

# JIFRO – Actualités dans le glaucome



**F. APTEL**  
Clinique Ophtalmologique  
Universitaire de Grenoble  
et Université Grenoble  
Alpes, GRENOBLE.

## Le traitement médical du glaucome en 2018

Comme dans de nombreux champs de l'ophtalmologie, les connaissances et pratiques cliniques évoluent rapidement dans le domaine du glaucome. Nous vous présentons dans l'article ci-dessous ce qui n'a pas changé ces dernières années dans le domaine du traitement médical du glaucome, les nouveautés de ces dernières années dans ce domaine, et enfin les bouleversements à venir, avec très probablement l'avènement de nouvelles classes thérapeutiques et la fin du traitement uniquement par des collyres instillés quotidiennement.

### Traitement médical : ce qui n'a pas changé en 2018

Le glaucome est une maladie multifactorielle, mais le seul facteur de risque accessible à une intervention thérapeutique reste à ce jour l'élévation de la pression intraoculaire (PIO). De ce fait, le traitement actuel du glaucome, qu'elle qu'en soit la méthode, consiste toujours en un abaissement durable de la PIO. De nombreuses grandes études réalisées ces deux dernières décennies ont formellement démontré qu'abaisser la PIO réduisait le risque d'apparition d'un glaucome chez un sujet hypertone, et réduisait le risque d'aggravation et la vitesse d'aggravation d'un glaucome chez un patient glaucomateux.

Il existe une relation étroite entre la baisse pressionnelle permise par un traitement et la réduction du risque et de la vitesse de progression. Ainsi, l'étude *Early Manifest Glaucoma Trial* a montré que lors de l'ini-

tiation d'un traitement hypotonisant chez des sujets présentant un glaucome nouvellement diagnostiqué, chaque réduction de 1 mmHg de la PIO à partir de la PIO de départ (20,6 mmHg) réduisait – en analyse multivariée prenant en compte les autres facteurs de risque de progression – de 11 % le risque d'évolution d'un glaucome sur une période de 6 ans [1]. De façon similaire, la *Canadian Glaucoma Study* a montré que lors de la mise en route d'un traitement ayant pour objectif de réduire d'environ 30 % la PIO, une réduction de 19 % du risque d'évolution d'un glaucome pour chaque mm de Hg de réduction de la PIO [2].

Les recommandations actuelles des différentes Sociétés savantes européennes ou américaines plaident pour

une approche graduée et ciblée du traitement du glaucome [3, 4]. La Société européenne du glaucome présente des principes généraux qui sont détaillées ci-dessous et qui guident largement les pratiques des cliniciens dans le domaine.

Le traitement du glaucome consiste généralement à atteindre un niveau de PIO permettant de prévenir l'apparition ou l'aggravation des déficits glaucomateux. Ce niveau de PIO est parfois appelé PIO cible (*fig. 1*). Lors de l'initiation d'un traitement, il n'y a pas de méthode permettant de calculer avec précision ce niveau de PIO cible, mais sa valeur peut néanmoins être plus ou moins justement appréciée. La Société européenne du glaucome recommande ainsi de viser une PIO cible d'autant plus basse que le glaucome est

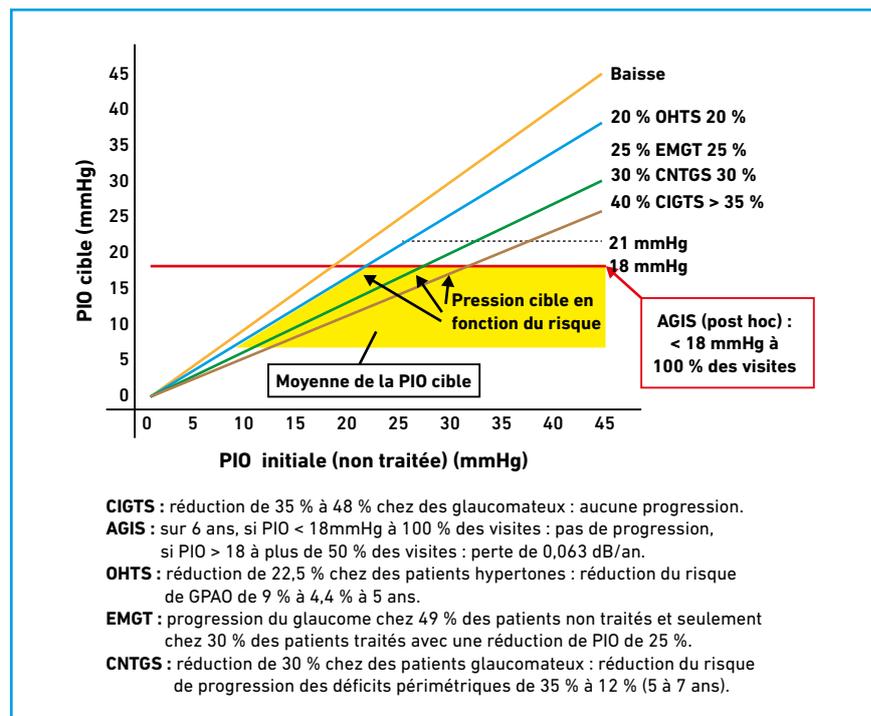


Fig. 1 : Apport des études cliniques pour l'estimation de la PIO cible [4].

évolué, que l'espérance de vie du patient est longue, que la PIO avant traitement est basse, et que le sujet présente des facteurs de risque connus de progression (myopie forte, antécédents familiaux de glaucome, cornée fine, sujet mélanoderme, syndrome pseudo-exfoliatif associé) [4].

### 1. Schéma thérapeutique

Le traitement de première intention du glaucome est très souvent un traitement médical par collyres. On débute dans la grande majorité des cas par une monothérapie. Lorsque la monothérapie de première intention n'est pas efficace (pas de baisse de PIO, sujet non répondeur) ou mal tolérée, une autre classe thérapeutique doit être envisagée, en monothérapie également. Lorsque la monothérapie de première intention est efficace (réduction pressionnelle effective), mais que la PIO cible n'est pas atteinte (c'est-à-dire évolution de la neuropathie glaucomateuse toujours trop rapide au vu de l'espérance de vie du patient), une bithérapie doit être envisagée. 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.

### 2. Choix d'une classe thérapeutique

Le choix d'une classe thérapeutique de première intention dépend de différents facteurs :

- la réduction pressionnelle attendue avec cette classe thérapeutique ;
- le schéma thérapeutique (nombre d'instillations nécessaires et horaires d'instillations) ;
- les effets secondaires connus de cette classe thérapeutique ;
- les contre-indications ;
- le coût du traitement.

Comme il a été discuté ci-dessus, il existe une relation très étroite entre l'efficacité d'un traitement à réduire la PIO et son aptitude à ralentir ou stopper l'évolution d'un glaucome. De ce fait, l'efficacité

d'une classe thérapeutique est souvent un élément prépondérant dans le choix. De très nombreuses études ont comparé l'efficacité des 4 principales classes thérapeutiques actuellement disponibles pour réduire la PIO (analogues de prostaglandines, bêtabloquants, alpha-agonistes et inhibiteurs de l'anhydrase carbonique). Ces travaux ont été résumés par des méta-analyses, qui ont montré que la classe thérapeutique la plus efficace était celle des analogues de prostaglandines (réduction de 31 à 33 % de la PIO), suivie de celle des bêtabloquants (réduction de 23 % à 27 %). Les alpha-agonistes et inhibiteurs de l'anhydrase carbonique sont moins efficaces, avec une baisse de PIO de 17 % à 25 % [5].

### 3. Peut-on débiter par une bithérapie ?

Oui, dans certaines situations, il est maintenant admis qu'une bithérapie peut être prescrite d'emblée comme traitement de 1<sup>re</sup> intention :

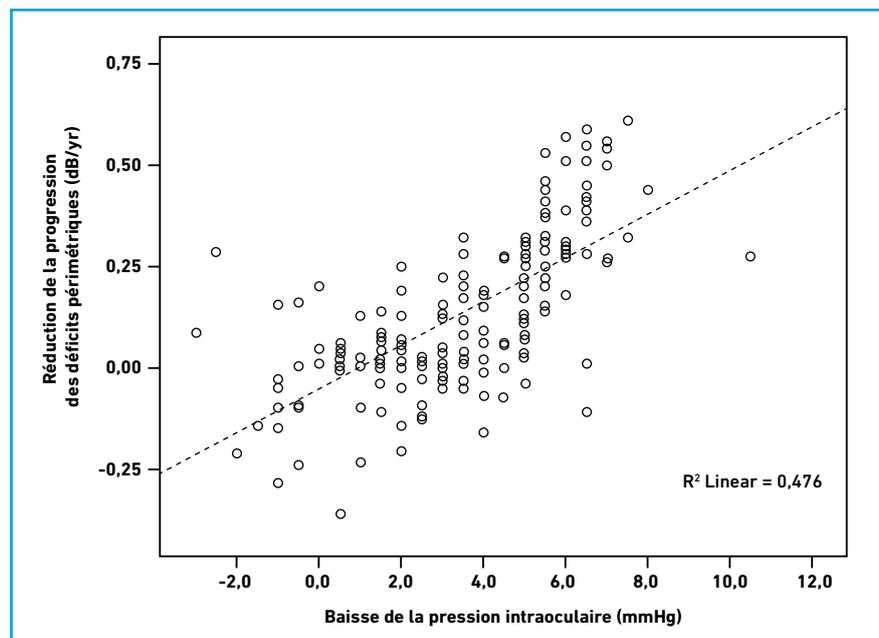
- PIO très élevée (par exemple supérieure à 35 mmHg) ;
- glaucome très évolué au moment du diagnostic ;

- facteurs de risque de progression (cornée très fine, myopie forte, syndrome pseudo-exfoliatif) ;
- autres situations pouvant faire préférer une bithérapie d'emblée : sujet jeune, œil unique.

Dans ce cas, il est recommandé de privilégier une combinaison fixe, de façon à simplifier l'observance thérapeutique et à favoriser une bonne observance, et de façon à réduire le risque d'effets secondaires et la potentielle toxicité pour la surface oculaire.

### 4. Que faire en cas de PIO cible non atteinte ?

Deux grandes études – dont une française – ont démontré l'effet bénéfique d'une escalade thérapeutique (augmentation du nombre de classes thérapeutiques utilisées ou trabéculoplastie additionnelle) permettant de réduire la PIO et de ralentir la progression des déficits périmétriques [2, 6]. La relation entre baisse pressionnelle additionnelle et ralentissement de l'évolution est présentée sur la **figure 2**.



**Fig. 2 :** Lien positif entre baisse pressionnelle additionnelle et ralentissement du rythme de dégradation des déficits périmétriques (d'après Aptel *et al.* 2017) [6].

# JIFRO – Actualités dans le glaucome

## Traitement médical : ce qui a changé ces dernières années

### 1. Les combinaisons fixes

De nombreuses études ont montré qu’une proportion significative des patients ne demeurait pas contrôlée après quelques années d’évolution par un seul traitement, et il n’est pas rare d’avoir recours à deux, trois ou même quatre principes actifs. Dans l’étude *Ocular Hypertension Treatment Study*, environ 40 % des patients nécessitaient au moins deux collyres pour suivre l’objectif d’une baisse – pourtant modeste – de 20 % de la PIO initiale [7] (fig. 3).

L’augmentation du nombre de gouttes instillées et du nombre de traitement à manier s’accompagne de nombreux inconvénients : diminution de l’observance thérapeutique, abandon de certains traitements, effets toxiques sur la surface oculaire majorés, risque de mélange et dilution des différents collyres. Ces dernières années ont vu se développer et se populariser les formulations associant plusieurs principes actifs dans un même flacon, appelées combinaisons fixes. Lorsqu’un deuxième traitement est nécessaire, l’utilisation d’une association fixe est maintenant très souvent privilégiée, et recommandée par les Sociétés savantes. Les avantages des associations 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 *wash-out* 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.

Certaines associations ont un effet synergique en termes de réduction pressionnelle (exemples : combinaison prostaglandines et bêtabloquants, inhibiteurs de l’anhydrase carbonique et bêtabloquants, alpha agonistes et bêtabloquants, inhibiteurs de l’anhydrase carbonique et alpha agonistes) et doivent donc être privilégiées à celles pour lesquelles l’effet global est inférieur à la somme des effets des deux principes actifs prescrits de façon isolée (exemples : sympathomimétiques et alpha agonistes, sympathomimétiques et inhibiteurs de l’anhydrase carbonique). Si la combinaison thérapeutique utilisée n’est pas suffisamment efficace, il est préférable de changer pour une autre combinaison plutôt que d’augmenter les doses ou d’avoir d’emblée recours à une

trithérapie. La combinaison de 3 classes thérapeutiques différentes peut parfois être utilisée. Enfin, il est à noter que l’éventail des combinaisons fixes disponibles a largement augmenté, ainsi des combinaisons ne contenant pas de bêtabloquants sont maintenant disponibles.

### 2. Les formulations sans conservateurs

De nombreux travaux expérimentaux, cliniques et épidémiologiques ont démontré les effets toxiques des collyres conservés par du chlorure de benzalkonium lorsqu’ils sont utilisés sur le long terme (fig. 4) [8, 9]. Ces effets toxiques sont responsables de multiples atteintes des différentes structures du segment antérieur de l’œil, elles-mêmes responsables de symptômes divers entraînant une atteinte parfois importante de la qualité de vie des patients. De même, les remaniements inflammatoires de la surface oculaire s’accompagnent d’un risque accru de fibrose conjonctivale et d’échec après chirurgie filtrante.

Les principales classes thérapeutiques sont depuis quelques années disponibles

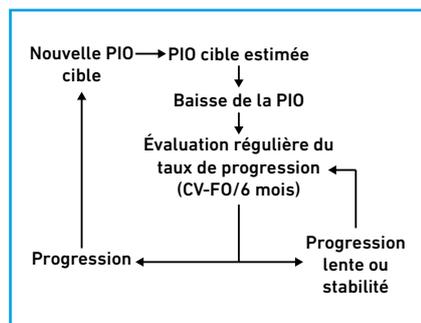


Fig. 3 : Ajustement de la pression intraoculaire en fonction du taux de progression.

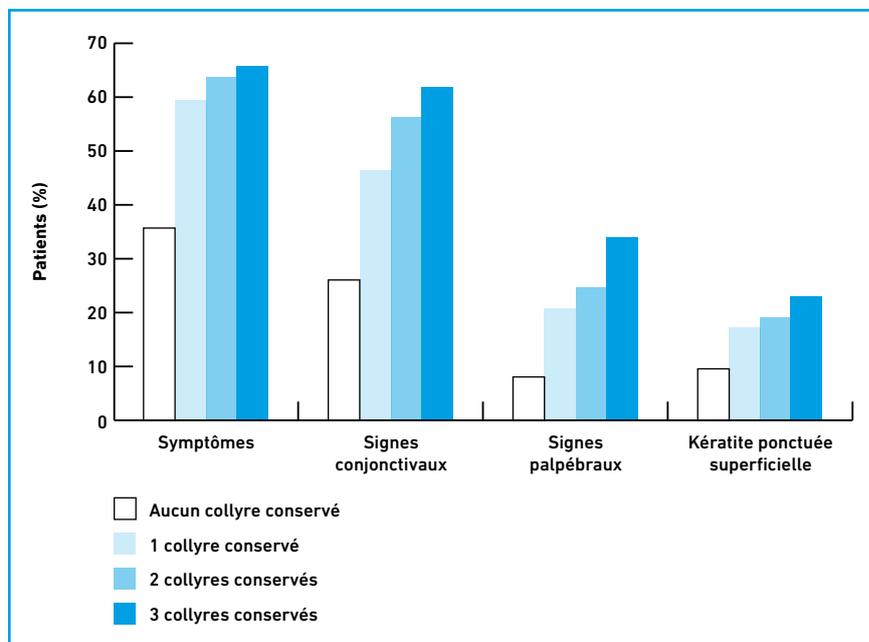


Fig. 4 : Relation entre le nombre de collyres conservés et la prévalence des symptômes et signes cliniques d’atteinte de la surface oculaire (d’après Pisella et al.) [9].

dans des formulations sans conservateurs : prostaglandines, bétabloquants, combinaisons fixes prostaglandines-bétabloquants et bétabloquants-inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. Ces formulations sont souvent conditionnées dans des récipients unidoses, parfois dans des flacons multidoses munis de systèmes destinés à préserver le caractère stérile de la solution.

### Traitement médical : ce qui va changer ces prochaines années

#### 1. Nouvelles classes thérapeutiques

Les quatre classes thérapeutiques disponibles pour réduire la pression intra-oculaire agissent soit en réduisant la sécrétion aqueuse (bétabloquants, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, alpha-2-agonistes), soit en augmentant l'évacuation de l'humeur aqueuse par voie uvéo-sclérale. Plusieurs nouvelles classes thérapeutiques sont en cours de développement. Leurs caractéristiques principales sont présentées dans le **tableau I**. Il est à noter que plusieurs d'entre-elles agissent en remodelant le trabéculum et en le rendant plus perméable à l'humeur aqueuse, et proposent de ce fait un mécanisme d'action

nouveau. Deux de ces classes ont été évaluées dans des essais cliniques de phase 3 (donneurs d'oxyde nitrique et inhibiteurs des rho-kinases), et sont commercialisées aux USA et/ou au Japon. La classe des donneurs de NO semble particulièrement intéressante, ayant montré dans les études une aptitude à réduire la PIO supérieure à celle du latanoprost (analogues de prostaglandine), avec une tolérance comparable [10]. Il semble légitime de présumer que cette classe sera disponible prochainement en Europe.

#### 2. Nouveaux modes de délivrance

Dans le domaine du traitement médical, plusieurs laboratoires ou équipes de recherche développent des implants intraoculaires permettant une délivrance prolongée de médicaments hypotonisants. Les résultats des premiers essais cliniques commencent à être présentés et semblent très prometteurs, et des études de phase 3 sont en cours de réalisation. Les avantages de cette nouvelle voie d'administration des traitements anti-glaucomeux sont nombreux – délivrance prolongée avec effet constant sur le nyctémère et possiblement moins de fluctuations circadiennes de la PIO, absence de risque de mauvaise observance, absence d'effets toxiques sur la surface oculaire – et ces résultats

augurent peut-être d'une révolution dans le traitement du glaucome similaire à celle qu'a connu le domaine de la rétine avec l'arrivée des anti-VEGF il y a quelques années.

Ainsi, une étude de phase 1/2 réalisée chez 75 sujets atteints de glaucome primitif à angle ouvert a évalué l'effet sur la PIO et la tolérance d'une administration d'un implant intracaméculaire à délivrance prolongée de bimatoprost [11] (**fig. 5**). Une deuxième injection pouvait être réalisée à partir de 3 mois après la première injection en cas de contrôle pressionnel insuffisant. Différents dosages étaient utilisés (6, 10, 15, ou 20 µg). Une baisse pressionnelle rapide, proportionnelle à la dose et généralement durable était mise en évidence. À 4 mois, la baisse pressionnelle moyenne variait de 7,2 à 9,5 mmHg en fonction



**Fig. 5 :** Implant de bimatoprost intracaméculaire situé dans l'angle iridocornéen deux semaines après injection.

Famille	Synthèse HA	Voie trabéculaire	Voie uvéo-sclérale	Baisse PIO	Phase clinique	Probabilité disponibilité clinique
Donneurs de NO		Ouverture	Ouverture	30-35 %	2-3	+++
Inhibiteurs Rho-kinase		Ouverture		20-25 %	2-3	+++
Agonistes métalloprotéinases		Ouverture		15-20 %	2	+
Agonistes adénosine	↑	Ouverture		25 %	1-2	-
Inhibiteurs actine		Ouverture		20 %	1-2	-
Cannabinoïdes	↓		Ouverture	25-30 %	1	-
Agonistes sérotonine	↓			10 %	1	-

**Tableau I :** Présentation des nouvelles classes thérapeutiques destinées à réduire la pression intraoculaire.

de la dose, pour une baisse de 8,4 mmHg dans l'œil controlatéral traité par la même prostaglandine administrée par voie topique. Le principal effet secondaire observé était une hyperhémie conjonctivale, souvent précoce et transitoire, et donc possiblement liée à la procédure d'injection plutôt qu'à l'effet pharmacologique du principe actif. La survenue d'une hyperhémie à distance de l'injection était moins fréquente pour les yeux injectés (6,7 %) que pour les yeux adelphe traités par voie topique (17,3 %). À 6 mois, 71 % des yeux n'avaient pas nécessité de 2<sup>e</sup> injection ou d'administration de collyres hypotonisants.

Une étude de phase 2a réalisée chez 21 sujets atteints de glaucome primitifs à angle ouvert, débutants ou modérés montrait qu'une injection unique d'un implant intracaméculaire de travoprost permettait sur une période de 25 jours une baisse pressionnelle comparable à celle permise par l'instillation quotidienne de la même molécule sous forme de collyre, voisine de -30 % [12].

Il est à noter par ailleurs que des formulations à libération contrôlée extra-oculaire (anneau dans le cul-de-sac conjonctival, *plugs* dans les orifices lacrymaux, etc.) sont également développés, et permettent également une réduction pressionnelles prolongée (plusieurs semaines ou mois).

### 3. Quelle place pour les traitements n'agissant pas sur la PIO ?

Certains facteurs de risque non pressionnels pourraient être impliqués dans la progression d'un glaucome, comme la baisse des pressions de perfusion oculaire et le syndrome d'apnée du sommeil. Une baisse de la pression de perfusion peut s'expliquer par une hypotension artérielle chronique, notamment diastolique nocturne, une augmentation des résistances vasculaires liée à l'artériosclérose (HTA, diabète, tabagisme, hypercholestérolémie) ou par un vasospasme. Ces facteurs de risque méritent d'être recherchés et pris en charge en collaboration avec le médecin traitant surtout lorsque le glaucome s'aggrave malgré des pressions oculaires normalisées. Il faut néanmoins rappeler que le seul traitement prouvé à ce jour pour réduire la vitesse de progression d'un glaucome est une baisse de la PIO. Une thérapeutique médicamenteuse n'agissant pas sur la PIO ne peut donc pas être recommandée pour la prise en charge d'un glaucome. Des traitements neuroprotecteurs ou neurorégénérateurs sont en cours d'évaluation, mais seulement à ce jour dans des études expérimentales, ne laissant pas présager une possible utilisation proche chez l'humain en pratique clinique.

### BIBLIOGRAPHIE

1. HEIJL A, LESKE MC, BENGTSSON B *et al.* Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the

- Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*, 2002;120:1268-1279.
2. 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.
  3. 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](http://www.aao.org/ppp).
  4. Terminology and Guidelines for Glaucoma (European Guidelines), 4th edn. Savona: DOGMA, 2014 [http://www.eugs.org/eng/EGS\\_guidelines.asp](http://www.eugs.org/eng/EGS_guidelines.asp).
  5. 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;112:1177-1185.
  6. 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.
  7. 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.
  8. 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.
  9. PISELLA PJ, POULIQUEN P, BAUDOUIN C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol*, 2002;86:418-423.
  10. KAUFMAN PL. Latanoprostene bunod ophthalmic solution 0.024% for IOP lowering in glaucoma and ocular hypertension. *Expert Opin Pharmacother*, 2017;18:433-444.
  11. PERERA *et al*. Bimatoprost Sustained-Release Implants for Glaucoma Therapy: 12-Month Interim Results From a Phase 1/2 Clinical Trial. Presented at ARVO, 2016.
  12. Envisia Therapeutics. Envisia Therapeutics' lead product candidate, ENV515 (travoprost XR), achieves primary efficacy endpoint in phase 2a glaucoma clinical trial. October 6, 2015. <http://prn.to/1NljZBr>. Accessed December 14, 2015.

---

L'auteur a déclaré exercer des fonctions de consultant pour les laboratoires Allergan, Novartis et Théa.