

Revue générale

Les traitements hypotenseurs dans le glaucome

RÉSUMÉ : L'abaissement pressionnel constitue la pierre angulaire du traitement du glaucome, quels que soient la tension initiale, le stade de la maladie ou le type de glaucome. Le traitement médical est quasi systématiquement instauré en première intention. Nous vous proposons ici un rappel des principes actifs existants et un exposé des molécules en voie de développement ainsi que des nouveaux vecteurs des traitements antiglaucomateux.



M. POLI
Centre Pôle Vision Val d'Ouest, LYON.

Les traitements dont nous disposons

>>> Les **prostaglandines (PG)** permettent de réduire la tension oculaire en **augmentant la résorption uvéo-sclérale de l'humeur aqueuse**. Il en existe trois sous-groupes avec le latanoprost, le travoprost et le bimatoprost (l'unoprostone et le tafluprost ne sont pas employés en France). Ils interviennent en première intention dans le glaucome aux côtés des bêtabloquants (BB).

Il s'agit de la classe thérapeutique la plus efficace, avec un gain pressionnel de 28 % en moyenne, et de 33 % au pic d'efficacité [1] (*fig. 1*). Le **bimatoprost est la molécule la plus efficace** avec une différence statistiquement significative en comparaison aux autres PG. **Cette différence est cependant peu importante, aux alentours de 1 mm de mercure** (ce qui est inférieur à la limite de significativité clinique de 1,5 mm de mercure retenue pour les essais cliniques randomisés) [2].

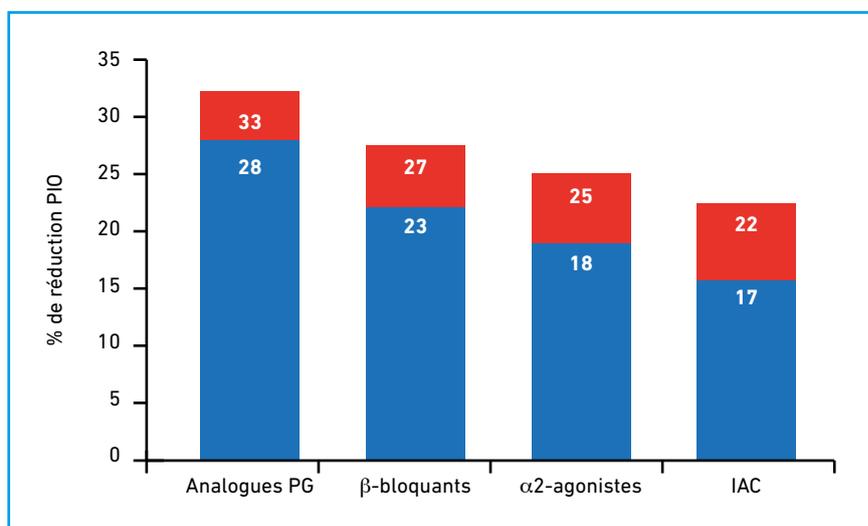


Fig. 1 : Efficacité des monothérapies (d'après Van der Valk R *et al.* *Ophthalmology*, 2005). **En bleu** la baisse pressionnelle moyenne, **en rouge**, au pic d'efficacité. PG: prostaglandines; IAC: inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.

Les effets indésirables de cette classe thérapeutique sont extrêmement faibles au niveau général : risque théorique de contraction utérine (éviter les PG en fin de grossesse) et risque de bronchoconstriction (suspendre ce traitement en cas d'insuffisance respiratoire décompensée).

Les **effets indésirables sont essentiellement locaux** : hyperhémie conjonctivale (très fréquente le premier mois, elle disparaît souvent spontanément), hypertrichose, hyperpigmentation irienne (en cas d'iris bichrome, irréversible) et périoculaire, atrophie de la graisse orbitaire et accentuation d'une inflammation intraoculaire sous-jacente.

Notons que les différentes molécules ne sont pas égales en termes d'effets indésirables locaux. En effet, le **taux d'hyperhémie conjonctivale sous bimatoprost serait plus de deux fois et demie supérieur à celui de latanoprost** [2]. L'importance de **l'atrophie de la graisse orbitaire est également supérieure chez les patients traités par bimatoprost** : la densité en adipocytes orbitaires, qui est inversement proportionnelle à la quantité de graisse orbitaire, est multipliée par 1,6 chez les patients traités par bimatoprost contre 1,1 pour les patients traités par latanoprost [3]. Enfin, la proportion de patients atteints d'hyperpigmentation périoculaire atteint, à 1 an, 1 % des patients traités par latanoprost et 6 % des patients traités par bimatoprost [4].

Les prostaglandines s'instillent **une fois par jour, de préférence le soir** car leur pic d'efficacité a lieu huit heures après instillation et le pic de tension du patient glaucomeux a lieu en fin de nuit, au petit matin.

Des formulations *BAK-free* (non conservées) existent pour le latanoprost et le travoprost. En effet, la suppression du chlorure de benzalkonium ne réduit pas l'efficacité des PG mais permettrait d'en améliorer la tolérance [5].

L'association d'un collyre β-bloquant (BB) permet de réduire tous les effets indésirables des prostaglandines. Des associations fixes PG/BB existent pour toutes les PG, y compris dans leur version sans conservateur, et s'instillent une fois par jour, le soir. Le BB contenu dans ces associations n'est pas à libération prolongée (LP). Enfin, il faut savoir que l'effet d'une bithérapie n'est pas additif : **l'efficacité de l'association fixe BB/PG est d'environ 40 % au pic d'efficacité.**

>>> Les collyres β-bloquants permettent de réduire la tension oculaire en **inhibant la synthèse d'humeur aqueuse** par l'épithélium ciliaire. Quatre molécules sont disponibles : le timolol, le carteolol, le bétaxolol et le levobunolol.

Ils **réduisent la PIO en moyenne de 23 % et jusqu'à 27 % à leur pic d'efficacité** [1]. Cela en fait une option de première intention, d'autant que les BB se classent en deuxième position en termes d'efficacité après les PG (**fig. 1**). Leur efficacité est d'autant plus marquée que la pression intraoculaire initiale est élevée. Ils s'instillent deux fois par jour, sauf pour les formes LP qui ne s'instillent que le matin, car leur pic d'efficacité a lieu deux heures après la prise.

Les BB ont l'avantage d'une **excellente tolérance locale** mais sont pourvoyeurs d'effets secondaires généraux. On retient leurs **effets cardiaques** (ralentissement du rythme cardiaque), **respiratoires** (effet bronchoconstricteur potentiellement à risque chez les patients asthmatiques ou atteints de bronchite chronique), **neurologiques centraux** (ralentissement) et **métaboliques** (élévation des taux de lipides).

Afin de réduire ces effets indésirables généraux, leur galénique a été améliorée avec la mise au point de **formulations en gel**. Au pic d'efficacité de la molécule, elles permettent de **réduire d'un facteur 10 la concentration maximale plasmatique en BB** [6].

Ces collyres existent sans conservateur, y compris en formulation gel. Ils peuvent être associés en combinaison fixe à toutes les classes thérapeutiques.

>>> Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. L'anhydrase carbonique (IAC) est une enzyme présente dans l'épithélium ciliaire qui participe à la production de l'humeur aqueuse. Les inhibiteurs de cette enzyme permettent donc de réduire la tension oculaire en **réduisant la quantité d'humeur aqueuse produite.**

Ce collyre s'instille trois fois par jour s'il est donné seul, deux fois lorsqu'il est associé à un bêtabloquant. Ils permettent de **réduire la PIO en moyenne de 17 % et jusqu'à 22 % au pic d'efficacité**, ce qui les place en quatrième position après les PG, les BB et les alpha-2-agonistes (A2A) [1] (**fig. 1**). Ainsi, ils sont un traitement de deuxième intention au même titre que les alpha-2-agonistes. Les IAC (dorzolamide et brinzolamide) ont **essentiellement des effets secondaires locaux : allergie, eczéma et goût amer.** Le brinzolamide existe en association fixe aux BB dans des formulations dépourvues de BAK et en association fixe aux alpha-2-agonistes (sous forme conservée).

Les IAC peuvent être administrés par voie générale avec l'acétazolamide, par voie orale ou intraveineuse. En raison de sa durée d'action limitée à deux heures, il doit être administré trois fois par jour. Son utilisation est contre-indiquée en cas d'antécédents de colique néphrétique, d'allergie aux sulfamides, de drépanocytose ou d'insuffisance rénale.

>>> Les alpha-2-agonistes. Les A2A (brimonidine et apraclonidine) constituent la quatrième et dernière classe thérapeutique dont nous disposons. Ils réduisent la tension oculaire en **abaissant la production d'humeur aqueuse** par l'épithélium ciliaire (cet effet est médié par les sites récepteurs alpha-2-adrénergiques présents dans l'épithélium ciliaire.)

Revue générale

La brimonidine s'instille deux fois par jour et existe en collyre non conservé. L'apraclonidine s'instille trois fois par jour et présente l'inconvénient d'une tachyphylaxie qui survient après deux à trois mois de traitement. On limite donc son indication à des cas d'hypertonie transitoire (par exemple post laser SLT) ou dans l'attente d'une chirurgie du glaucome. Deux posologies sont disponibles pour l'apraclonidine : 0,5 % et 1 %. Cette dernière sera réservée à la prévention des pics d'hypertonie post laser.

La brimonidine est le troisième traitement en matière d'efficacité. Elle permet de réduire la PIO en moyenne de 18 % et jusqu'à 25 % au pic d'efficacité [1] (fig. 1). Les effets indésirables de cette molécule sont à la fois locaux avec des allergies fréquentes (fig. 2), voire des tableaux d'uvéite antérieure aiguë granulomateuse, et des effets centraux (dépression du système nerveux central, somnolence). Ils sont donc formellement contre-indiqués en fin de grossesse ou chez l'enfant en bas âge.

Les nouvelles molécules anti-glaucomeuses

>>> **Les inhibiteurs des Rho-kinases (ROCK).** Ils constituent une nouvelle classe thérapeutique disponible en France depuis cette année. Le **netarsudil**



Fig. 2 : Allergie conjonctivale et cutanée à la brimonidine.

sudil 0,02 % est approuvé depuis décembre 2017 aux États-Unis et depuis novembre 2019 en Europe. En revanche, le ripasudil, un autre inhibiteur des Rho-kinases, ne sera pas accessible en France.

La protéine kinase ROCK joue un rôle clé dans l'assemblage des fibres musculaires lisses actiniques, renforçant ainsi les propriétés contractiles du maillage trabéculaire. Son inhibition réduit la contractilité des cellules musculaires lisses du trabéculum, améliorant ainsi sa perméabilité et facilitant l'évacuation trabéculaire de l'humeur aqueuse. Ce mécanisme d'action a l'avantage d'être complémentaire aux traitements qui réduisent la production d'humeur aqueuse ou favorisent son passage transscléral.

Cette nouvelle classe thérapeutique présente également deux autres mécanismes d'action minoritaires : elle réduit la production d'humeur aqueuse en inhibant le transport de la norépinéphrine et facilite son passage transscléral en réduisant la pression veineuse épisclérale.

Le netarsudil est également disponible en association fixe au latanoprost. Il s'instille matin et soir. Il a obtenu un avis favorable de l'HAS en 2023 dans l'indication suivante : "Réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients adultes atteints de glaucome primitif à angle ouvert ou d'hypertonie oculaire et chez lesquels une monothérapie par prostaglandines ou netarsudil ne permet pas de réduire suffisamment la PIO."

Le netarsudil a fait preuve de sa **non-infériorité versus timolol** [7] mais son efficacité est légèrement inférieure à celle du latanoprost [8]. En revanche, l'efficacité de la combinaison fixe netarsudil/latanoprost est supérieure à celle du latanoprost seul [9].

Les effets indésirables de cette classe thérapeutique sont principalement locaux, avec un **taux d'hyperémie conjonctivale de 50 % et d'hémorragies sous conjonctivales de 15 à 20 %**. Notons toutefois

que ces hyperhémies sont minimales à modérées et que les hémorragies sous conjonctivales sont en fait des pétéchies. Dans 5 à 18 % des cas, les patients peuvent développer une *cornea verticillata* réversible à l'arrêt du traitement et comparable à celle que nous observons sous amiodarone. Ces taux sont légèrement supérieurs pour la combinaison fixe netarsudil/latanoprost avec 60 % de rougeur oculaire et 13 % d'hémorragies sous conjonctivales.

>>> **Les prostanoides donneurs de NO (le latanoprostène bunod)** constituent une nouvelle classe thérapeutique ciblant le trabéculum. Le monoxyde d'azote (NO) facilite en effet l'évacuation trabéculaire de l'humeur aqueuse en induisant une relaxation du maillage trabéculaire et du canal de Schlemm. Il pourrait également agir sur la perméabilité sclérale.

Dans l'œil, le latanoprostène bunod est hydrolysé en latanoprost, dont le mécanisme d'action est bien connu, et en un précurseur du NO. Plus efficace que le timolol, il permet un gain supplémentaire de 1 à 2 mmHg de PIO à trois mois [10]. Cependant, sa tolérance est moindre, avec une incidence plus élevée d'irritation et de rougeur conjonctivale.

Cette classe thérapeutique s'avère également **plus efficace que le latanoprost**, avec un gain supplémentaire de 1,23 mmHg sur la PIO [11]. Dans l'étude VOYAGER, les patients présentaient une hyperhémie moins fréquente qu'avec le latanoprost, mais davantage de douleur à l'instillation du collyre. **Le taux global d'effets indésirables locaux était plus élevé que celui observé avec le latanoprost** (24 % contre 12 %). Par ailleurs, aucune tachyphylaxie ne semble avoir été rapportée avec cette classe thérapeutique [12].

Le latanoprostène bunod a été approuvé par la FDA en novembre 2017, avec un prix fixé à 240 \$ par flacon. En raison de ce coût élevé, sa commercialisation en

POINTS FORTS

- Les bêtabloquants et les prostaglandines restent le traitement de première intention du glaucome, suivi des IAC et des alpha-2-agonistes.
- Les inhibiteurs des Rho kinases étoffent notre offre thérapeutique et présentent un intérêt particulier en association au latanoprost, notamment lorsque les bêtabloquants sont contre-indiqués.
- Les dispositifs intraoculaires de relargage continu sont de nouveaux modes de délivrance en principes actifs très prometteurs.

France n'est pas envisagée dans un avenir proche.

>>> Les nicotinamides (vitamine B3). Un essai contrôlé randomisé est en cours en Angleterre afin d'évaluer l'efficacité des nicotinamides en tant que traitement neuroprotecteur [13].

Une supplémentation en vitamine B3 pourrait en effet améliorer le fonctionnement de la rétine interne chez les patients atteints de glaucome, en prévenant les dysfonctionnements métabolique et mitochondrial. Cependant, à forte dose, cette classe thérapeutique peut induire une toxicité digestive et hépatique.

Les nouveaux modes de délivrance

Les traitements locaux sous forme de collyre sont à l'origine d'effets indésirables locaux et exposent à des problèmes d'observance. Ils sont confrontés à leur faible biodisponibilité et à leur absence de ciblage tissulaire, imposant de hautes doses de principe actif. La recherche s'efforce donc de développer de meilleurs alternatives aux collyres. Plusieurs dispositifs ont déjà été proposés, comme des lentilles de contact imprégnées de principe actif, des anneaux conjonctivaux à relargage continu ou encore des plugs canaliculaires. Cependant, ces solutions ont rencontré des problèmes de tolérance locale et de biodisponibilité.

En revanche, de nouveaux vecteurs ont montré des résultats plus prometteurs.

>>> Les implants intra-camérulaires. Ils ont été développés pour la quasi-totalité des prostaglandines. Le plus abouti de ces derniers est le **bimatoprost sustained-release**. Ce polymère biodégradable est une matrice qui contient 10 µg de bimatoprost relargué pendant 4 à 6 mois. Passé ce délai, une nouvelle injection est nécessaire afin de maintenir l'abaissement pressionnel. **L'efficacité est équivalente à celle du bimatoprost en collyre durant les trois premiers mois de traitement. A 6 mois, 71 % des patients ne nécessitent ni traitement local, ni deuxième injection** [14].

À deux ans, ce sont encore 24 % des patients qui n'avaient pas eu besoin de traitement additionnel [15]. La **tolérance**

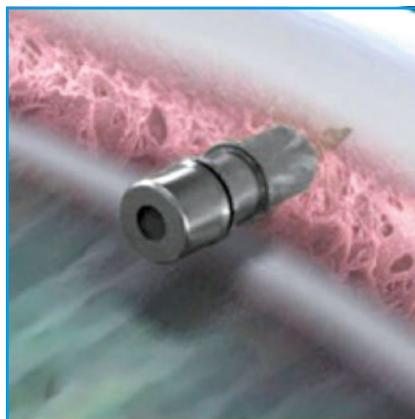


Fig. 3 : iDose®.

locale, comme attendu, est très supérieure à celle du traitement topique, avec, entre autres, une réduction du taux d'hyperémie conjonctivale d'un facteur deux à trois.

Malheureusement, **on constate à deux ans une perte en densité endothéliale de 4 %**, expliquant que ce dispositif n'ait obtenu d'agrément par la FDA que pour une injection unique [15].

L'iDose® est un **implant de titane de 1,8 × 0,5 mm ancré dans l'éperon scléral (fig. 3)**. Il prévoit un relargage de travoprost de 6 à 12 mois et peut-être remplacé par un autre dispositif à l'issue de cette période. Avec un **abaissement pressionnel de 32 % qui se maintient jusqu'à un an**, l'efficacité de ce dispositif est également comparable à celle d'un traitement topique [16]. Ce dispositif a été approuvé par la FDA en 2024 mais n'est pas encore commercialisé en France.

>>> Les nanoparticules. Ces **particules de 1 à 100 nm ont la capacité de traverser les barrières biologiques**. Elles permettent de véhiculer un principe actif directement vers sa cible thérapeutique. Des études animales sont en cours : injection sous conjonctivale de dorzolamide, injection supra ciliaire de microsphères brimonidine, IVT de nano-sponges de brimonidine, de travoprost et de bimatoprost.

Conclusion

Depuis l'avènement des prostaglandines il y a maintenant 20 ans, nous constatons qu'aucune classe thérapeutique n'a fait la preuve d'un ratio efficacité/tolérance supérieur. Les bêtabloquants et les prostaglandines restent le traitement de première intention suivi des IAC et des alpha-2-agonistes. Les inhibiteurs des Rho-kinases viennent étoffer notre offre thérapeutique. Ils présentent un intérêt particulier en association au latanoprost, notamment lorsque les bêtabloquants sont contre-indiqués.

Revue générale

À ce jour, aucun traitement neuroprotecteur n'a encore fait preuve de son efficacité pour combattre la maladie glaucomateuse.

Les dispositifs intraoculaires de relargage continu sont des nouveaux modes de délivrance en principes actifs très prometteurs qui permettront de s'affranchir des problèmes d'observance, de biodisponibilité et des effets indésirables locaux des traitements topiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. VAN DER VALK R, WEBERS C, SCHOUTEN J *et al.* Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology*, 2005;112:1177-1185.
2. CAI Z, CAO M, LIU K *et al.* Analysis of the Responsiveness of Latanoprost, Travoprost, Bimatoprost, and Tafluprost in the Treatment of OAG/OHT Patients. *J Ophthalmol*, 2021;2021:5586719.
3. PARK J, CHO HK, MOON JI. Changes to upper eyelid orbital fat from use of topical bimatoprost, travoprost, and latanoprost. *Jpn J Ophthalmol*, 2011;55:22-27.
4. SHARPE E, REYNOLDS A, SKUTA G *et al.* The clinical impact and incidence of periorcular pigmentation associated with either latanoprost or bimatoprost therapy. *Curr Eye Res*, 2007;32:1037-1043.
5. ROULAND JF, TRAVERSO CE, STALMANS I *et al.* Efficacy and safety of preservative-free latanoprost eyedrops, compared with BAK-preserved latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Br J Ophthalmol*, 2013;97:196-200.
6. ROULAND JF, MOREL-MANDRINO P, ELENA PP *et al.* Timolol 0.1% gel (Nyogel 0.1% once daily *versus* conventional timolol 0.5% solution twice daily: a comparison of efficacy and safety. *Ophthalmologica*, 2002;216:449-454.
7. SERLE JB, KATZ LJ, MCLAURIN E *et al.* 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. BACHARACH J, DUBINER HB, LEVY B *et al.* Double-masked, randomized, dose-response study of AR-13324 *versus* latanoprost in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology*, 2015;122:302-307.
9. ASRANI S, BACHARACH J, HOLLAND E *et al.* Fixed-Dose Combination of Netarsudil and Latanoprost in Ocular Hypertension and Open-Angle Glaucoma: Pooled Efficacy/Safety Analysis of Phase 3 MERCURY-1 and -2. *Adv Ther*, 2020;37:1620-1631.
10. 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.
11. 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.
12. KAWASE K, VITTITOW JL, WEINREB RN *et al.* JUPITER Study Group. Long-term Safety and Efficacy of Latanoprostene Bunod 0.024% in Japanese Subjects with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension: The JUPITER Study. *Adv Ther*, 2016;33:1612-1627.
13. HUI F, TANG J, WILLIAMS PA, MCGUINNESS MB *et al.* Improvement in inner retinal function in glaucoma with nicotinamide (vitamin B3) supplementation: A crossover randomized clinical trial. *CLIN EXP OPHTHALMOL*, 2020;48:903-914.
14. LEWIS RA, CHRISTIE W, DAY D *et al.* Bimatoprost Sustained-Release Implants for Glaucoma Therapy: 6-Month Results From a Phase I/II Clinical Trial. *Am J Ophthalmol*. 2017;175:137-147.
15. MEDEIROS F, SHEYBANI A, SHAH M *et al.* Single Administration of Intracameral Bimatoprost Implant 10 µg in Patients with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension. *Ophthalmol Ther*, 2022;11:1517-1537.
16. IBACH M. Interim results of a prospective phase II study of travoprost intraocular implants. Paper presented at the American Academy of Optometry Annual Meeting; November 9, 2018; San Antonio, Texas.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêt suivants : consultante pour Thea, Horus, Bausch + Lomb, Zeiss, Densmore, Santen.

Avec la collaboration des laboratoires Densmore.