L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf dans le glaucome ?

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

Les années qui viennent seront très probablement riches de nouveautés importantes dans le domaine du traitement des glaucomes :

>>> Pour ce qui est du traitement médical, plusieurs nouvelles classes thérapeutiques ont été évaluées dans des essais cliniques de phase 3, et sont depuis peu commercialisées aux États-Unis. Nous les aurons probablement à disposition en Europe dans les 2 ans à venir. De même, des nouvelles formulations à libération prolongée de médicaments existants sont en cours d'évaluation, et le traitement du glaucome ne consistera peut-être plus pour une part significative des patients à instiller des gouttes quotidiennement, mais à injecter des implants ou inserts qui relargueront pendant plusieurs semaines ou mois un ou des principes actifs. L'écueil de la mauvaise observance aux traitements pourra enfin être évité.

>>> Pour ce qui est des traitements lasers des glaucomes réfractaires, un perfectionnement de la coagulation du corps ciliaire au laser diode, consistant à délivrer l'énergie de façon pulsée afin de limiter l'élévation thermique dans les tissus oculaires, semble dans plusieurs études permettre une efficacité significative avec une tolérance bien meilleure que les méthodes actuelles. Cette nouvelle méthode appelée diode micropulsée constituera peut-être une alternative aux chirurgies filtrantes chez tous les patients qui ont une surface oculaire altérée et à risque de fibrose postopératoire.

>>> Enfin, pour ce qui est des **traitements chirurgicaux**, le développement des micro drains se poursuit, avec des nombreuses études montrant pour certains de ces micro drains des résultats très prometteurs, et on peut être certain que ces dispositifs remplaceront au moins en partie les chirurgies filtrantes conventionnelles trabéculectomie et sclérectomie. Les données des systèmes d'assurance santé montrent d'ailleurs, dans de nombreux pays occidentaux, une augmentation rapide du nombre de ces procédures micro-invasives réalisées, et un déclin concomitant des procédures chirurgicales conventionnelles.

J'ai choisi de vous présenter dans cet article les grandes innovations dans le domaine du traitement médical du glaucome. Presque vingt ans après l'avènement des collyres à base d'analogues de prostaglandines, les nouvelles formulations et nouvelles classes thérapeutiques en cours de développement ou de commercialisation laissent augurer de grands changements dans les années à venir !

Des nouveaux traitements médicaux ?

Depuis plus des 10 ans, quatre classes thérapeutiques sont couramment utilisées dans le domaine du glaucome, trois réduisant la sécrétion aqueuse du corps ciliaires, et une augmentant l'évacuation de l'humeur aqueuse par voie uvéo-sclérale. Plusieurs nouvelles classes thérapeutiques sont en cours de développement, et de façon intéressante font, pour la plupart, appel à des mécanismes d'action différents, notamment en augmentant la perméabilité du trabéculum à l'humeur aqueuse.

Trois nouvelles classes thérapeutiques ont été évaluées dans des essais cliniques de phase 3, et les deux premières sont déjà commercialisées aux États-Unis :

1. Les agonistes de l'oxyde nitrique synthase (donneurs de NO)

L'oxyde nitrique, produit par l'enzyme oxyde nitrique synthase, induit une relaxation des fibres musculaires lisses, augmente l'évacuation de l'humeur aqueuse par voie uvéo-sclérale (action sur le muscle ciliaire) et trabéculaire. Un analogue de prostaglandine F2-α donneur d'oxyde nitrique a été développé (laboratoire Baush et Lomb – Valéant, États-Unis). Plusieurs études ont comparé ce nouvel agent à la classe des bêtabloquants, toujours considérée comme la classe de référence par l'agence réglementaire américaine (FDA). Récemment, une analyse combinée des deux études de phase 3 (études APOLLO et LUNAR) (***fig. 1***) a montré chez 840 sujets hypertones ou glaucomateux une baisse

L'Année ophtalmologique

moyenne de la PIO supérieure de 1,0 à 1,3 mmHg chez les sujets traités par latanoprost bunod 0,024 % instillé une fois par jour comparé aux sujets traités par timolol 0,50 % instillé deux fois par jour [1-3]. Les fluctuations de la PIO étaient moins importantes chez les sujets traités par latanoprost bunod (20,2 % des patient présentaient une PIO de moins de 18 mmHg lors de toutes les visites des 3 premiers mois de suivi, versus 11,2 % seulement sous timolol). La tolérance était bonne dans les deux groupes, avec en particulier des scores d'hyperhémie conjonctivale voisins.

De façon plus intéressante, une étude a comparé cette nouvelle classe thérapeutique à celles des analogues de prostaglandines, classe la plus efficace pour réduire la PIO des quatre classes disponibles à ce jour, et souvent utilisée en traitement de première intention [4]. Après 1 mois de traitement, la baisse de PIO était de – 7,77 mm Hg chez 82 sujets traités par latanoprost et de -9,00 mmHg chez 83 sujets traités par latanoprost bunod 0,024 % (***fig. 2***). Le taux de sujets ayant une PIO de moins de 18 mm Hg était également significativement supérieur chez les sujets traités par latanoprost bunod, et la tolérance dans les deux groupes parfaitement comparables. C'est donc la première fois qu'une nouvelle classe thérapeutique s'évère plus efficace pour réduire la PIO que la classe de référence des analogues de prostaglandines. Une molécule de bimatoprost donneur de NO est actuellement en cours de développement par le même laboratoire [5].

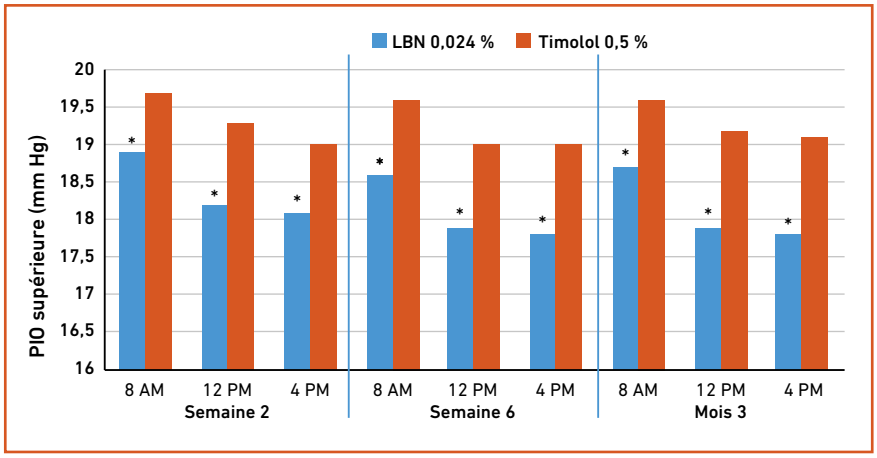

Fig. 1 : Analyse combinée des études APOLLO et LUNAR (latanoprost bunod *versus* timolol 0,50). D'après Weinreb *et al.* [1].

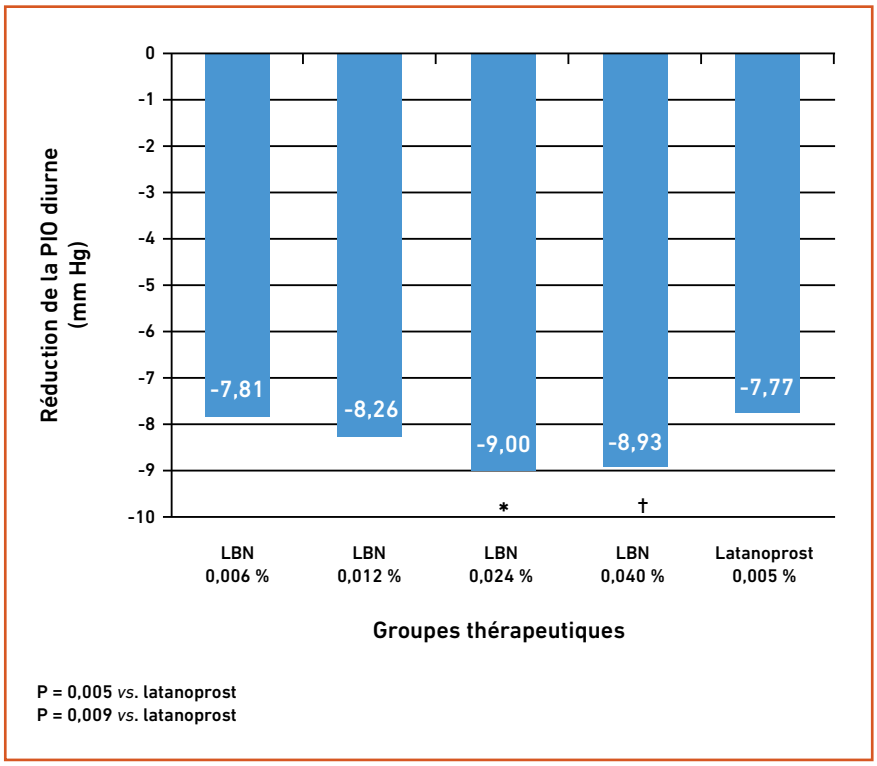

Fig. 2 : *The VOYAGER STUDY*. D'après Weinreb *et al.* [4].

2. Les inhibiteurs des protéines rho-kinases

Les rho-kinases sont des protéines intervenant dans une cascade de réactions aboutissant à la polymérisation de microfilaments d'actine, qui composent le cytosquelette des cellules trabéculaires, et aboutissent à la contraction des cellules trabéculaires [6]. L'inhibition des protéines rho-kinases relâche les cellules entourant les mailles trabéculaires, et augmente la perméabilité du trabéculum à l'humeur aqueuse. Un agent, le netasurdil 0,02 %, a été évalué dans des essais de phase 3 et est commercialisé aux États-Unis et au Japon (Aerie Pharmaceuticals, États-Unis). Les études ROCKET-1 et ROCKET-2 (***fig. 3***) ont ainsi comparé le netasurdil 0,02 % administré une ou deux fois par jour au timolol 0,50 deux fois par jour [7]. L'efficacité était comparable chez les patients ayant une PIO à la baseline de moins de 25 mmHg, mais pas supérieure à celle du timolol.

L'Année ophtalmologique

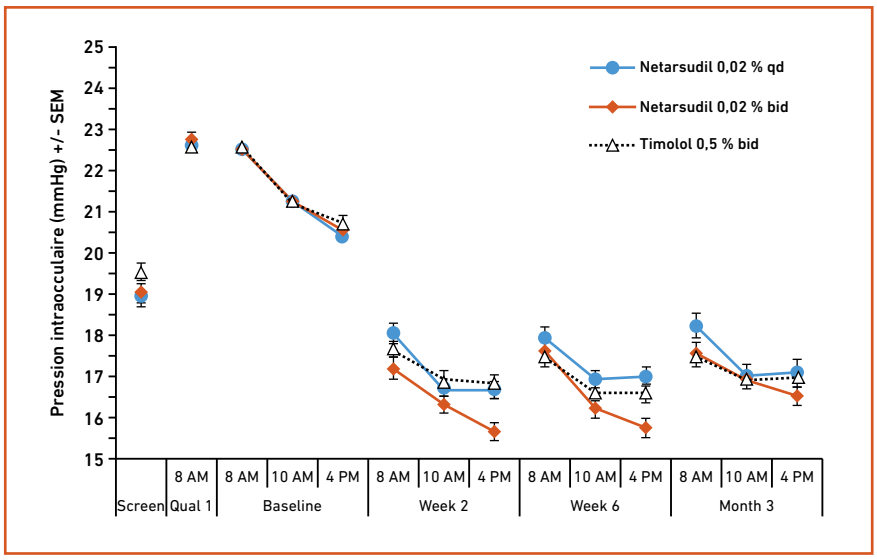

Fig. 3 : Étude ROCKET-2 : comparaison de l'efficacité du netarsudil une ou deux instillations par jour et du timolol 0,50 deux fois par jour. D'après Serle *et al.* [7].

Une limite majeure à l'utilisation de cette nouvelle classe thérapeutique pourrait être sa tolérance, avec un taux d'hyperémie de 50,2 % à 58,9 % sous netasurdil (*versus* 10 % sous timolol), et également la survenue d'hémorragies sous-conjonctivale spontanées chez 14,7 % à 17 % des sujets recevant le netasurdil (*versus* 0 % avec le timolol).

Une combinaison fixe de latanoprost et nétasurdil est en cours d'évaluation dans un essai clinique de phase 3.

3. Le trabodénoson

Il s'agit d'un agoniste de l'adénosine, qui agit également sur la contractilité des cellules trabéculaires, et augmente la perméabilité du trabéculum à l'humeur aqueuse. Une étude de phase 2 a montré une aptitude à réduire la PIO supérieure à celle du placebo, avec une baisse de -3,5 à -5,0 mm Hg (baisse moyenne de -4,1 mm Hg) dans le groupe trabodénoson 500 mcg deux instillations par jour comparée à une baisse de -1,0 à -2,5 mm Hg (baisse moyenne de -1,6 mm Hg) sous placebo (Inotek, États-Unis) [8]. Le profil de tolérance était très bon, avec peu d'effets secondaires. Une étude de phase 3 est en cours, et devrait aboutir à une demande de mise sur le marché fin 2018 ou l'année prochaine.

Nouveaux modes de délivrance

Plusieurs implants ou inserts permettant une délivrance prolongée de médicaments hypotonisants sont en cours de développement. Les résultats des premiers essais cliniques commencent à être présentés et semblent très prometteurs. Des études de phase 3 sont également en cours de réalisation. Les avantages de cette nouvelle voie d'administration des traitements anti-glaucomateux sont nombreux : délivrance prolongée avec effet constant sur le nycthémère et possiblement moins de fluctuations circadiennes de la PIO, absence de risque de mauvaise observance, absence d'effets toxiques sur le surface oculaire. 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.

Le dispositif le plus proche d'une utilisation en pratique courante est probablement le *Bimatoprost Sustained Release* (Bimatoprost SR, laboratoires Allergan, États-Unis). Les résultats d'une étude de phase 1/2 réalisée chez 75 sujets atteints de glaucome primitif à angle ouvert ont récemment été publiés [9] (***fig. 4***). Une injection d'un implant intracamérulaire à délivrance prolongée de bimatoprost était réalisée dans un œil, et l'œil adelphe traité par une instillation vespérale de bimatoprost 0,03 % collyre. Une deuxième injection intracamérulaire 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, or 20 µg). Une baisse pressionnelle rapide, proportionnelle à la dose et généralement durable

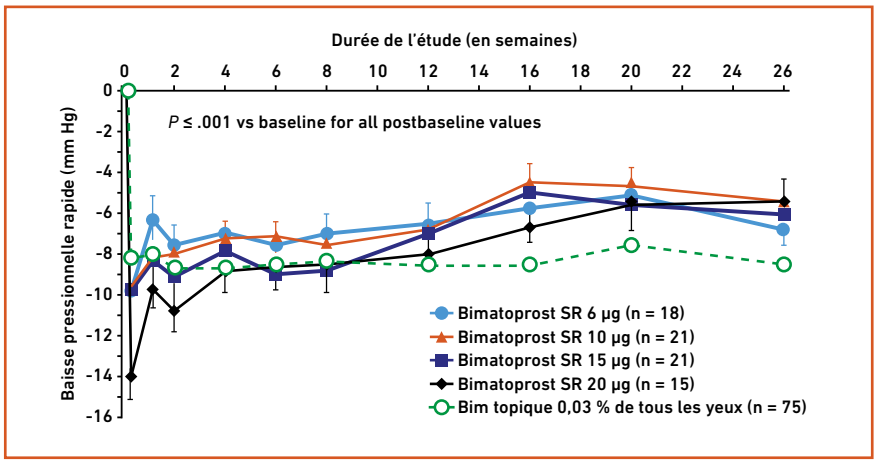

Fig. 4 : Efficacité à 6 mois de l'implant intracamérulaire de bimatoprost à libération prolongée. D'après Lewis *et al.* [9].

POINTS **FORTS**

- Plusieurs nouvelles classes thérapeutiques agissant sur la perméabilité trabéculaire sont en cours d'évaluations dans des essais cliniques de phase 3 ou déjà commercialisées aux États-Unis.
- Une classe thérapeutique (agonistes donneurs de NO) a démontré une plus grande aptitude à réduire la PIO comparée à un agent de la classe de référence des analogues de prostaglandines.
- Un nouveau mode délivrance de l'énergie aux tissus permet à la technique de coagulation du corps ciliaire par laser diode micro-pulsée une meilleure tolérance que la méthode conventionnelle, et autorisera probablement son utilisation en alternative aux chirurgie filtrantes.
- Certains dispositifs de chirurgie micro-invasive du glaucome permettent une efficacité comparable aux chirurgies conventionnelles de trabéculectomie et sclérectomie, notamment ceux permettant une filtration conjonctivale.

était mise en évidence. À 4 mois, la baisse pressionnelle moyenne variait de 7,2 à 9,5 mmHg en fonction 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 adelphes traités par voie topique (17,3 %). À 6 mois, 71 % des yeux n'avaient pas nécessité de 2e injection ou d'administration de collyres hypotonisants.

De nombreuses autres voies d'abord ou sites d'insertion sont évalués : cavité vitréenne, culs-de-sac conjonctivaux, plugs dans les canalicules lacrymaux, injection sous-conjonctivale, etc.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. Weinreb RN, Scassellati Sforzolini B, Vittitow J *et al.* Latanoprostene Bunod 0.024% versus Timolol Maleate 0.5% in Subjects with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension: The APOLLO Study. *Ophthalmology*, 2016;123:965-973.
3. Medeiros FA, Martin KR, Peace J *et al.* Comparison of Latanoprostene Bunod 0.024% and Timolol Maleate 0.5% in Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension: The LUNAR Study. *Am J Ophthalmol*, 2016;168:250-259.
4. Weinreb RN, Ong T, Scassellati Sforzolini B *et al.* VOYAGER study group. A randomised, controlled comparison of latanoprostene bunod and latanoprost 0.005% in the treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: the VOYAGER study. *Br J Ophthalmol*, 2015;99:738-745.
5. Kaufman PL. Latanoprostene bunod ophthalmic solution 0.024% for IOP lowering in glaucoma and ocular hypertension. *Expert Opin Pharmacother*, 2017;18:433-444. doi: 10.1080/14656566.2017.1293654. Epub 2017 Feb 20. Review.
6. Wang RF, Williamson JE, Kopczynski C *et al.* Effect of 0.04% AR-13324, a ROCK, and norepinephrine transporter inhibitor, on aqueous humor dynamics in normotensive monkey eyes. *J Glaucoma*, 2015;24:51-54.
7. 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.
8. Myers JS, Sall KN, DuBiner H *et al.* A Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of 2 and 4 Weeks of Twice-Daily Ocular Trabodenoson in Adults with Ocular Hypertension or Primary Open-Angle Glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2016;32:555-562. Epub 2016.
9. Lewis RA, Christie WC, Day DG *et al.* Bimatoprost SR Study Group. Bimatoprost Sustained-Release Implants for Glaucoma Therapy: 6-Month Results From a Phase I/II Clinical Trial. *Am J Ophthalmol*, 2017;175:137-147.

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