire tandis que d’autres ne modifient pas le traitement de leurs patients. De manière pragmatique, on ajoutera systématiquement un collyre AINS si les PG sont poursuivies, et on évitera cette classe en cas de rupture capsulaire ou de tout autre situation potentialisant l’accès des PG au pôle postérieur (ICA, aphakie...). **Il est à noter que les collyres AINS n’antagonisent en aucun cas l’effet hypotonisant des collyres aux analogues des PG.**

Prostaglandines et herpès

Sur les modèles animaux, les collyres aux analogues des PG augmentent la fréquence et la gravité des kératites herpétiques [15]. En outre, plusieurs cas de kérato-uvéites ont été rapportés après instauration d’un traitement par PG, cédant à leur arrêt et récidivant

après réintroduction [16]. Pourtant, sur une cohorte de près de 94 000 patients glaucomateux traités par 21 collyres hypotensifs différents, l’incidence des manifestations oculaires d’herpès était la même que dans la population générale [17]. Dans l’expérience de l’Institut du Glaucome, le déclenchement d’un herpès oculaire après mise en route d’un traitement est exceptionnel. De manière pragmatique, les différents analogues des PG doivent être utilisés avec précaution chez les patients ayant des antécédents herpétiques oculaires, et arrêtés en cas de poussée.

Prostaglandines et vaisseaux

Les effets vaso-actifs des PG sont extrêmement complexes et dépendent entre autres du type de récepteur impliqué, de la dose de PG et du tissu cible. Ainsi, les analogues des $\text{PGF}_2\alpha$ peuvent aussi bien avoir un effet vasoconstricteur qu’un effet vasodilatateur. Leur effet sur la perfusion oculaire est par conséquent très difficile à appréhender et quantifier [18]. En revanche, l’hyperhémie conjonctivale, secondaire à l’utilisation des collyres aux analogues des PG, semble liée à des mécanismes impliquant l’oxyde nitrique et le trijumeau plutôt qu’une vasodilatation directement médiée par les PG [19].

Conclusion

Les analogues des PG sont le traitement de première ligne le plus prescrit en France dans le glaucome. Si leur tolérance systémique est globalement excellente, le volume de prescription de cette classe peut mettre le prescripteur face à des situations cliniques particulières dans lesquelles, comme nous l’avons vu, certaines précautions sont nécessaires.

Compte rendu rédigé
par le Dr Antoine ROUSSEAU,
Ophtalmologiste au CHU Kremlin-Bicêtre.

TABLE RONDE Glaucome

Bibliographie

1. DIGIUNI M, FOGAGNOLO P, ROSSETTI L. A review of the use of latanoprost for glaucoma since its launch. *Expert Opin Pharmacother*, 2012;13:723-745
2. HEDNER J, SVEDMYR N, LUNDE H, MANDAH A. The lack of respiratory effects of the ocular hypotensive drug latanoprost in patients with moderate-steroid treated asthma. *Surv Ophthalmol*, 1997; 41 Suppl 2:S111-5.
3. HEDNER J, EVERTS B, MÖLLER CS. Latanoprost and respiratory function in asthmatic patients: randomized, double-masked, placebo-controlled crossover evaluation. *Arch Ophthalmol*, 1999;117:1305-1309.
4. DE SANTIS M, LUCCHESI A, CARDUCCI B *et al.* Latanoprost exposure in pregnancy. *Am J Ophthalmol*, 2004;138:305-306.
5. FECHTNER RD, KHOURI AS *et al.* Anterior uveitis associated with latanoprost. *Am J Ophthalmol*, 1998;126:37-41.
6. WARWAR RE, BULLOCK JD, BALLAL D. Cystoid macular edema and anterior uveitis associated with latanoprost use. Experience and incidence in a retrospective review of 94 patients. *Ophthalmology*, 1998;105: 263-268.
7. ARCIERI ES, PIERRE FILHO PT *et al.* The effects of prostaglandin analogues on the blood aqueous barrier and corneal thickness of phakic patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Eye*, 2008;22:179-183
8. GOLDBERG I, LI XY *et al.* A 5-year, randomized, open-label safety study of latanoprost and usual care in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol*, 2008;18:408-416.
9. LACHKAR Y, BRASNU E, ORIGNAC I. Glaucome, Hypertonie oculaire et uvéites. In: Les Uvéites. Ed. Brézin AP. Masson, Paris, 695-711.
10. HEIER JS, STEINERT RF *et al.* Cystoid macular edema associated with latanoprost use. *Arch Ophthalmol*, 1998;116:680-682.
11. AYYALA RS, CRUZ DA *et al.* Cystoid macular edema associated with latanoprost in aphakic and pseudophakic eyes. *Am J Ophthalmol*, 1998;126:602-604
12. SJÖQUIST B, JOHANSSON A, STJERNESCHANTZ J. Pharmacokinetics of latanoprost in the cynomolgus monkey. 3rd communication: tissue distribution after topical administration on the eye studied by whole body autoradiography. Glaucoma Research Laboratories. *Arzneimittelforschung*, 1999;49:240-249.
13. MIYAKE K, OTA I *et al.* Enhanced disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema by topical timolol and its preservative in early postoperative pseudophakia. *Arch Ophthalmol*, 1999;119:387-394.
14. MIYAKE K, IBARAKI N. Prostaglandins and cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol*, 2002; 47 Suppl 1:S203-18.
15. KAUFMAN HE, VARNELL ED *et al.* Effects of topical unoprostone and latanoprost on acute and recurrent herpetic keratitis in the rabbit. *Am J Ophthalmol*, 2001; 131:643-646.
16. WAND MC, GILBERT M *et al.* Latanoprost and herpes simplex keratitis. *Am J Ophthalmol*, 1999;127:602-604.
17. BEAN G, REARDON G, ZIMMERMAN TJ. Association between ocular herpes simplex virus and topical ocular hypotensive therapy. *J Glaucoma*, 2004;13:361-364.
18. ASTIN *et al.* Effects of prostaglandin E2, F2a and latanoprost acid on isolated ocular blood vessels in vitro. *J Ocular Pharmacol Ther*, 1998;14:119-128.
19. ASTIN *et al.* Mediation of prostaglandin F2 alpha induced ocular surface hyperemia by sensory nerve in rabbits. *Curr eye Res*, 1997;16:886-890.