



PAR LE **DOCTEUR JEAN-PIERRE LAGACÉ**  
OPTOMÉTRISTE, M.Sc.

ARTICLE 1

.....

## Traitement du glaucome et observance des patients : les implants à la rescousse ? • partie I



Les nouveaux traitements du glaucome sont très nombreux et de plus en plus d'avancées scientifiques devraient améliorer non seulement l'efficacité thérapeutique, mais aussi l'observance des patients.

Les médicaments topiques s'améliorent sans cesse et le laser est de plus en plus utilisé pour diminuer la dépendance des patients aux gouttes topiques. De nouvelles techniques comme la chirurgie micro-invasive du glaucome (CMIG) pour la pose des endoprothèses (stent) améliorent sans cesse le confort et l'efficacité des traitements. La pose d'implants médicamenteux pour le relâchement continu des médicaments est sans doute LA nouvelle technique en ce qui concerne le traitement du glaucome.

Plusieurs facteurs vont influencer l'efficacité du traitement du glaucome. D'abord l'observance des patients à s'instiller leurs gouttes topiques, l'administration et la pénétration oculaire de ces médicaments, les réactions oculaires désagréables, voire même pénibles, au contenu des gouttes, le nombre de gouttes par jour et l'observance. La chirurgie (trabéculéctomie, la sclérectomie non perforante et la chirurgie mini-invasive du glaucome) et les nouveaux implants intraoculaires qui permettent la délivrance du médicament pendant de nombreuses semaines ou mois pourraient aider à ce que le patient soit moins dépendant de ces gouttes oculaires.

## 1. L'observance des patients

On sait que la progression du glaucome est très influencée par le fait que les patients sont assidus à leur traitement. Et normalement, moins il y a de gouttes différentes pour traiter un patient, meilleure est l'observance. Mais est-ce toujours vrai ?

.....

**Une étude d'Okeke<sup>1</sup> a montré que près de 45% des patients qui se savaient surveillés pour l'observance d'un traitement à une prise par jour de travoprost (Travatan<sup>®</sup>, Alcon) ont pris leurs gouttes moins de trois fois sur quatre.**

.....

L'observance des patients a été contrôlée sur une période de trois mois avec un dispositif électronique spécifique (Travatan\* DosingAid) qui se place sur le flacon lui-même et qui enregistre les données qui sont ensuite transférées sur un ordinateur. L'analyse a commencé pendant une période de huit semaines après les deux premières semaines et s'est achevée deux semaines avant la visite à trois mois.

Sur 196 patients évaluables, **le taux moyen d'observance était de 71%**. 55,6% des patients avaient pris plus de 75% des doses attendues. Ceux qui avaient une observance de moins de 50% des doses ont fait des progrès après une visite intermédiaire.

Une seconde étude, celle de Tchabi et coll.<sup>2</sup>, mentionne que même si 90,8% des patients connaissaient le caractère chronique du GPAO, que 91,7% savaient que, en l'absence de traitement, le GPAO évoluait vers la cécité irréversible, que 90% savaient que le traitement médical était institué à vie et 84,2% savaient que la régularité des horaires de prise du traitement devait être respectée, **le taux d'observance globale était de 53,3%**. Seuls l'assiduité aux consultations de suivi et le respect des horaires de prise du traitement étaient retrouvés comme facteurs influents ( $p < 0,05$ ).

Une étude de Mushegera<sup>3</sup> montre que l'observance était jugée bonne dans 18% des cas, moyenne dans 30,8% des cas et **mauvaise dans 51,1% des cas**.

Robin et Covert<sup>4</sup> ont examiné l'influence de l'ajout d'un médicament sur le taux de renouvellement (et, par déduction, de l'observance) lorsqu'un deuxième médicament est ajouté à un médicament utilisé une fois par jour.

Pour chaque patient, le nombre moyen de jours entre les renouvellements a été calculé à la fois pour la période précédant et celle suivant l'ajout du second médicament, et une différence inter-période dans l'intervalle de renouvellement entre les 2 périodes a été calculée.

L'âge moyen de la population utilisant un traitement de seconde ligne était de  $68,3 \pm 14,5$  ans (étendue de 4-97 ans), et 56% étaient des femmes. Dans cette population de 1784 patients qui utilisaient 2 médicaments oculohypotenseurs différents, les intervalles moyens de renouvellement du latanoprost étaient de  $40,6 \pm 21,8$  jours avant l'ajout d'un second médicament et de  $47,4 \pm 24,4$  jours après l'ajout d'un second médicament, avec une augmentation moyenne de  $6,7 \pm 25,6$  jours. Pour 22,9% (409/1784) des patients, l'intervalle était augmenté de  $> 2$  semaines ( $P < 0,0001$ ). L'intervalle moyen de renouvellement était plus long que celui des 3146 patients qui ont continué à prendre du latanoprost en monothérapie, qui était de  $41 \pm 24$  jours.

Ainsi, cette augmentation statistiquement et cliniquement significative des intervalles de recharge peut affecter le contrôle de la pression intraoculaire. Les auteurs suggèrent que, lors de l'ajout d'un second médicament, les médecins doivent tenir compte de l'impact possible sur l'adhésion du patient au premier médicament.

Olthoff et coll. ont effectué une recherche documentaire dans des bases de données. Trente-quatre articles décrivant 29 études quantitatives originales, en anglais, allemand, français ou néerlandais, ont été inclus.

Les proportions de patients qui s'écartent de leur régime médicamenteux prescrit varient de 5% à 80%. L'impact de la non-conformité sur le résultat clinique n'a pas encore été établi. Ainsi, la non-observance du traitement hypotenseur est fréquente chez les patients atteints de glaucome. Cependant, il n'y a pas de preuves solides soutenant une relation entre la non-observance et la progression de la perte de champ visuel.

## 2. Administration et pénétration oculaire des médicaments topiques

### Barrières à la pénétration oculaire

Chaque goutte de médicament contient environ 50  $\mu$ l et le temps de contact à la surface oculaire est de moins de 5 minutes<sup>6</sup>.

Seulement  $\pm 5\%$  d'une dose pénètre la cornée et se rend aux tissus intraoculaires<sup>7</sup>.

Les différents facteurs qui influencent la pénétration oculaire sont :

- le volume des larmes<sup>6,7</sup>
- le larmolement et les clignements<sup>6,8</sup>
- l'absorption conjonctivale et sclérale<sup>6,8</sup>
- l'absorption cornéenne<sup>7,8</sup>

De plus, seulement 39% des tentatives d'instillation des gouttes ophtalmiques atteignent l'œil<sup>9</sup>. En moyenne, 1,4 goutte est administrée par tentative<sup>9</sup>. Dans un essai clinique typique, 16,5% des patients éprouvent des effets secondaires et 28,1% interrompent le traitement<sup>10</sup>.

Facteurs associés à la perte visuelle chez les patients présentant des modifications glaucomateuses avancées de la tête du nerf optique.

Nous avons évalué les facteurs associés à la diminution ou à la stabilité de la fonction visuelle chez 72 patients atteints de glaucome primaire à angle ouvert et d'une excavation complète de la papille optique qui ont été suivis pendant cinq ans ou plus. Nous avons constaté une pression intraoculaire moyenne ( $15,4 \pm 2,7$  mm Hg) et maximale ( $24,5 \pm 6,9$  mm Hg) significativement plus faible chez les patients dont la vision est restée stable que chez ceux dont la vision a diminué ( $21,3 \pm 3,2$  et  $39,2 \pm 11,0$  mm Hg, respectivement) (test t,  $P < 0,001$ )<sup>11</sup>.

De plus, la variance des lectures de pression intraoculaire individuelles de chaque patient mesurées pendant la période de suivi était plus faible dans le groupe dont la vision était stable (4,5 mm Hg) que chez ceux dont la vision avait baissé (9,0 mm Hg) (test F,  $P < 0,001$ ).

L'analyse discriminante par étapes a révélé que la pression intraoculaire moyenne, la variance des mesures de la pression intraoculaire d'un individu dans le temps, les antécédents de trabéculoplastie au laser Argon et l'observance du traitement permettaient de distinguer 92,9% des patients (52 sur 56) dont la vision est restée stable et 87,5% des patients (14 sur 16) dont la vision a diminué. La réduction de la pression intraoculaire et l'observance du traitement sont importantes chez les patients présentant une cupule glaucomateuse complète de la papille optique.

### 3. Le rôle des préservateurs dans les médicaments topiques • les yeux secs

Les préservateurs (surtout le chlorure de benzalkonium) dans certaines gouttes topiques peuvent causer des changements à la surface oculaire, qui peuvent causer des dommages inflammatoires au film lacrymal<sup>9</sup>. De plus, les préservateurs augmentent la fréquence des symptômes de picotement et de brûlement, comparativement aux gouttes sans préservateurs<sup>10</sup>.

#### Les conservateurs dans les gouttes ophtalmiques: le bon, le truant et la brute

L'utilisation à long terme de médicaments topiques peut induire des modifications de la surface oculaire, entraînant une gêne oculaire, une instabilité du film lacrymal, une inflammation conjonctivale, une fibrose sous-conjonctivale, une apoptose épithéliale, une altération de la surface cornéenne et le risque potentiel d'échec d'une nouvelle chirurgie du glaucome<sup>12-13</sup>.

Une inflammation sous-clinique a également été décrite chez des patients recevant des traitements antiglaucomateux pendant de longues périodes. Cependant, les mécanismes impliqués, c'est-à-dire allergiques, toxiques ou inflammatoires, ainsi que les rôles respectifs du composé actif et du conservateur dans l'induction des effets toxiques et/ou pro-inflammatoires des solutions ophtalmiques, sont encore débattus. Le conservateur le plus fréquemment utilisé, le chlorure de benzalkonium (BAK), a constamment démontré ses effets toxiques dans des études de laboratoire, expérimentales et cliniques.

En tant qu'ammonium quaternaire, il a été démontré que ce composé provoque l'instabilité du film lacrymal, la perte de cellules gobelets, la métaplasie squameuse et l'apoptose de la conjonctive, la rupture de la barrière de l'épithélium cornéen et des dommages aux tissus oculaires plus profonds. Les mécanismes à l'origine de ces effets n'ont pas été entièrement élucidés, bien que l'implication des réactions immuno-inflammatoires avec la libération de cytokines pro-inflammatoires, l'apoptose, le stress oxydatif, ainsi que les interactions directes avec les composants lipidiques du film lacrymal et des membranes cellulaires aient été bien établies.

.....

**Les effets indésirables induits par les conservateurs sont donc loin de se limiter aux seules réactions allergiques, et les effets secondaires sont souvent très difficiles à identifier, car ils se manifestent le plus souvent de manière différée ou peu spécifique. Il faut donc veiller à éviter l'utilisation à long terme des conservateurs, sinon il faut développer une alternative moins toxique au BAK, car ce composé faiblement allergène, mais hautement toxique exerce des effets dose et temps-dépendants.**

.....

Sur la base de tous ces rapports expérimentaux et cliniques, il serait souhaitable d'utiliser des solutions sans benzalkonium dans la mesure du possible, en particulier chez les patients les plus exposés à des doses élevées ou à des traitements prolongés, chez ceux qui souffrent de maladies de la surface oculaire préexistantes ou concomitantes, et chez ceux qui présentent des effets secondaires liés à la surface oculaire. En effet, les symptômes légers ne doivent pas être sous-estimés, négligés ou niés, car ils peuvent très bien être les manifestations apparentes de réactions sous-cliniques plus sévères, potentiellement menaçantes, qui peuvent plus tard causer des soucis majeurs.

## Prévalence des symptômes et signes oculaires avec des médicaments pour le glaucome conservés et sans conservateur

**Déterminer l'incidence de la toxicité oculaire des conservateurs avec les médicaments pour le glaucome.**

**Méthodes:** Une enquête épidémiologique prospective a été menée en 1999 par 249 ophtalmologistes sur 4107 patients. Les symptômes oculaires, la conjonctive, la cornée et les paupières ont été évalués. Un test du  $\chi^2$  a été utilisé pour les différences entre les collyres conservés (P) et les collyres sans conservateur (PF)<sup>14</sup>.

**Résultats:** 84% des patients ont utilisé des collyres P, 13% des collyres PF et 3% une combinaison de collyres P et PF. Tous les symptômes étaient plus fréquents avec les gouttes P qu'avec les gouttes PF ( $p < 0,001$ ): inconfort lors de l'instillation (43% contre 17%), et symptômes entre les instillations tels que sensation de brûlure et de picotement (40% contre 22%), sensation de corps étranger (31% contre 14%), sensation d'œil sec (23% contre 14%), larmoiement (21% contre 14%), et démangeaisons des paupières (18% contre 10%). Une incidence accrue ( $> 2$  fois) des signes oculaires a été observée avec le collyre P. La prévalence des signes et symptômes était dose-dépendante, augmentant avec le nombre de gouttes P. Une réduction des symptômes et des signes a été observée lorsque les patients sont passés du collyre P au collyre PF ( $p < 0,001$ ).

**Conclusions:** Les symptômes et les signes sont moins fréquents lorsque les gouttes PF sont utilisées. De plus, la plupart des effets indésirables induits par le glaucome avec P sont réversibles après suppression des conservateurs.

## Prévalence importante des yeux secs et glaucome observée dans des études cliniques<sup>15</sup>



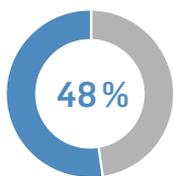
## Prévalence des plaintes relatives à la surface oculaire chez les patients atteints de glaucome et utilisant des médicaments topiques pour réduire la pression intraoculaire

**Objectif:** Déterminer la prévalence de la maladie de la surface oculaire (MSO) chez les patients atteints de glaucome qui suivent un traitement topique pour abaisser la pression intraoculaire (PIO)<sup>16</sup>.

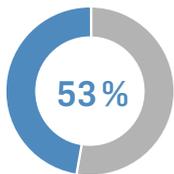
**Méthodes:** Cette étude d'observation prospective a recruté des patients atteints de glaucome primaire à angle ouvert ou d'hypertension oculaire qui suivaient un traitement topique pour abaisser la PIO. Les patients inscrits ont rempli l'indice de maladie de la surface oculaire (OSDI) et les scores OSDI (0-100, 0 représentant l'absence de symptômes) ont été calculés pour chaque patient. Les antécédents médicaux, les données démographiques et les informations sur les médicaments concomitants ont également été recueillis.

**Résultats:** Au total, 630 patients de 10 sites ont participé à l'étude. Parmi eux, 305 patients (48,4%) ont obtenu un score OSDI indiquant des symptômes de TSO légers ( $n = 134$ , 21,3%), modérés ( $n = 84$ , 13,3%) ou graves ( $n = 87$ , 13,8%). Les scores OSDI étaient significativement différents entre les patients avec et sans diagnostic préalable de syndrome de l'œil sec ( $25,2 \pm 15,4$  vs  $15,4 \pm 15,8$ , respectivement;  $P = 0,0036$ ) et entre les patients qui utilisaient ou non des larmes artificielles au moment de la participation à l'étude ( $23,0 \pm 15,6$  vs  $15,3 \pm 15,8$ , respectivement;  $P = 0,0046$ ). Les scores moyens de l'OSDI variaient significativement en fonction du nombre de médicaments topiques abaissant la PIO utilisés, les scores de l'OSDI étant plus élevés (plus sévères) chez les patients utilisant plusieurs médicaments abaissant la PIO. Plus précisément, les patients prenant un seul médicament avaient un score OSDI moyen de  $12,9 \pm 13,1$ , ce qui était significativement inférieur à celui des patients prenant 2 ( $16,7 \pm 17,0$ ;  $P = 0,007$ ) ou 3 médicaments ( $19,4 \pm 18,1$ ;  $P = 0,0001$ ).

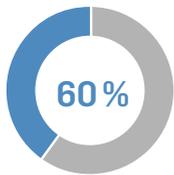
**Conclusions:** LA MSO est prévalente chez les patients atteints de glaucome traités médicalement. La sévérité des symptômes du OSDI est positivement corrélée au nombre de médicaments utilisés pour abaisser la PIO.



- N - 630<sup>1</sup>
- 48% avec scores OSDI anormaux



- N - 19666<sup>2</sup>
- 53% diagnostiqués avec yeux secs



- N - 101<sup>3</sup>
- 33% yeux secs légers à modérés
- 27% yeux secs sévères

1. Fechtner RD, et al. *Cornea*, 2010 29(6):618-21.  
2. Erb C, et al. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008 246:1593-1601.  
3. Leung EW, et al. *J Glaucoma*. 2008 17:3 50-5.

## Registre allemand des patients atteints de glaucome et souffrant d'œil sec. I. Résultats de base concernant l'œil sec

**Contexte:** L'objectif de ce registre était de déterminer les liens entre le glaucome, l'âge, les maladies concomitantes, les médicaments et l'œil sec dans un grand groupe de patients glaucomeux<sup>17</sup>.

**Méthodes:** Un total de 20 506 patients provenant de 900 centres en Allemagne ont été inclus. Les 30 premiers patients glaucomeux consécutifs de chaque centre ont été recrutés. Des données épidémiologiques ainsi que des informations sur le glaucome, les médicaments, les maladies concomitantes, l'œil sec et les symptômes locaux ont été obtenues au moyen d'un questionnaire. Nous avons analysé le glaucome primaire à angle ouvert (GPAO), le glaucome à pseudo-exfoliation (PEX) et le glaucome pigmentaire (PDG).

**Résultats:** Selon les données du registre, les femmes sont plus nombreuses à développer un œil sec et un glaucome que les hommes (56,9 vs 45,7%). Les maladies systémiques concomitantes les plus fréquentes étaient l'hypertension (48,1%), le diabète sucré (22,5%) et la sécheresse de la bouche, du nez et de la peau (11,3%). Comme prévu, l'incidence la plus élevée de sécheresse oculaire a été observée chez les patients souffrant de sécheresse de la bouche, du nez et de la peau. La sécheresse oculaire est apparue à des fréquences différentes selon le type de glaucome: PEX>POAG>PDG. L'incidence de l'œil sec augmente avec l'âge. La différence entre les sexes dans l'apparition de l'œil sec devient apparente à partir de 50 ans. L'œil sec est plus fréquent lorsque trois médicaments antiglaucomeux ou plus sont utilisés et augmente avec la durée de la maladie glaucomeuse.

**Conclusions:** Nous publions les premiers résultats du registre allemand sur le glaucome et l'œil sec. Nous avons constaté que l'apparition de l'œil sec est liée à plusieurs facteurs. Ainsi, le type de glaucome a un impact sur le risque d'œil sec. La quantité de gouttes ophtalmiques appliquées joue également un rôle dans le développement du syndrome de l'œil sec si plus de trois médicaments sont utilisés. Alors que le POAG est généralement traité avec un seul médicament, le PEX et le PDG ont tendance à être traités avec plusieurs médicaments. La différence entre les sexes dans l'apparition de l'œil sec devient apparente à partir de l'âge de 50 ans. En raison du cercle vicieux de l'œil sec, les collyres antiglaucomeux contenant du chlorure de benzalkonium compromettent l'observance du patient. Les résultats de ce registre sont donc d'une importance capitale pour la prise en charge des patients atteints de glaucome.

### Prévalence des maladies de la surface oculaire chez les patients atteints de glaucome

**Objectif:** Examiner la prévalence de la maladie de la surface oculaire (OSD) chez les patients atteints de glaucome<sup>18</sup>.

**Méthodes:** Il s'agissait d'une étude transversale. Cent un patients, âgés de 18 ans ou plus, atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire ont été recrutés consécutivement pour l'étude.

Les patients ayant des antécédents d'utilisation de cyclosporine, de stéroïdes, d'anti-inflammatoires oculaires non stéroïdiens topiques ou de bouchons ponctuels au cours des trois derniers mois ont été exclus. Chaque patient a rempli un questionnaire sur l'indice de maladie de la surface oculaire et a été évalué par le test de Schirmer, la coloration cornéenne et conjonctivale au vert de lissamine et le temps de rupture des larmes.

**Résultats:** En utilisant l'index des maladies de la surface oculaire pour mesurer les symptômes de l'œil sec, 60 (59%) patients ont rapporté des symptômes dans au moins un œil. Des symptômes sévères ont été signalés par 27 (27%) patients. Le test de Schirmer a montré que 62 (61%) patients présentaient une diminution de la production de larmes dans au moins un œil. Une déficience lacrymale sévère a été présentée chez 35 (35%) patients. La coloration cornéenne et conjonctivale au vert de lissamine a donné des résultats positifs chez 22 patients (22%). Aucun ne présentait une coloration sévère. Le temps de rupture des larmes a révélé une qualité anormale des larmes chez 79 (78%) patients et une diminution sévère de la qualité des larmes a été constatée dans au moins un œil chez 66 (65%) patients. Des modèles de régression logistique multivariés ont été utilisés pour étudier l'association entre le nombre de gouttes ophtalmiques contenant du chlorure de benzalkonium (BAK) et les résultats des tests cliniques de l'OSD. Après ajustement pour l'âge et le sexe, chaque goutte oculaire supplémentaire contenant du BAK était associée à une probabilité environ 2 fois plus élevée de présenter des résultats anormaux au test de coloration au vert de lissamine (odds ratio=2,03; intervalle de confiance à 95%: 1,06 à 3,89; P = 0,034).

**Conclusion:** Une grande proportion de patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire présentait des signes et/ou des symptômes de DSO dans au moins un œil. La coexistence de l'OSD et l'utilisation de médicaments contenant du BAK peuvent avoir un impact sur la qualité de vie liée à la vision dans cette population de patients.

## 4. Le nombre de gouttes topiques par jour

L'impact du nombre de gouttes topiques par jour est déterminant pour les symptômes liés à l'œil sec. Rossi et coll.<sup>18</sup> ont calculé le pourcentage de patients souffrant des yeux secs: une goutte: 11%; 2 gouttes: 39%; 3 gouttes et plus: 40%. Erb et coll.<sup>17</sup> montrent les pourcentages suivants: une goutte: 51%; 2 gouttes: 55%; 3 gouttes et plus: 60%.

### Qualité de vie liée au syndrome de l'œil sec chez les patients atteints de glaucome

**Objectif:** Vérifier la présence du syndrome de l'œil sec (DES) chez les patients traités pour glaucome et analyser l'impact du DES sur la qualité de vie (QOL) des patients par rapport au groupe témoin<sup>19</sup>.

**Méthodes:** Dans cette étude observationnelle transversale, 61 patients ont été recrutés dans un cabinet clinique. Les patients ont été divisés en trois groupes selon le nombre de gouttes de glaucome instillées par jour (G1=1 goutte/jour, G2=2 gouttes/jour, G3=3 gouttes/jour). Un groupe témoin de 20 sujets a également été sélectionné (GO).

Tous les sujets ont été soumis à un examen oculaire complet (y compris la fonction lacrymale et l'état de la surface oculaire) et ont rempli le questionnaire sur la fonction visuelle du National Eye Institute (NEI-VFQ) en 25 points, le questionnaire sur l'échelle des symptômes du glaucome (GSS) et l'indice de maladie de la surface oculaire (OSDI). Le DES a été défini comme la présence d'une kératite ponctuée et d'une diminution du temps de rupture. L'analyse statistique a été réalisée en appliquant l'analyse de variance de Kruskal-Wallis et les tests U de Mann-Whitney (pour comparer les valeurs médianes entre les groupes) ainsi que le test du  $\chi^2$  et le test de Fisher (pour vérifier les différences significatives).

**Résultats:** Un total de 40% des patients G3 et 39% des patients G2 ont présenté un DES contre 11% des G1 et 5% des G0 ( $p = 0,01$ ). La qualité de vie était significativement influencée et altérée (moyenne totale NEI-VFQ 25 et moyenne totale et moyenne des symptômes GSS:  $p = 0,0085$ ,  $p = 0,006$  et  $p = 0,03$ , respectivement). L'OSDI a mis en évidence des différences par groupe: 26% des G2 et 15% des G3 présentaient un OSDI modéré et 15% des G3 et 8,7% des G2 un OSDI sévère ( $p > 0,05$ ).

**Conclusions:** Les patients atteints de glaucome traité par voie topique présentent plus souvent un DES qu'un groupe témoin similaire ( $p = 0,01$ ). La présence de DES influence négativement la qualité de vie du patient. L'état de la surface oculaire des patients atteints de glaucome doit être évalué régulièrement pour assurer la détection et le traitement en temps utile des signes pathologiques sur la surface oculaire.

### **Obstacles à l'observance du traitement du glaucome chez les anciens combattants: Symptômes de sécheresse oculaire et troubles de l'anxiété**

**Objectif:** Identifier les obstacles à l'observance du traitement médical du glaucome chez les anciens combattants<sup>20</sup>.

**Méthodes:** Les patients atteints de glaucome de la clinique ophtalmologique des vétérans de Miami ( $n = 74$ ) ont répondu à un questionnaire de 63 questions concernant les symptômes de l'œil sec, les maladies systémiques concomitantes et les médicaments. L'association entre l'observance médicale du glaucome a été définie comme l'adhésion autodéclarée aux régimes de gouttes plus de 75% du temps.

**Résultats:** Quatre-vingts pour cent des vétérans ( $n = 59$ ) ont déclaré respecter le traitement du glaucome. Des symptômes de sécheresse oculaire (définis par un score  $\geq 6$  au Dry Eye Questionnaire) ont été signalés par 39% ( $n = 29$ ), et leur présence était associée à une moindre observance (63% vs 89%,  $P = 0,007$ ). L'anxiété et le syndrome de stress post-traumatique (SSPT) étaient également associés à une non-observance significative (64% vs 83%,  $P = 0,05$  et 58% vs 84%,  $P = 0,02$ , respectivement). Les autres facteurs étudiés, notamment les données démographiques, la dépression ( $P = 0,11$ ) et les régimes de glaucome, n'ont pas joué un rôle significatif dans l'observance du traitement du glaucome.

**Conclusions:** Les symptômes de sécheresse oculaire, le SSPT et l'anxiété étaient associés à une diminution de l'observance du traitement médical du glaucome.

L'identification et le traitement des maladies sous-jacentes de la surface oculaire et des troubles anxieux peuvent conduire à une meilleure observance du traitement du glaucome.

## **5. Et les champs visuels ?**

### **Résultats sur le champ visuel de l'essai multicentrique, randomisé et contrôlé sur le laser dans le glaucome et l'hypertension oculaire (LiHT)**

**Objectif:** Comparer les résultats du champ visuel (CV) des patients atteints d'hypertension oculaire et de glaucome traités d'abord par un traitement par gouttes avec ceux traités d'abord par une trabéculoplastie sélective au laser (SLT)<sup>21</sup>.

**Conception:** Analyse secondaire des patients de l'étude *Laser in Glaucoma and Ocular Hypertension*, un essai contrôlé randomisé multicentrique.

**Participants:** Trois cent quarante-quatre patients (588 yeux) traités d'abord par un traitement par gouttes et 344 patients (590 yeux) traités d'abord par SLT.

**Méthodes:** Les champs visuels ont été mesurés à l'aide d'une périmétrie automatisée standard et disposés en séries (durée et longueur médianes, 9 CV sur 48 mois). Des modèles linéaires hiérarchiques ont été utilisés pour estimer les taux de progression ponctuelle des champs visuels, dont la moyenne a ensuite été calculée pour produire une estimation globale de la progression pour chaque œil. Les proportions de points et de patients de chaque groupe de traitement présentant une progression rapide ( $< -1$  dB/an) ou modérée ( $< -0,5$  dB/an) ont été comparées à l'aide d'une régression log-binomiale.

**Principaux critères d'évaluation:** Taux de progression ponctuelle et globale de la déviation totale (DT) et de la déviation du pattern (DP).

**Résultats:** Une plus grande proportion d'yeux a subi une progression modérée ou rapide de la déviation totale dans le groupe de traitement par gouttes par rapport au groupe SLT (26,2% contre 16,9%; rapport de risque [RR], 1,55; intervalle de confiance à 95% [IC], 1,23-1,93;  $P < 0,001$ ). Un schéma similaire a été observé pour les taux ponctuels (traitement par gouttes, 26,1% contre SLT, 19,0%; RR, 1,37; IC à 95%, 1,33-1,42;  $P < 0,001$ ). Une plus grande proportion de taux ponctuels de DP a été classée comme modérée ou rapide dans le groupe de thérapie par gouttes (thérapie par gouttes, 11,5% contre le groupe témoin, 8,3%; RR, 1,39; IC à 95%, 1,32-1,46;  $P < 0,001$ ). Aucune différence statistique n'a été constatée dans la proportion d'yeux ayant subi une progression modérée ou rapide de la DP (traitement par gouttes, 9,9% vs SLT, 7,1%; RR, 1,39; IC à 95%, 0,95, 2,03;  $P = 0,0928$ ).

**Conclusions:** Une proportion légèrement plus importante de patients hypertendus et glaucomeux traités en premier lieu par un traitement par gouttes ont subi une progression rapide de la FV par rapport à ceux traités en premier lieu par SLT. Moins de progression de la perte de champ visuel, malgré des pressions intraoculaires similaires.

## Raisons de la perte progressive du champ visuel malgré un glaucome contrôlé

### Fluctuations élevées de la PIO

Les glaucomes secondaires tels que les glaucomes pseudoexfoliatifs et pigmentaires présentent des fluctuations élevées de la PIO, qui varient en fonction de la dispersion du matériel de pseudoexfoliation ou du pigment dans l'angle de la chambre antérieure. Les pics de PIO sont imprévisibles et variables en temps et en amplitude et peuvent être manqués par la courbe diurne même si elle est effectuée toutes les 2 heures. Ils peuvent se produire entre les mesures de la PIO et peuvent être manqués. Pour remédier à cela, une surveillance fréquente de la PIO, y compris au coucher et à des intervalles plus courts, peut permettre de détecter ces patients. Les patients présentant des fluctuations élevées et importantes qui suivent un traitement médical complet peuvent bénéficier d'une chirurgie précoce du glaucome, soit une trabéculotomie avec mitomycine C, soit une procédure de shunt. Cependant, les patients sans fluctuations de la PIO peuvent devenir aveugles pour d'autres raisons, comme indiqué ci-dessous<sup>22</sup>.

### Augmentation de la PIO en position couchée (au moment du coucher)

Les gens passent environ un tiers de la journée (6-8 heures) à dormir<sup>23</sup>. Le temps de repos peut augmenter après la retraite. La PIO augmente en position couchée par rapport à la position debout ou assise chez les sujets sains de  $2,47 \pm 2,12$  mm Hg (moyenne  $\pm$  écart-type) ( $p < 0,001$ ) lorsqu'elle est mesurée par le tonomètre sans contact Keeler, Pulsair EasyEye<sup>24</sup>. Dans une autre étude, la PIO en position assise était de  $13,5 \pm 2,0$  mm Hg dans l'œil droit et de  $13,2 \pm 2,3$  mm Hg dans l'œil gauche chez des individus en bonne santé [3]. La PIO a augmenté en position couchée à  $16,8 \pm 2,3$  mm Hg et  $17,0 \pm 2,3$  mm Hg, respectivement ( $p = 0,001$ ). Cela peut entraîner une détérioration de la papille optique et des champs visuels. La courbe diurne n'a probablement aucune signification si le patient est réveillé au moment du coucher et que la pression est mesurée en position assise.

### Pression intracrânienne et pression intraoculaire

La pression intracrânienne (PIC) peut également influencer la progression du glaucome<sup>25-26</sup>. La PIC est dirigée à travers l'espace sous-arachnoïdien à l'opposé de la PIO à travers la lamina cribrosa, et la différence entre les deux est le gradient de pression translaminaire. Théoriquement, si ce gradient est faible, la progression peut être plus lente que s'il est élevé, mais cela peut ne pas être vrai. Une PIC et une PIO élevées avec un faible gradient peuvent être suffisantes pour provoquer une augmentation des lésions de la papille optique en raison de l'augmentation de la force de cisaillement dans la lame criblée et de la diminution du flux plasmatique axonal. Cela peut déclencher ou faciliter l'apoptose axonale.

### Augmentation de la PIO lors du sommeil sur l'œil ou les yeux affectés

La plupart des cliniciens ne vivent pas avec leurs patients glaucomeux et n'ont aucune idée de leur comportement dans la vie quotidienne. Les patients peuvent dormir sur leur(s) œil(s) affecté(s), ce qui entraîne une augmentation supplémentaire de la PIO en plus de celle provoquée par la position couchée.

Lorsque l'œil s'appuie sur le lit ou l'oreiller ou lorsque la masse entière de la tête recouvre tout ou partie du globe, la PIO augmente de 33%. On doit donc s'enquérir des habitudes de sommeil des patients glaucomeux. En fait, l'augmentation de la mesure de la PIO peut être observée chez les patients qui serrent les yeux pendant l'évaluation avec le tonomètre de Goldmann, ainsi qu'avec d'autres instruments. Elle peut également être observée si l'examineur appuie sur le globe pendant la mesure de la PIO<sup>22</sup>.

### Médicaments antihypertenseurs au coucher

Les patients atteints de glaucome sont généralement âgés et présentent de nombreuses pathologies associées au vieillissement, notamment l'athérosclérose et l'hypertension systémique. D'autres maladies ischémiques comme le diabète sucré peuvent également être rencontrées. La prise de médicaments antihypertenseurs avant de dormir augmente le risque de neuropathie optique ischémique antérieure (NIOA)<sup>27</sup>. Les médicaments antihypertenseurs diminuent la perfusion dans la papille optique, ce qui peut s'associer à des changements athérosclérotiques dans les vaisseaux sanguins. La NIOA peut être difficile à diagnostiquer chez les patients atteints de glaucome avancé. Dans le cas d'un glaucome avancé, la cupule peut être grande (rapport cupule/disque de 0,8 ou plus), et le bord est suffisamment fin pour ne pas distinguer la pâleur du bord suite à une NIOA supplémentaire. De plus, les défauts de champ de la NIOA peuvent se superposer aux défauts de champ visuel du glaucome. Dans le cas d'un glaucome avancé, les scotomes du champ visuel peuvent être suffisamment importants (par exemple, la vision tubulaire) pour empêcher la détection des scotomes supplémentaires causés par la NIOA. Selon la théorie vasculaire, le nerf optique peut également être endommagé par l'ischémie si la papille optique ne reçoit pas suffisamment d'oxygène, même en l'absence d'une NIOA. Ce dommage s'ajoute à celui causé par l'effet mécanique de la compression de la papille optique.

### Poursuite de l'apoptose neuronale

Les patients atteints de glaucome souffrent de la perte des axones des cellules ganglionnaires lorsqu'elles passent la papille optique. Deux théories expliquent cette perte axonale. La première est mécanique. Selon cette théorie, la force causée par la PIO entrave le transport (flux) axonal (micro-strangulation) et cela peut déclencher l'apoptose axonale<sup>28</sup>. La deuxième théorie est vasculaire. Cela signifie que la PIO entrave l'apport vasculaire à la papille optique. Cela provoque une ischémie relative du disque optique et déclenche l'apoptose. Il est probable que les deux mécanismes coexistent et que la force mécanique ait une plus grande influence. Néanmoins, l'apoptose, et non la dégénérescence/nécrose, est le mécanisme de mort axonale dans le glaucome.

L'apoptose est la mort cellulaire programmée, tandis que la nécrose est un processus différent qui implique des composants extracellulaires de l'inflammation. Elle consiste en plusieurs voies initiées par certains ligands extracellulaires tels que le ligand de mort programmée 1 (PD-L1), le ligand Fas (FasL), le facteur de nécrose tumorale (TNF), le facteur de croissance nerveuse (NGF), les facteurs de croissance et autres<sup>29-30</sup>.

Ces molécules se fixent à des récepteurs de la paroi cellulaire tels que le récepteur de la tropomyosine kinase (TRK), le récepteur de la tyrosine kinase (RTK), le récepteur du facteur de signalisation de l'apoptose (Fas) et le récepteur du facteur de nécrose tissulaire (TNFR) qui déclenchent des cascades intracellulaires faisant intervenir de multiples voies et molécules, dont la cascade des caspases. Ces processus se produisent dans le cytoplasme, le réticulum endoplasmique et les mitochondries et envoient des signaux au noyau pour qu'il dégénère.

Le résultat final est le rétrécissement du noyau, la fragmentation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et la mort de la cellule. Il est possible qu'il existe des mécanismes et des voies supplémentaires impliquant des cellules adjacentes telles que les astrocytes, les oligodendrocytes et même les cellules endothéliales vasculaires. Malgré une PIO contrôlée, l'apoptose peut se poursuivre une fois commencée, entraînant la mort de cellules ganglionnaires supplémentaires. Les cellules ganglionnaires à différents stades d'apoptose peuvent « signaler » aux cellules normales adjacentes de commencer la cascade d'apoptose, ce qui entraîne une perte supplémentaire de cellules neuronales.

### Recommandations pour prévenir une perte visuelle supplémentaire chez les patients dont le glaucome est contrôlé<sup>31</sup>

Les patients présentant des fluctuations élevées de la PIO ne sont pas contrôlés et peuvent bénéficier d'une chirurgie précoce telle que la trabéculotomie avec mitomycine C ou des procédures de shunt. Ces patients peuvent être repérés, car ils présentent généralement un glaucome secondaire, principalement pseudo-exfoliatif et pigmentaire. Il est utile de demander aux patients de dormir en position tête haute à 20-30°. La PIO diminue lorsque la tête du lit est inclinée à 30° et est de 14,2 ± 2,3 mm Hg OD et 14,1 ± 1,9 OS et non lorsque le patient dort sur plusieurs oreillers (16,3 ± 2,4 OD et 16,5 ± 2,6 OS). Dans une autre étude, la PIO a diminué de 16,02 ± 1,65 à 14,5 ± 1,36 mmHg<sup>31</sup>. La PIO peut diminuer de 9,33% chez les patients glaucomateux, et cet effet est constaté chez 82% d'entre eux. Les patients doivent éviter de dormir sur leur(s) œil (yeux) affecté(s). Dormir sur le dos ou même sur le côté tant que le rebord orbitaire repose sur l'oreiller est la meilleure option pour ces patients.

### Un essai prospectif randomisé comparant les implants Hydrus et iStent pour la chirurgie micro-invasive du glaucome dans le traitement autonome du glaucome à angle ouvert: l'étude COMPARE

**Objectif:** Comparer l'efficacité de différents dispositifs de chirurgie micro-invasive du glaucome (MIGS) pour réduire la pression intraoculaire (PIO) et les médicaments dans le glaucome à angle ouvert (GAO).

**Conception:** Essai clinique prospectif, multicentrique et randomisé.

**Participants:** Cent cinquante-deux yeux de 152 patients âgés de 45 à 84 ans atteints de glaucome à angle ouvert, angle de Shaffer de grade III-IV, meilleure acuité visuelle corrigée (BCVA) de 20/30 ou mieux, et PIO de 23 à 39 mm Hg après élimination de tous les médicaments hypotenseurs. Les yeux présentent un glaucome secondaire autre qu'un glaucome pseudo-exfoliatif ou pigmentaire, une fermeture de l'angle, une chirurgie incisionnelle antérieure du glaucome ou toute autre pathologie oculaire significative autre que le glaucome ont été exclus.

**Intervention:** Les yeux de l'étude ont été randomisés 1:1 pour recevoir un MIGS autonome composé soit d'un microstent Hydrus (Ivantisinc, Irvine, CA), soit de 2 dispositifs iStent Trabecular Micro Bypass (Glaukosinc, San Clemente, CA). Le suivi a été effectué 1 jour, 1 semaine, et 1, 3, 6 et 12 mois après l'opération.

**Principales mesures des résultats:** Différences au sein du groupe et entre les groupes concernant la PIO et les médicaments à 12 mois et succès chirurgical complet défini comme l'absence de chirurgie du glaucome répétée, une PIO de 18 mm Hg ou moins et l'absence de médicaments contre le glaucome. Les mesures de sécurité comprenaient la fréquence des complications chirurgicales, les changements d'acuité visuelle, les résultats de la lampe à fente et les événements indésirables.

**Résultats:** Les groupes d'étude étaient bien appariés en ce qui concerne les données démographiques de base, le statut du glaucome, l'utilisation de médicaments et la PIO de base. Le suivi à 12 mois a été effectué chez 148 des 152 sujets randomisés (97,3%). À 12 mois, l'Hydrus avait un taux plus élevé de succès chirurgical complet (P < 0,001) et une utilisation réduite de médicaments (différence = -0,6 médicament, P = 0,004). Un plus grand nombre de sujets Hydrus ne prenaient plus de médicaments à 12 mois (différence = 22,6%, P = 0,0057). Une chirurgie secondaire du glaucome a été pratiquée dans 2 yeux du groupe 2-iStent (3,9%) et dans aucun des yeux du groupe Hydrus. Deux yeux dans le groupe Hydrus et 1 dans le groupe 2-iStent ont présenté une perte de BCVA de ≥2 lignes.

**Conclusion:** Le MIGS autonome dans l'OAG avec l'Hydrus a entraîné un taux de réussite chirurgical plus élevé et moins de médicaments par rapport à la procédure 2-iStent. Les 2 dispositifs MIGS ont des profils de sécurité similaires.

### Efficacité de l'extraction précoce du cristallin pour le traitement du glaucome primaire à angle fermé (EAGLE): essai contrôlé randomisé

**Contexte:** Le glaucome primaire à angle fermé est une des principales causes de cécité irréversible dans le monde. Au stade précoce de la maladie, la pression intraoculaire augmente sans qu'il y ait perte visuelle. Comme le cristallin joue un rôle mécanistique majeur, l'extraction du cristallin pourrait être un traitement initial utile<sup>33</sup>.

**Méthodes:** Du 8 janvier 2009 au 28 décembre 2011, nous avons recruté des patients de 30 services ophtalmologiques hospitaliers dans cinq pays. La randomisation a été effectuée par une application Web. Les patients ont été assignés à subir une extraction des lentilles claires ou à recevoir des soins standard avec iridotomie périphérique au laser et traitement médical topique. Les patients admissibles étaient âgés de 50 ans ou plus, n'avaient pas de cataracte et présentaient une fermeture primaire de l'angle récemment diagnostiquée avec une pression intraoculaire de 30 mm Hg ou plus ou un glaucome primaire à angle fermé. Les critères d'évaluation co-primaires étaient l'état de santé rapporté par le patient, la pression intraoculaire et le rapport coût-efficacité différentiel par année de vie ajustée à la qualité gagnée 36 mois après le traitement. L'analyse a été effectuée en intention de traiter. Cette étude est enregistrée sous le numéro ISRCTN44464607.

**Résultats:** Sur les 418 participants inscrits, 155 avaient un angle fermé sans glaucome et 263 un glaucome primaire à angle fermé. Deux cent huit ont été assignés à l'extraction de lentilles claires et 211 aux soins standard, dont 351 (84%) avaient des données complètes sur l'état de santé et 366 (87%) sur la pression intraoculaire. Le score moyen de l'état de santé (0-87 [SD 0-12]), évalué à l'aide du questionnaire European Quality of Life-5 Dimensions, était supérieur de 0-052 (IC 95% 0-015-0-088,  $p = 0-005$ ) et la pression intraoculaire moyenne (16-6 [SD 3-5] mm Hg) inférieure de 1-18 mm Hg (IC 95% -1-99 à -0-38,  $p = 0-004$ ) après l'extraction des lentilles transparentes par rapport au traitement standard. Le rapport coût-efficacité incrémental était de 14284 £ pour l'extraction initiale de la lentille par rapport aux soins standard. Une perte irréversible de la vision est survenue chez un participant qui a subi une extraction de lentilles claires et chez trois qui ont reçu des soins standard. Aucun patient n'a eu d'effets indésirables graves.

**Interprétation:** L'extraction du cristallin a montré une plus grande efficacité et a été plus rentable que l'iridotomie périphérique au laser, et devrait être considérée comme une option de traitement de première ligne.

## 6. Les implants ou autres produits à libération prolongée à la rescousse ?

On a discuté des gouttes topiques qui sont souvent efficaces lorsqu'elles sont utilisées comme prescrites; les inconvénients des méthodes actuelles de prise en charge comprennent une faible observance du patient, des effets secondaires locaux et systémiques et, dans certains cas, une efficacité thérapeutique limitée. Les nouvelles plateformes d'administration de médicaments oculaires promettent de livrer des formulations médicamenteuses différenciées avec une administration ciblée et indépendante du patient. Plusieurs plateformes sont à différents stades de développement et présentent des données précliniques et cliniques prometteuses.

L'implant intracaméculaire de bimatoprost à libération prolongée (SR) (Durysta) a été approuvé aux États-Unis en mars 2020, ce qui en fait la première thérapie injectable à long terme disponible pour le traitement du glaucome. Un implant dure plusieurs mois, mais à ce jour, la FDA n'a approuvé Durysta que pour une seule utilisation dans chaque œil.

D'autres systèmes d'administration de médicaments hypotenseurs à libération prolongée sont en préparation. Un implant en phase II des essais cliniques est Travoprost XR (EnvisiaTherapeutics), un implant biodégradable de travoprost pour la chambre antérieure. iDose (Glaukos) est également en phase II des essais cliniques. Destiné à être administré au cours d'une procédure micro-invasive, cet implant de travoprost a été conçu pour libérer en continu des niveaux thérapeutiques du médicament pendant au moins un an. D'autres sont en cours d'essai.

Et il existe d'autres plateformes d'administration de médicaments à libération prolongée à différents stades de développement. Il s'agit notamment d'implants de surface, comme les lentilles de contact et les anneaux, et d'inserts destinés à être utilisés sur la surface oculaire, de gouttes gélifiées, de bouchons ponctuels, de composés à libération prolongée pouvant être injectés à différents endroits de l'œil, de formulations à base de nanoparticules, etc.

## Bimatoprost SR (Sustained-Release)

Il s'agit d'un implant intracaméculaire de bimatoprost (Allergan)<sup>34</sup>. Il a été approuvé par la FDA en 2020. L'implant bimatoprost SR est composé de polymères biodégradables conçus pour libérer le bimatoprost en chambre antérieure sur une période de 3 à 4 mois. Cet implant d'environ 1 mm s'injecte en cornée claire dans la chambre antérieure à l'aide d'un dispositif préchargé 28 Gauge. On demande au patient de maintenir une position droite après l'injection (1 heure) afin que le dispositif se place au niveau de l'angle iridocornéen inférieur. Dans une étude animale, par rapport à l'administration topique, les concentrations de médicament actif étaient 4400 fois plus élevées au niveau du corps iris-ciliaire avec l'implant bimatoprost SR. L'essai clinique de phase 3 a retrouvé des résultats prometteurs pour 2 dosages d'implants de bimatoprost SR (10 et 15 µg). Ils ont atteint le critère principal de non-infériorité par rapport au timolol à partir de la douzième semaine. Un an après 3 administrations, la PIO a été contrôlée chez la plupart des sujets sans traitement supplémentaire. L'implant bimatoprost SR pourrait être une réponse au problème d'observance et améliorer la qualité de vie.

**L'implant intracaméculaire de bimatoprost à libération prolongée permet d'acheminer le bimatoprost vers les tissus cibles tout en réduisant l'exposition du médicament aux tissus non ciblés**

**Objectif:** Explorer la distribution oculaire du bimatoprost après administration intracaméculaire d'un implant biodégradable de bimatoprost à libération prolongée (bimatoprost SR) par rapport à l'administration topique répétée d'une solution ophtalmique de bimatoprost 0,03% chez le chien. Il a été démontré précédemment que le bimatoprost SR et le bimatoprost 0,03% topique avaient des effets similaires sur la réduction de la pression intraoculaire chez l'homme dans un essai clinique de phase 1/2<sup>35</sup>.

**Méthodes:** Vingt-quatre chiens beagle ont reçu soit une fois par jour du bimatoprost topique à 0,03% pendant 7 jours, soit une administration intracaméculaire bilatérale de bimatoprost SR (15 µg). À des points de temps prédéterminés, les tissus oculaires ont été prélevés et les concentrations de bimatoprost et d'acide bimatoprost ont été quantifiées par chromatographie liquide-spectrométrie de masse en tandem.

**Résultats:** L'administration de bimatoprost SR a amélioré la distribution du médicament à l'étude vers un site d'action [corps irido-ciliaire (CIC)] par rapport au bimatoprost topique ( $C_{max}$  [bimatoprost+acide de bimatoprost] = 18200 et 4,13 ng/g, respectivement). Cependant, la distribution du médicament dans les tissus associés aux effets secondaires liés aux analogues de la prostaglandine (PGA) (c'est-à-dire, la conjonctive bulbaire, le bord des paupières et la graisse périorbitaire) était limitée après l'administration de bimatoprost SR ( $C_{max}$  [bimatoprost+acidebimatoprost] = BLQ [sous la limite de quantification] à 0,354 ng/g) par rapport à l'administration topique ( $C_{max}$  [bimatoprost+acidebimatoprost] = 36,6-2110 ng/g).

**Conclusions:** L'administration de bimatoprost SR chez le chien a permis de livrer sélectivement le médicament dans le CIC avec des niveaux de médicament faibles ou indétectables dans la surface oculaire et les tissus extraoculaires.

L'utilisation de bimatoprost SR pour le traitement du glaucome peut réduire l'incidence des effets indésirables généralement associés aux PGA topiques en ciblant l'administration de bimatoprost sur le site d'action clé de la classe des PGA et en réduisant l'exposition aux tissus non ciblés.

#### Identifiant ClinicalTrials.gov: NCT01157364

Innocuité et efficacité d'une nouvelle formulation ophtalmique de bimatoprost chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert et d'hypertension oculaire<sup>36</sup>

**Bref résumé:** Cette étude évaluera la sécurité et l'efficacité de nouvelles formulations ophtalmiques de bimatoprost chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert et d'hypertension oculaire. Au moins 3 dosages seront évalués en fonction de l'examen des données internes de chaque cohorte. Il était prévu que l'étude soit menée en 2 étapes. L'étape 1 était une étude ouverte et l'étape 2 devait être masquée, mais seule l'étape 1 a été réalisée.

**Médicament: bimatoprost 15 Qg génération 2**

**Médicament: bimatoprost 10 Qg génération 2**

**Médicament: bimatoprost 6 Qg génération 2**

**109 participants**

**Titre officiel:** Étude ouverte (étape 1) et randomisée (étape 2) de 24 mois sur l'innocuité et l'efficacité du système d'administration du bimatoprost chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

**Date réelle de début de l'étude: 23 septembre 2010**

**Date réelle d'achèvement de l'étude primaire: 27 juillet 2016**

**Date réelle de fin de l'étude: 9 août 2016**

#### Étude clinique de phase I/II de 24 mois sur l'implant de bimatoprost à libération prolongée (bimatoprost SR) chez des patients atteints de glaucome

**Objectif:** L'objectif de cette étude était d'évaluer la sécurité et les effets d'abaissement de la pression intraoculaire (PIO) sur 24 mois de l'administration d'un implant biodégradable de bimatoprost à libération prolongée (bimatoprost SR) par rapport à l'administration topique de bimatoprost 0,03% chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert (GAO)<sup>37</sup>.

**Méthodes:** Il s'agissait d'un essai clinique de phase I/II, prospectif, contrôlé par paires d'yeux, d'une durée de 24 mois et à doses variables. Au début de l'étude, après une période de lavage, des patients adultes atteints de glaucome à angle ouvert (N = 75) ont reçu du bimatoprost SR (6, 10, 15 ou 20 µg) par voie intracaméculaire dans l'œil étudié; l'autre œil a reçu du bimatoprost topique à 0,03% une fois par jour. Un médicament topique de secours pour réduire la PIO ou une seule administration répétée avec l'implant étaient autorisés. Le critère d'évaluation principal était la variation de la PIO par rapport aux valeurs de base. Les mesures de sécurité comprenaient les événements indésirables (EI).

**Résultats:** Au mois 24, la réduction moyenne de la PIO par rapport à la ligne de base était de 7,5, 7,3, 7,3 et 8,9 mm Hg dans les yeux traités par bimatoprost SR 6, 10, 15 et 20 µg, respectivement, contre 8,2 mm Hg dans les autres yeux regroupés; 68, 40 et 28% des yeux regroupés de l'étude n'avaient pas été secourus/traités aux mois 6, 12 et 24, respectivement. Les EI dans les yeux de l'étude qui sont survenus ≤ 2 jours après la procédure étaient généralement transitoires. Deux jours après la procédure, l'incidence globale des EI était similaire entre les yeux de l'étude et les autres yeux, certains événements généralement associés aux analogues topiques de la prostaglandine ayant une incidence plus faible dans les yeux de l'étude.

**Conclusions:** Le bimatoprost SR a montré des profils d'efficacité et de sécurité favorables jusqu'à 24 mois, toutes les doses évaluées démontrant des effets globaux de réduction de la PIO comparables à ceux du bimatoprost topique. L'administration ciblée et prolongée de bimatoprost a entraîné une baisse prolongée de la PIO, ce qui suggère que le bimatoprost SR pourrait représenter une nouvelle approche transformatrice du traitement du glaucome.

#### Identifiant ClinicalTrials.gov: NCT02250651

Efficacité et sécurité du bimatoprost à libération prolongée (SR) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire<sup>38</sup>

**Bref résumé:**

Cette étude évaluera l'efficacité et la sécurité du bimatoprost à libération prolongée (SR) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. L'étude comprend une période de traitement de 12 mois avec un suivi prolongé de 8 mois.

**528 participants**

**Titre officiel:** Efficacité et sécurité du bimatoprost SR chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

**Date réelle de début de l'étude: 15 décembre 2014**

**Date réelle de fin de l'étude: 25 octobre 2018**

**Date réelle de fin de l'étude: 22 juillet 2020**

#### Étude de phase 3, randomisée, sur 20 mois, de l'implant de bimatoprost dans le glaucome à angle ouvert et l'hypertension oculaire (ARTEMIS 1)

**Objectif:** Évaluer l'efficacité et la sécurité de l'abaissement de la pression intraoculaire (PIO) de l'implant de bimatoprost de 10 et 15-µg chez des sujets atteints de glaucome à angle ouvert (GAO) et d'hypertension oculaire (HTO) après des administrations initiales et répétées<sup>39</sup>.

**Conception:** Étude clinique de phase 3 randomisée, multicentrique, de 20 mois, à l'insu du sujet et de l'évaluateur d'efficacité, en groupes parallèles.

**Participants:** Adultes souffrant d'hyperactivité vésicale ou d'hypertension oculaire dans chaque œil, angle iridocornéen ouvert vers le bas dans l'œil étudié, et PIO de base de l'œil étudié (heure 0; 8 h) de 22-32 mm Hg après lavage.

**Méthodes:** Les yeux de l'étude ont reçu un implant de bimatoprost 10 µg (n = 198) ou 15 µg (n = 198) le jour 1 avec réadministration aux semaines 16 et 32, ou du maléate de timolol 0,5% topique deux fois par jour (n = 198). La pression intraoculaire a été mesurée aux heures 0 et 2 à chaque visite.

**Principaux critères d'évaluation:** Les principaux critères d'évaluation étaient la PIO et la variation par rapport à la PIO de base jusqu'à la semaine 12. Les mesures de sécurité comprenaient les effets indésirables suite au traitement (EIST) et la densité des cellules endothéliales cornéennes (CECD).

**Résultats:** Les deux doses de l'implant de bimatoprost étaient non inférieures au timolol en termes de réduction de la PIO après chaque administration. La PIO diurne moyenne était de 24,0, 24,2 et 23,9 mm Hg au début de l'étude et de 16,5-17,2, 16,5-17,0 et 17,1-17,5 mm Hg jusqu'à la semaine 12 dans les groupes implant de 10-µg, implant de 15-µg et timolol, respectivement. L'incidence des EIST cornéens et inflammatoires d'intérêt (par exemple, perte de cellules endothéliales cornéennes, iritis) était plus élevée avec l'implant de bimatoprost qu'avec le timolol et plus élevée avec la force de la dose de 15-µg. L'incidence des EIST cornéens a augmenté après des traitements répétés; avec 3 administrations à intervalles fixes de 16 semaines, l'incidence de la perte de CECD ≥ 20% était de 10,2% (implant de 10-µg) et de 21,8% (implant de 15-µg). L'acuité visuelle moyenne mieux corrigée (BCVA) était stable; 3 sujets traités par l'implant avec des EIST cornéens avaient une perte de BCVA > 2 lignes lors de leur dernière visite.

**Conclusions:** Les deux doses de l'implant de bimatoprost ont satisfait au critère principal de non-infériorité par rapport au timolol jusqu'à la semaine 12. Un an après 3 administrations, la PIO était contrôlée chez la plupart des sujets sans traitement supplémentaire. L'évaluation risque-bénéfice a favorisé l'implant de 10-µg par rapport à l'implant de 15-µg. Des études en cours évaluent d'autres schémas d'administration pour réduire le potentiel de perte de CECD. L'implant de bimatoprost a le potentiel d'améliorer l'observance et de réduire la charge de traitement dans le glaucome.

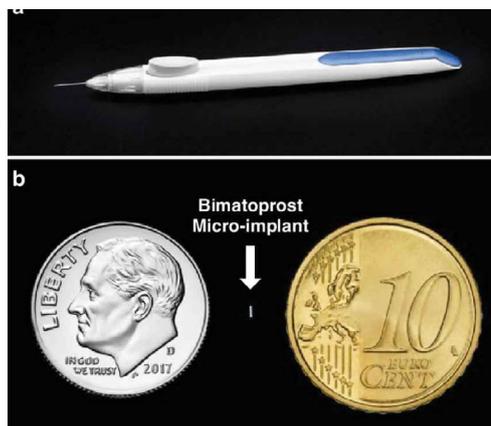
### **Étude de phase 3, randomisée, d'une durée de 20 mois, sur l'efficacité et la sécurité de l'implant de bimatoprost chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert et d'hypertension oculaire (ARTEMIS 2)**

**Objectif:** Évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'implant de bimatoprost de 10 et 15 µg pour abaisser la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert (GAO) ou d'hypertension oculaire (HTO)<sup>40</sup>.

**Méthodes:** Cet essai de phase 3, randomisé, multicentrique, masqué, à groupes parallèles, d'une durée de 20 mois, a recruté 528 patients atteints de GAO ou d'HTAO et présentant un angle iridocornéen ouvert dans la partie inférieure de l'œil étudié. Les yeux étudiés ont reçu un implant de bimatoprost de 10 ou 15 µg le jour 1, la semaine 16 et la semaine 32, ou du maléate de timolol 0,5% topique deux fois par jour. Les critères d'évaluation primaires étaient la PIO et la variation de la PIO entre le début de l'étude et la semaine 12. Les mesures de sécurité comprenaient les effets indésirables suite au traitement (EIST) et la densité des cellules endothéliales de la cornée (CECD).

**Résultats:** Les implants de bimatoprost de 10 et 15 µg ont tous deux satisfait au critère principal de non-infériorité par rapport au timolol pour la réduction de la PIO pendant 12 semaines. Les réductions moyennes de la PIO par rapport à la ligne de base étaient de 6,2-7,4, 6,5-7,8 et 6,1-6,7 mm Hg jusqu'à la semaine 12 dans les groupes de l'implant de 10 µg, de l'implant de 15 µg et du timolol, respectivement. La baisse de la PIO était similaire après la deuxième et la troisième administration de l'implant. Les probabilités de ne pas avoir besoin de traitement pour abaisser la PIO pendant 1 an après la troisième administration étaient de 77,5% (implant de 10 µg) et de 79,0% (implant de 15 µg). L'EIST le plus fréquent était une hyperémie conjonctivale, généralement associée dans le temps à la procédure d'administration. Les EIST cornéens d'intérêt (principalement la perte de cellules endothéliales cornéennes, l'œdème cornéen et le toucher cornéen) ont été plus fréquents avec l'implant de 15 µg qu'avec celui de 10 µg et ont généralement été rapportés après des administrations répétées. La perte de CECD moyenne entre la ligne de base et le mois 20 était de ~ 5% dans les yeux traités par l'implant de 10 µg et de ~ 1% dans les yeux traités par le timolol topique. La progression du champ visuel (changement de la déviation moyenne par rapport à la ligne de base) était réduite dans le groupe traité par l'implant de 10 µg par rapport au groupe traité par le timolol.

**Conclusions:** Les résultats ont corroboré l'étude de phase 3 précédente de l'implant de bimatoprost. L'implant de bimatoprost a atteint le critère d'évaluation principal et a permis de réduire efficacement la PIO. La majorité des patients n'ont pas eu besoin de traitement supplémentaire pendant 12 mois après la troisième administration. L'évaluation bénéfice-risque a favorisé l'implant de 10 µg par rapport à celui de 15 µg. Des études évaluant d'autres schémas d'administration avec un risque réduit d'événements cornéens sont en cours. L'implant de bimatoprost a le potentiel d'améliorer l'adhésion au traitement et de réduire la charge thérapeutique dans le glaucome.



**Applicateur d'implant à usage unique de bimatoprost à libération prolongée (SR) (a) et photographie de l'implant à côté d'une pièce de 10 cents et d'un euro pour comparaison de taille (b).**

<https://minerva-access.unimelb.edu.au/bitstream/handle/11343/245383/PMC7007425.pdf>

Suite dans la prochaine parution. Les références apparaîtront dans la deuxième partie.

•••••