

REVUES GÉNÉRALES

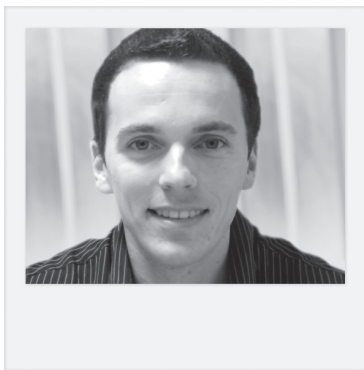
Glaucome

Glaucome : que faire quand une monothérapie ne suffit pas ?

RÉSUMÉ : Une réduction supplémentaire de la pression intraoculaire (PIO) est actuellement la seule stratégie thérapeutique prouvée pour préserver la fonction visuelle des sujets présentant un glaucome évoluant trop rapidement sous monothérapie.

En raison de leurs avantages, l'utilisation d'associations fixes doit être privilégiée par rapport à la prescription séparée des principes actifs qui les composent : schéma thérapeutique plus simple favorisant l'observance au traitement, pas d'effet *washout* de la première goutte par une deuxième instillée juste après, réduction de l'exposition aux conservateurs, etc.

Des nouvelles associations fixes – notamment sans bêtabloquants, qui peuvent être utilisées chez les nombreux patients présentant des contre-indications ou effets secondaires aux bêtabloquants, et qui ne sont pas conservées par du chlorure de benzalkonium (BAK) limitant ainsi les risques d'atteintes de la surface oculaire – élargissent les indications de ces traitements.



→ F. APTÉL

Clinique Ophtalmologique, CHU, GRENOBLE.

Les recommandations actuelles des différentes sociétés savantes européennes ou 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. De nombreuses études ont néanmoins montré qu'un grand nombre de patients ne demeurent pas contrôlés après quelques années d'évolution par un seul traitement. Dans l'étude *Ocular Hypertension Treatment Study* (OHTS), environ 40 % des patients nécessitaient au moins deux collyres pour suivre l'objectif d'une baisse – pourtant modeste – de 20 % de la PIO initiale [3].

Lorsqu'un deuxième traitement est nécessaire, l'utilisation d'une association fixe – formulation associant plusieurs principes actifs dans un même flacon – est très souvent privilégiée et recommandée. Les avantages des asso-

ciations fixes par rapport à la prescription séparée des principes actifs qui les composent sont en effet nombreux : simplification du schéma thérapeutique et amélioration de l'observance des patients au traitement prescrit, absence de risque de *washout* du premier collyre par un deuxième instillé juste après, et enfin diminution de la quantité de conservateur administrée et donc de la toxicité potentielle pour la surface oculaire.

Des nouvelles associations fixes proposées récemment élargissent encore les possibilités offertes lorsqu'une monothérapie n'est pas suffisante pour contrôler l'évolution d'un glaucome. Il en est ainsi des associations fixes sans bêtabloquants qui peuvent être utilisées chez les nombreux patients présentant des contre-indications ou effets secondaires aux bêtabloquants, et des associations fixes qui ne sont

REVUES GÉNÉRALES

Glaucome

pas conservées par du BAK, limitant ainsi les risques d'atteintes de la surface oculaire.

Doit-on abaisser encore plus la PIO?

De nombreuses études ont montré que l'initiation d'un traitement réduisant la PIO permettait de réduire le risque de développement d'un glaucome chez un sujet hypertone, ou le risque et la vitesse d'aggravation d'un glaucome chez un sujet glaucomateux [3-6]. Ces résultats ont été retrouvés quels que soient la modalité thérapeutique, le type et le stade de glaucome et l'origine ethnique des patients glaucomateux.

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

Ainsi, l'étude *Canadian Glaucoma Study* (CGS) 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 [*Mean deviation*]) [7, 8]. De façon similaire, une étude française ayant réalisé le suivi de presque 200 patients glaucomateux pendant une durée d'au moins 5 ans a montré 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]. 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 %).

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 son ophtalmologiste, donnant parfois l'impression d'un glaucome évolutif malgré un apparent bon contrôle pressionnel. De même, d'éventuels facteurs pouvant probablement favoriser l'aggravation d'une neuropathie glaucomateuse telle 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

1. Ajout d'un deuxième collyre ou combinaison fixe ?

Les guides thérapeutiques des différentes sociétés savantes recommandent de privilégier l'utilisation d'associa-

tions 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 par rapport à la prescription séparée des principes actifs sont en effet 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 washout. L'instillation successive de deux gouttes différentes aboutit à une dilution du premier collyre instillé par le deuxième. En cas d'instillation sans délais, 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 %. Il est nécessaire d'attendre au moins 5 minutes entre deux instillations pour ne pas avoir de risque de washout. L'utilisation d'associations fixes permet évidemment de supprimer ce risque, car les deux principes actifs sont contenus dans le même collyre.

>>> Diminution de la quantité totale de conservateur instillé à l'œil. La réduction du nombre de gouttes instillées permet de réduire la quantité totale de BAK administrée. L'effet toxique du BAK est proportionnel à la dose journalière instillée.

2. Quelle efficacité attendre d'une combinaison fixe ?

Les essais cliniques ou méta-analyses de ces essais montrent indiscutable-

ment que les associations fixes sont plus efficaces que les monothérapies qui les composent, quels que soient les principes actifs combinés. Nous avons ainsi récemment réalisé une méta-analyse par réseau, regroupant vingt 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]. Les résultats indiquent 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].

Il est à noter que 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 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.

3. Quelles sont les nouvelles combinaisons fixes disponibles ?

• Sans bêtabloquant

Jusqu'il y a peu de temps, toutes les associations fixes disponibles en Europe combinaient un bêtabloquant et une seconde molécule, prostaglandine, inhibiteur de l'anhydrase carbonique ou agoniste α_2 -adrénergique (fig. 1).

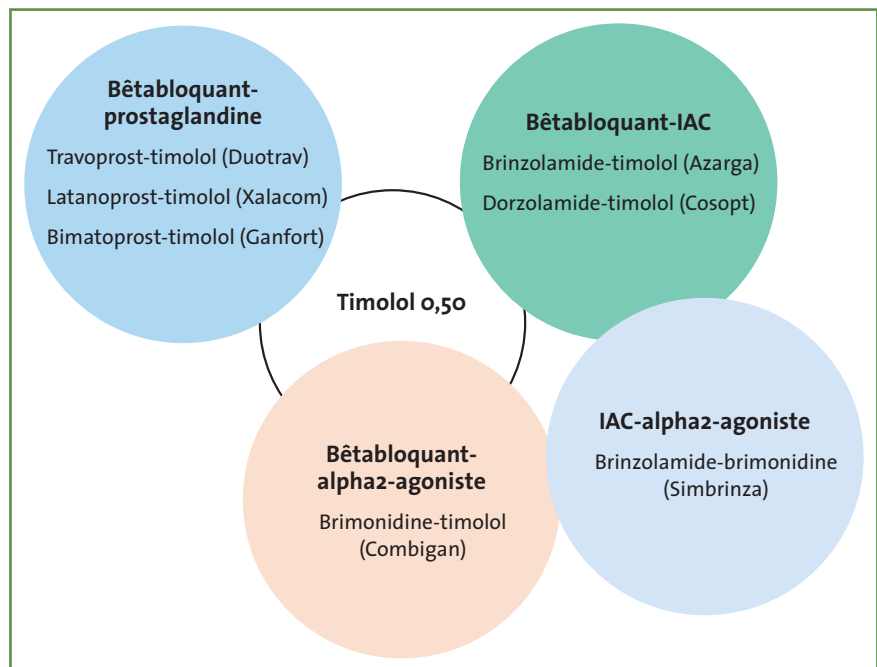


FIG. 1 : Associations fixes disponibles en Europe.

Cela pouvait constituer un frein à l'utilisation des associations fixes, les contre-indications (asthme, bronchite chronique obstructive, bloc auriculo-ventriculaire de haut degré, etc.) et effets secondaires (fatigue, essoufflement, diminution des performances sportives, impuissance, cauchemars et troubles du sommeil) de cette classe thérapeutique n'étant pas rares, notamment chez les patients glaucomateux qui sont souvent âgés.

Une association fixe sans bêtabloquant, combinant un inhibiteur de l'anhydrase carbonique (brimonidine) et un agoniste α_2 -adrénergique (brinzolamide) est maintenant disponible. Des études ont montré que cette combinaison était significativement plus efficace que les monothérapies dont elle est issue. Une étude multicentrique a ainsi comparé l'efficacité et la tolérance de l'association brinzolamide-brimonidine instillée deux fois par jour matin et soir, du brinzolamide instillé deux fois par jour et de la brimonidine instillée deux fois

par jour, chez 560 sujets glaucomateux ou hypertones [12]. Trois mois après instauration du traitement, la baisse pressionnelle chez les sujets recevant la combinaison était significativement plus importante que chez les sujets recevant les monothérapies (baisse d'environ 8 mmHg de la PIO contre une baisse voisine de 6,5 mmHg chez les sujets sous monothérapie). Sur l'ensemble de la période de suivi, la baisse de PIO variait de 26,7 % à 36 % avec l'association fixe brinzolamide-brimonidine, de 22,4 % à 27,9 % avec le brinzolamide et 20,6 % à 31,3 % avec la brimonidine.

Une étude a comparé l'efficacité et la tolérance de l'association brinzolamide-brimonidine instillée deux fois et de l'association non fixe de brinzolamide-brimonidine instillée de façon concomitante deux fois par jour, chez 890 sujets glaucomateux ou hypertones [13]. L'efficacité était importante et parfaitement comparable, avec à 3 mois une réduction de 8,5 mmHg chez les sujets traités par l'association fixe

REVUES GÉNÉRALES

Glaucome

POINTS FORTS

- ➞ Une majoration du traitement hypotonisant doit être envisagée lorsqu'un glaucome évolue trop rapidement sous monothérapie. Dans la majorité des cas, le passage d'une monothérapie à une bithérapie sera envisagé.
- ➞ L'utilisation des associations fixes doit être préférée à la prescription séparée des principes actifs qui les composent (simplification du schéma thérapeutique, suppression du risque de *washout* et diminution de la quantité de conservateur administrée).
- ➞ Les nouvelles associations fixes permettent d'étendre l'utilisation des associations aux patients présentant des contre-indications ou effets secondaires aux bêtabloquants, et aux patients présentant des atteintes de la surface oculaire liées au chlorure de benzalkonium.
- ➞ La réalisation d'une trabéculoplastie en complément à un traitement médical qui sera maintenu est une alternative tout à fait licite, permettant une baisse pressionnelle additionnelle sans augmenter le risque d'effets secondaires aux traitements.

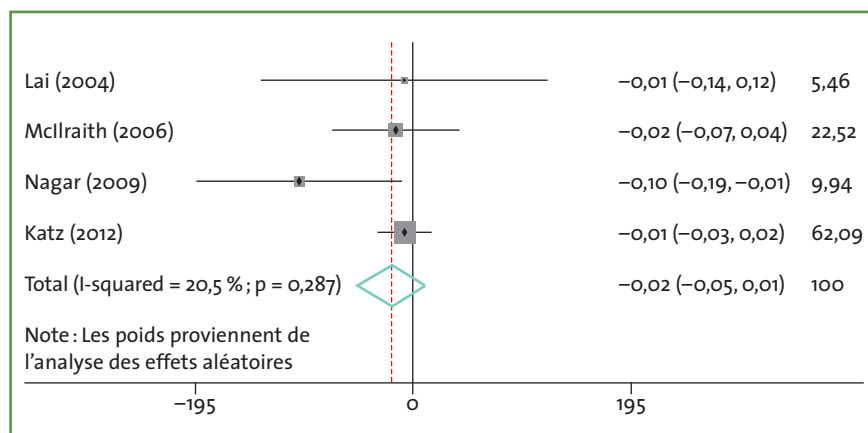


FIG. 2 : Comparaison de l'efficacité d'une monothérapie et d'une trabéculoplastie sélective (méta-analyse, différence exprimée en mmHg) [15].

et 8,3 mmHg chez les sujets traités par l'association non fixe. Le risque d'effets secondaires était comparable dans les deux groupes.

Un autre intérêt potentiel de ces nouvelles associations fixes sans bêtabloquants est de pouvoir administrer à un patient une trithérapie, voire une quadrithérapie, avec un nombre limité d'instillations quotidiennes. Ainsi, la prescription concomitante de cette association est d'une prostaglandine

qui permet une trithérapie avec seulement 3 gouttes à instiller chaque jour. La prescription concomitante de cette association et d'une association fixe prostaglandine-bêtabloquant permet une quadrithérapie avec seulement deux flacons à utiliser et 4 gouttes à instiller chaque jour. Comme mentionné ci-dessus, un schéma thérapeutique simple favorise une bonne compréhension par le patient des modalités du traitement et une meilleure observance thérapeutique.

• Sans BAK

Les effets toxiques du BAK sur les différents constituants de la surface oculaire à moyen et long terme sont bien connus et caractérisés [14]. Ces effets 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 (associations bimatoprost-timolol et dorzolamide-timolol), ou d'autres conservateurs que le BAK (association travoprost-timolol). Leur utilisation doit probablement être privilégiée chez les patients 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 réduire la production de larmes, etc.).

Réaliser une trabéculoplastie laser

Les études montrent généralement une efficacité comparable d'une trabéculoplastie – sélective ou non sélective – et d'une monothérapie [15]. De ce fait, il est peu probable que la réalisation d'une trabéculoplastie laser puis l'arrêt des collyres hypotonisants permettent une réduction pressionnelle supplémentaire. *A contrario*, la réalisation d'une trabéculoplastie laser en complément à un traitement médical qui sera poursuivi est une possibilité envisageable en cas de glaucome évolutif sous monothérapie. Les mécanismes et voies d'action de la trabéculoplastie et des différentes classes de traitements médicaux sont différents. Ainsi, les études montrent que l'utilisation concomitante de

collyres hypotonisants ne diminue pas l'effet de la trabéculoplastie laser.

Par conséquent, dans l'étude de cohorte française évoquée ci-dessous, la réalisation d'une trabéculoplastie sélective en complément à un traitement médical qui était maintenu et inchangé permettait une réduction supplémentaire d'environ 9,5 % de la PIO, et réduisait nettement le rythme de progression des déficits glaucomateux (évolution du déficit moyen de $-0,60$ dB/an avant et $-0,24$ dB/an après) [9].

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 ed. 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, SCHWEITZER C. Effect of therapeutic escalation on glaucoma visual field rate of progression. Presented at SFO 2016.
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. AUNG T, LAGANOVSKA G, HERNANDEZ PAREDES TJ *et al.* Twice-daily brinzolamide/brimonidine fixed combination versus brinzolamide or brimonidine in open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Ophthalmology*, 2014;121:2348-2355.
13. GANDOLFI SA, LIM J, SANSEAU AC *et al.* Randomized trial of brinzolamide/brimonidine versus brinzolamide plus brimonidine for open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Adv Ther*, 2014;31:1213-1227.
14. 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.
15. LI X, WANG W, ZHANG X. Meta-analysis of selective laser trabeculoplasty versus topical medication in the treatment of open-angle glaucoma. *BMC Ophthalmol*, 2015;15:107.

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