

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 14/09/2021  
Par M. LANDAIS Grégoire**

---

**LE GLAUCOME A ANGLE OUVERT :  
PRISE EN CHARGE ET NOUVELLES THERAPEUTIQUES**

---

**Membres du jury :**

**Président : Professeur DINE Thierry**

Praticien Hospitalier, Groupe Hospitalier Loos-Haubourdin  
Faculté de Pharmacie - Université de Lille

**Directeur: Professeur GRESSIER Bernard**

Praticien hospitalier, Centre Hospitalier d'Armentières  
Faculté de Pharmacie – Université de Lille

**Assesseurs:**

**Madame VERMES-VANHEEMS Corinne**

Docteur en pharmacie  
Pharmacien titulaire d'officine "Pharmacie de la Mitterie", Lomme

**Monsieur GELLENS Pierre-Luc**

Docteur en pharmacie. Pharmacien adjoint, Dunkerque



**Glaucome à angle ouvert :  
prise en charge et nouvelles thérapeutiques**

Grégoire LANDAIS





## Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie

Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire

Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

### Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique

Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie

Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

## AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

## ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

## Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière



## ***Faculté de Pharmacie de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



## **Remerciements :**

Premièrement, je tiens à adresser mes remerciements aux membres de mon jury de soutenance de thèse :

Merci au Professeur Thierry DINE pour l'honneur qu'il me fait de présider ce jury.

Merci au Professeur Bernard GRESSIER pour avoir bien voulu valider mon sujet et m'avoir permis d'écrire ce mémoire.

Merci à Monsieur Pierre-Luc GELLENS pour avoir accepté de prendre place dans ce jury en tant que membre extérieur et pour sa camaraderie depuis le premier jour de rentrée en 2A.

Merci à Madame Corinne VERMES-VANHEEMS pour sa gentillesse et pour avoir également accepté de participer à ce jury. Par extension, je souhaiterais la remercier ainsi que Madame Sophie CROMBE-VERMES et l'équipe de la Pharmacie de la Mitterie de leur accueil et leur bienveillance lors de mon passage dans leur officine.

Je voudrais également exprimer ma gratitude envers les pharmaciens et toutes leurs équipes qui m'ont accueilli en leur sein, que ce soit à Dunkerque ou Lille, tout au long de mes études. Je remercie pour la patience et la confiance qui m'a été témoignée: Madame Stéphanie CARTON (Pharmacie du Port), Madame Gaëlle CAMPAGNE (Pharmacie de Paris) et Madame Cécile SANTERNE (Pharmacie de l'Hôtel de Ville). Merci aussi à Madame Véronique PERTHAME-DEBREZ pour avoir été mon premier maître de stage en officine.

De plus, je pourrais saluer tous les professeurs, maîtres de conférences, enseignants-chercheurs et intervenants de la Faculté de Pharmacie de Lille pour la formation théorique reçue tout au long de ces laborieuses années.

Mes remerciements les plus sincères et toute ma reconnaissance à ma famille, pour leur présence et leurs encouragements constants et attentifs.

Merci Maman pour ton soutien indéfectible et continu.

Merci Baudouin, mon frère, pour ton aide inestimable.

Sans vous, rien n'aurait été possible

Une pensée à mon père, parti trop tôt, et mes grands-parents, qui furent toujours là ; je ne peux qu'espérer qu'ils auraient été fiers en cet instant.

Enfin, je remercie bien évidemment les camarades, les amis et les copains de fac, pour leur fidélité, leur loyauté et leurs conseils avisés tout au long de mes études. Merci à Victor, Romain, Pierre-Luc (encore une fois), Ambroise, Marion, Étienne, Édouard, Kévin, Pauline, Mélissa, Mathis, Marion, Clémence, Corentin, Fanny, Alexandre, Sana, Dany.



# Sommaire

<b>Liste des acronymes</b>	<b>21</b>
<b>Introduction</b>	<b>23</b>
<b>I Glaucome à angle ouvert, connaissances et traitements</b>	<b>25</b>
<b>1 Généralités</b>	<b>27</b>
1.1 Anatomie et physiologie de l'appareil de la vision : l'œil	27
1.1.1 Le contenant du globe oculaire	28
1.1.1.1 Tunique externe : coque cornéo-sclérale	28
1.1.1.1.1 La sclère	28
1.1.1.1.2 La cornée	29
1.1.1.2 Tunique moyenne : uvée	29
1.1.1.2.1 La choroïde ou choriocapillaire	30
1.1.1.2.2 Le corps ciliaire	30
1.1.1.2.3 L'iris	31
1.1.1.3 Tunique interne : rétine	32
1.1.2 Le contenu du globe oculaire	33
1.1.2.1 Le cristallin	33
1.1.2.2 Le corps vitré	33
1.1.2.3 L'humeur aqueuse	33
1.1.2.3.1 Fonctions de l'humeur aqueuse	35
1.1.2.3.2 Sécrétion et synthèse de l'humeur aqueuse	35
1.1.2.3.3 Excrétion aqueuse	38
1.2 Glaucome	40
1.2.1 Qu'est-ce que le glaucome?	40
1.2.1.1 Définition	40
1.2.1.2 Classification	41
1.2.1.2.1 Éléments de classification	41
1.2.1.2.2 Glaucomes à angle ouvert (GAO)	42
1.2.1.2.3 Glaucomes par fermeture d'angle	43
1.2.2 Qu'est-ce que le glaucome primitif à angle ouvert?	44
1.2.2.1 Epidémiologie du GPAO	44

1.2.2.1.1	Prévalence dans le monde et en France . . . . .	44
1.2.2.1.2	Facteurs de risques . . . . .	44
1.2.2.2	Physiopathologie et diagnostic du GPAO . . . . .	45
1.2.2.2.1	Neuropathie glaucomateuse . . . . .	45
1.2.2.2.2	Examen, dépistage et surveillance . . . . .	46
<b>2</b>	<b>Prise en charge actuelle du GPAO et rôle du pharmacien d'officine</b>	<b>47</b>
2.1	Prise en charge . . . . .	47
2.1.1	Stratégies thérapeutiques et choix du traitement . . . . .	47
2.1.1.1	Schéma décisionnel . . . . .	48
2.1.1.2	Cas particuliers . . . . .	50
2.1.1.2.1	Chez l'enfant . . . . .	50
2.1.1.2.2	Chez la femme enceinte ou allaitante . . . . .	50
2.1.2	Traitements physiques actuels . . . . .	51
2.1.2.1	Chirurgie . . . . .	51
2.1.2.2	LASER . . . . .	52
2.1.3	Traitements médicamenteux actuels . . . . .	52
2.1.3.1	Agents augmentant l'élimination de l'humeur aqueuse . . . . .	54
2.1.3.1.1	Myotique parasymphomimétique . . . . .	54
2.1.3.1.2	Analogues des prostaglandines et prostamide . . . . .	56
2.1.3.2	Agents diminuant la sécrétion de l'humeur aqueuse . . . . .	58
2.1.3.2.1	Bêta-bloquants . . . . .	58
2.1.3.2.2	Agonistes alpha 2 adrénergiques . . . . .	62
2.1.3.2.3	Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique . . . . .	63
2.1.3.3	Associations de médicaments antiglaucomateux . . . . .	65
2.2	Place du pharmacien dans l'accompagnement du patient . . . . .	66
2.2.1	Observance et éducation thérapeutique . . . . .	66
2.2.1.1	Adhérence au traitement . . . . .	66
2.2.1.2	Favoriser l'observance . . . . .	67
2.2.2	Conseils associés au traitement . . . . .	67
<b>II</b>	<b>Nouveaux développements dans le traitement du glaucome</b>	<b>69</b>
<b>1</b>	<b>Classes thérapeutiques émergentes</b>	<b>73</b>
1.1	Analogues modifiés de prostaglandines donneurs de NO . . . . .	73
1.1.1	Description, fonctions et rôles du NO au niveau oculaire . . . . .	74
1.1.2	Médicaments à l'étude . . . . .	76
1.1.2.1	Latanoprostène bunod : VYZULTA® . . . . .	76
1.1.2.1.1	Mécanisme d'action du LBN . . . . .	76
1.1.2.1.2	Efficacité thérapeutique et essais cliniques . . . . .	77

1.1.2.1.3	Tolérance/Effets indésirables . . . . .	79
1.1.2.1.4	Recommandations et contre-indications . . . . .	81
1.1.2.2	NCX 470 . . . . .	82
1.2	Inhibiteurs de Rho-Kinases . . . . .	83
1.2.1	Description, fonction et mécanisme d'action . . . . .	83
1.2.2	Médicaments à l'étude . . . . .	85
1.2.2.1	Ripasudil : GLANATEC® . . . . .	85
1.2.2.1.1	Efficacité et essais cliniques . . . . .	85
1.2.2.1.2	Tolérance et effets indésirables . . . . .	89
1.2.2.1.3	Recommandations . . . . .	90
1.2.2.2	Netarsudil : RHOPRESSA®/RHOKIINSA® . . . . .	91
1.2.2.2.1	Efficacité et essais cliniques . . . . .	92
1.2.2.2.2	Tolérance et effets indésirables . . . . .	94
1.2.2.2.3	Recommandations pour Netarsudil . . . . .	95
1.2.2.2.4	Association fixe avec Netarsudil/Latanosprost (ROCKLATAN®) . . . . .	96
1.3	Agonistes des récepteurs prostanoides . . . . .	98
1.3.1	Description, fonction et mécanisme d'action . . . . .	98
1.3.2	Médicaments à l'étude . . . . .	99
1.3.2.1	Agonistes sélectifs : exemple de l'Omidenapag isopro- pyl (EYBELIS®) . . . . .	99
1.3.2.1.1	Efficacité thérapeutique et essais cliniques . . . . .	100
1.3.2.1.2	Tolérance et effets indésirables . . . . .	102
1.3.2.1.3	Recommandations . . . . .	103
1.3.2.2	Agonistes non sélectifs : exemple de Sepetaprost . . . . .	104

## **2 Perspectives thérapeutiques 107**

2.1	Investigations et hypothèses de nouvelles classes antihypertensives . . . . .	107
2.1.1	Modulateurs de récepteurs adénosine . . . . .	108
2.1.1.1	Description, fonction et mécanismes d'actions . . . . .	108
2.1.1.2	Médicaments étudiés et essais . . . . .	109
2.1.1.2.1	Agoniste des récepteurs A1 : Trabodenoson . . . . .	110
2.1.1.2.2	Agonistes des récepteurs A2A : OPA-6566 . . . . .	110
2.1.1.2.3	Antagonistes des récepteurs A3 : FM101 . . . . .	110
2.1.2	Analogue de peptide natriurétique de type C : TAK 639 . . . . .	110
2.2	Développements récents dans les dispositifs médicaux . . . . .	113
2.2.1	Les nouveaux systèmes d'administration et dispositifs de libéra- tion contrôlée/prolongée . . . . .	113
2.2.1.1	Route extra-oculaire . . . . .	114
2.2.1.2	Route intra-oculaire . . . . .	115

2.2.1.2.1	Formulations injectables et implants en sous- conjonctivale . . . . .	116
2.2.1.2.2	Implants intra-caméculaires . . . . .	117
2.2.2	Des dispositifs médicaux et améliorations chirurgicales . . . . .	125
2.2.2.1	Chirurgies micro-invasives du glaucome et dispositifs de drainage . . . . .	125
2.2.2.1.1	Augmentation de l'excrétion d'HA par la voie trabéculaire . . . . .	126
2.2.2.1.2	Création d'un passage vers l'espace sous- conjonctival . . . . .	127
2.2.2.1.3	Augmentation de l'évacuation d'HA par la voie uvéosclérale . . . . .	128
2.2.2.2	Des outils de contrôle et de mesure . . . . .	130
2.3	Modalités nouvelles et quête de stratégies originales . . . . .	131
2.3.1	Au-delà des composés de faible poids moléculaire, d'autres idées	131
2.3.1.1	Composés à base oligonucléotides . . . . .	132
2.3.1.1.1	<i>Small interfering RNA</i> (siRNA) . . . . .	132
2.3.1.1.2	Oligonucléotides antisens (ASO) . . . . .	134
2.3.1.2	Thérapies géniques et biologiques . . . . .	135
2.3.1.2.1	Édition du génome avec CRISPR-Cas9 . . . . .	135
2.3.1.2.2	Thérapies biologiques : exemple des anticorps	137
2.3.2	Neuroprotection : introduction à une nouvelle approche . . . . .	138
2.3.2.1	Agents neuroprotecteurs . . . . .	139
2.3.2.2	Facteurs neurotrophiques . . . . .	140
2.3.2.2.1	Description et rôles de neuroprotection . . . . .	140
2.3.2.2.2	Développements en cours . . . . .	141
2.3.2.2.3	Agents antioxydants . . . . .	142
	<b>Conclusion</b>	<b>145</b>
	<b>Table des figures</b>	<b>147</b>
	<b>Liste des tableaux</b>	<b>149</b>
	<b>Bibliographie</b>	<b>151</b>
	<b>Annexes</b>	<b>170</b>

# Liste des acronymes

<b>5HT</b>	5-hydroxytryptamine (sérotonine)	<b>MLCP</b>	<i>myosin light chain phosphatase</i> (phosphatase des chaînes légères de myosine)
<b>AAV</b>	<i>adeno-associated viral vectors</i> (vecteurs viraux associés à adénovirus)	<b>MMP</b>	<i>matrix metalloproteinase</i> (métalloprotéinase matricielle)
<b>ABTAA</b>	<i>Ang2-binding and Tie2-activating antibody</i>	<b>NET</b>	<i>norepinephrin transporter</i> (transporteur de norepinephrine)
<b>AC</b>	adénylcyclase / adenylate cyclase	<b>NGF</b>	<i>nerve growth factor</i> (facteur de croissance nerveuse)
<b>ADP</b>	adénosine diphosphate	<b>NMDA</b>	N-méthyl-D-aspartate
<b>ADRB2</b>	récepteurs adrénergiques $\beta$ 2	<b>NO</b>	monoxyde d'azote / oxyde nitrique
<b>AIC</b>	angle irido-cornéen	<b>NOS</b>	NO synthase
<b>AINS</b>	anti-inflammatoire(s) non stéroïdien(s)	<b>NOS1</b>	NO synthase endothéliale (eNOS)
<b>AMM</b>	autorisation de mise sur le marché	<b>NOS2</b>	NO synthase neuronale (nNOS)
<b>AMPc</b>	adénosine monophosphate cyclique	<b>NOS3</b>	NO synthase inductible (iNOS)
<b>ANP</b>	<i>atrial natriuretic peptide</i>	<b>NP</b>	<i>natriuretic peptide</i> (peptide natriurétique)
<b>ASI</b>	activité sympathomimétique intrinsèque	<b>NPR</b>	<i>natriuretic peptide receptors</i> (récepteurs de peptide natriurétique)
<b>ASO</b>	<i>antisense oligonucleotides</i> (oligonucléotides anti-sens)	<b>NPR-A</b>	<i>natriuretic peptide receptors-A</i> (récepteurs de peptide natriurétique-A)
<b>ATP</b>	adénosine triphosphate	<b>NPR-B</b>	<i>natriuretic peptide receptors-B</i> (récepteurs de peptide natriurétique-B)
<b>BDNF</b>	<i>brain-derived neurotrophic factor</i> (facteur neurotrophique issu du cerveau)	<b>NPR-C</b>	<i>natriuretic peptide receptors-C</i> (récepteurs de peptide natriurétique-C)
<b>BPCO</b>	bronchopneumopathies chroniques obstructive	<b>OMDI</b>	omidenapag isopropyl
<b>BNP</b>	<i>brain natriuretic peptide</i>	<b>pb</b>	paires de bases
<b>CAFA</b>	crise aiguë par fermeture d'angle	<b>PCL</b>	polycaprolactone
<b>CGR</b>	cellules ganglionnaires rétinienne	<b>PMDA</b>	<i>Pharmaceuticals &amp; Medical Devices Agency</i> (: Agence du médicament au Japon)
<b>CI</b>	contre-indication(s)	<b>rhNGF</b>	<i>recombinant human nerve growth factor</i> (facteur humain recombinant de croissance nerveuse)
<b>CNP</b>	<i>C-type natriuretic peptide</i> (peptide natriurétique de type C)	<b>RISC</b>	<i>RNA-induced silencing complex</i> (complexe de neutralisation par ARN)
<b>CNTF</b>	<i>ciliary neurotrophic factor</i> (facteur neurotrophique ciliaire)	<b>RNA</b>	<i>Ribonucleic Acid</i> (Acide Ribonucléique (ARN))
<b>CRISPR</b>	<i>clustered regularly interspaced short palindromic repeats</i> (courtes répétitions en palindrome regroupées et régulièrement espacées)	<b>RNAi</b>	<i>RNA interference</i> (interférence ARN)
<b>DCI</b>	dénomination commune internationale	<b>ROCK</b>	<i>Rho-associated protein kinase</i>
<b>DMLA</b>	dégénérescence maculaire liée à l'âge	<b>ROS</b>	<i>reactive oxygen species</i> (espèces réactives de l'oxygène)
<b>EI</b>	effet(s) indésirable(s)	<b>SC</b>	sous-conjonctival
<b>EMA</b>	<i>European Medicine Agency</i> (: Agence européenne du médicament)	<b>SIRNA</b>	<i>Small interfering RNA</i> (petits ARN interférents (pARNi))
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i> (: Agence du médicament aux Etats-Unis)	<b>SVCT2</b>	transporteur 2 de vitamine C - sodium dépendant
<b>GAF</b>	glaucome à angle fermé	<b>TGF-<math>\beta</math></b>	<i>transforming growth factor-<math>\beta</math></i>
<b>GAFA</b>	glaucome aigu à angle fermé / glaucome aigu à fermeture d'angle	<b>THC</b>	$\Delta$ -9-tétrahydrocannabinol
<b>GAG</b>	glycosaminoglycanes	<b>TODDD</b>	<i>Topical Ophthalmic Drug Delivery Device</i> (dispositif d'administration de médicament ophtalmique par voie topique)
<b>GAO</b>	glaucome à angle ouvert	<b>TNF<math>\alpha</math></b>	<i>tumor necrosis factor <math>\alpha</math></i> (facteur de nécrose tumorale $\alpha$ )
<b>GC</b>	guanylate cyclase (sGC : <i>guanylate cyclase soluble</i> (guanylate cyclase soluble))	<b>PA</b>	pression artérielle
<b>GDNF</b>	<i>glial cell line derived neurotrophic factor</i> (facteur neurotrophe dérivé de la glie.)	<b>PDE</b>	phosphodiesterase
<b>GFA</b>	glaucome par fermeture d'angle	<b>PG</b>	prostaglandines
<b>GMPc</b>	guanosine monophasique cyclique	<b>PGF2<math>\alpha</math></b>	prostaglandines F2 $\alpha$
<b>GNV</b>	glaucome néovasculaire	<b>PIO</b>	pression intra-oculaire
<b>GPAO</b>	glaucome primitif à angle ouvert	<b>PKA</b>	protéine kinase A
<b>GTN</b>	glaucome à tension normale	<b>PKG</b>	protéine kinase G
<b>GTP</b>	guanosine triphosphate	<b>SR</b>	<i>sustained-release</i> (libération contrôlée/prolongée)
<b>HA</b>	humeur aqueuse	<b>USA</b>	<i>United States of America</i> (Etats-Unis d'Amérique)
<b>HTIO</b>	hypertonie intraoculaire	<b>VR</b>	<i>virtual reality</i> (réalité virtuelle)
<b>IgG</b>	immunoglobuline G	<b>XFG</b>	glaucome (pseudo-)exfoliatif
<b>IMAO</b>	inhibiteurs de la monoamine oxydase	<b>XR</b>	<i>extended-release</i> (libération étendue/prolongée)
<b>IP3</b>	inositol-1,4,5-triphosphate		
<b>IVT</b>	intra-vitréen(ne)		
<b>LBN</b>	latanoprostene bunod		
<b>MEC</b>	matrice extracellulaire		
<b>MIGS</b>	<i>minimally invasive glaucoma surgery</i> (chirurgies micro-invasives du glaucome)		



# Introduction

Tout d'abord, le glaucome est une famille de neuropathies optiques principalement caractérisée par l'atrophie du nerf optique. Il s'agit de la 2<sup>e</sup> cause de cécité dans les pays développés<sup>[1]</sup>. En effet, dans le monde, on estime entre 80 et 110 millions de cas, et en France à 1,2 million, dont 400 000 non dépistés et non traités. Et ces chiffres devraient probablement augmenter dans les décennies à venir, du fait du vieillissement de la population ; d'où l'importance de sa prise en charge.

Parmi les types de glaucome, on parle soit de glaucome à angle ouvert (GAO) ou de glaucome par fermeture d'angle et pour les différencier, cela se fait en fonction de l'angle iridocornéen (AIC).

Ici, nous nous pencherons sur le GAO, et plus particulièrement le glaucome primitif à angle ouvert (GPAO). Celui-ci s'accompagne le plus souvent d'une augmentation de la pression intra-oculaire (PIO) souvent liée à un défaut d'évacuation de l'humeur aqueuse (HA), cible principale des thérapeutiques actuelles.

Quels sont les nouveaux développements dans la prise en charge médicamenteuse du GPAO et quels traitements pourraient émerger dans les années à venir concernant cette maladie ?

En effet, l'objectif de cette thèse est de dresser un état des lieux non-exhaustif des projets récents et entre autres, ceux les plus développés de nouvelles classes thérapeutiques. Nous le ferons notamment au travers d'exemples de médicaments prometteurs ou de molécules aux résultats encourageants que l'on retrouvera peut-être commercialisés en France à l'avenir. Mais il s'agit aussi de rendre compte d'un certain fourmillement d'idées de la recherche tout aussi bien dans ce domaine ou dans celui des dispositifs médicaux d'administration au patient de leur traitement.

Après des rappels fondamentaux et généraux concernant l'anatomie et la physiologie de l'œil, nécessaires à la compréhension des mécanismes d'actions des traitements, nous proposerons d'exposer la prise en charge, en particulier médicamenteuse, du glaucome à angle ouvert à l'heure actuelle<sup>[2]</sup>. De plus, nous regarderons quelle place occupe le pharmacien d'officine dans le parcours de soin du patient touché.

Dans un second temps, nous nous intéresserons aux nouveautés dans les thérapeutiques médicamenteuses arrivant bientôt sur le marché pour le traitement de cette pathologie. Mais on observera également les principales nouvelles perspectives ou idées de recherches actuellement à l'étude dans le monde pour mieux traiter et accompagner le patient.



## **Première partie**

# **Glaucome à angle ouvert, connaissances et traitements**



# Chapitre 1

## Généralités

En premier lieu, il convient de bien comprendre comment est constitué l'œil, son fonctionnement et quels sont les mécanismes liés au glaucome, afin de saisir les moyens d'action mis en place pour traiter cette pathologie oculaire.

### 1.1 Anatomie et physiologie de l'appareil de la vision : l'œil

L'appareil de la vision correspond à l'ensemble des structures qui permettent la réception des informations visuelles (par les globes oculaires) et la transmission (par le nerf optique) au cerveau de l'information lumineuse en influx nerveux<sup>[3]</sup>.

On peut dire que chez l'adulte, l'œil humain est un organe pair, symétrique, composé ainsi de deux parties principales : le globe oculaire et le nerf optique.

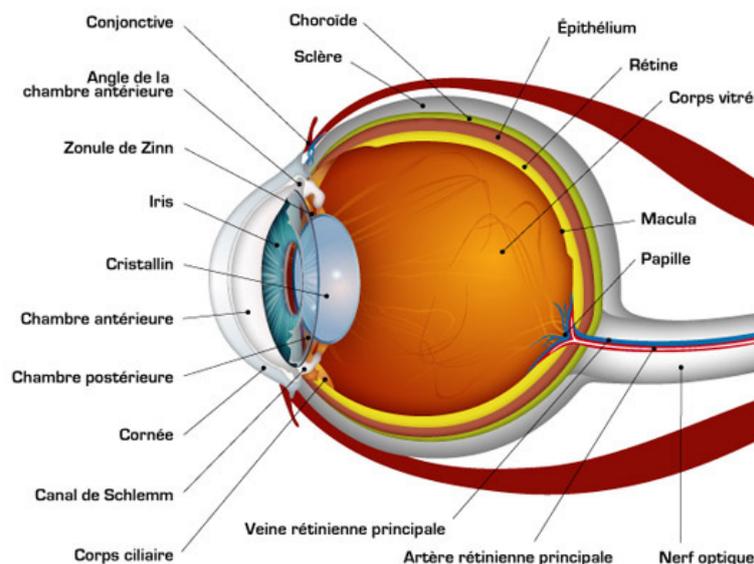


Figure 1 – Schéma anatomique de l'œil<sup>[3]</sup>

Le nerf optique naît, dans l'orbite, du globe oculaire, à proximité de son pôle postérieur. Situé à la partie antérieure de l'orbite et séparé du plan osseux par des éléments fibreux, adipeux et musculaires vient ensuite le globe oculaire. Ce dernier est un organe sphéroïde de 24mm de diamètre en moyenne, qui est constitué d'une enveloppe

périphérique ou coque (contenant) entourant des structures et milieux internes transparents (contenu).

L'enveloppe périphérique du globe oculaire est formée de 3 tuniques ou membranes. Et pour compléter la présentation de l'œil, la partie antérieure et interne du globe oculaire est occupée par des structures importantes qui définissent 2 chambres à l'intérieur de l'œil :

- La chambre antérieure : située entre la cornée et l'iris,
- La chambre postérieure : située entre l'iris et le cristallin.

Poursuivons en plus amples détails, la description de l'appareil de la vision.

### **1.1.1 Le contenant du globe oculaire**

Le contenant se compose de trois membranes superposées. On observe de l'extérieur à l'intérieur : la coque cornéo-sclérale, l'uvée et la rétine.

#### **1.1.1.1 Tunique externe : coque cornéo-sclérale**

La coque cornéo-sclérale, ou membrane externe, forme la paroi de l'œil et lui confère de nombreuses caractéristiques physiques : sa résistance, son élasticité et sa rigidité. Elle est constituée de deux éléments :

- la sclère, ou sclérotique, située en arrière (« le blanc » de l'œil)
- la cornée située en avant

##### **1.1.1.1.1 La sclère**

La sclère est une membrane fibreuse blanche et opaque, très résistante, qui a un rôle protecteur contre les agressions mécaniques et maintient la forme sphérique de l'œil. Elle forme presque 4/5e de la surface du globe oculaire. C'est également sur la sclérotique que viennent s'insérer les muscles oculomoteurs.

Cette coque de soutien est traversée dans sa partie postérieure par le nerf optique, et latéralement par des orifices destinées aux vaisseaux et nerfs.

Dans sa partie antérieure, celle-ci est recouverte par la conjonctive qui recouvre la face interne des paupières, et les rend solidaires à l'œil. La sclère se prolonge par la cornée et la zone de transition avec la cornée est appelée limbe scléro-cornéen.

Également, bien que nous allons le développer plus tard, mentionnons que c'est au niveau de la sclère, et en particulier à la jonction de l'iris et de la cornée, que l'on retrouvera le canal de Schlemm, qui est une structure annulaire permettant le drainage de l'humeur aqueuse, grâce au trabéculum, juxtaposé.

### 1.1.1.1.2 La cornée

Quant à la cornée, elle constitue la partie antérieure transparente de l'œil et représente ainsi 1/5e du globe oculaire. La face antérieure de ce tissu est recouverte du film lacrymal, celui-ci étant au contact de la partie postérieure des paupières lors de la fermeture palpébrale. Sa face postérieure délimite la partie avant de la chambre antérieure (séparée de la chambre postérieure par l'iris), ce qui permet ainsi à la cornée d'être toujours en contact avec l'humeur aqueuse (HA).

En effet, l'oxygénation et la nutrition de ce tissu non vascularisé sont permises par des échanges physiques et métaboliques avec respectivement les larmes et l'HA.

### Structure de la cornée

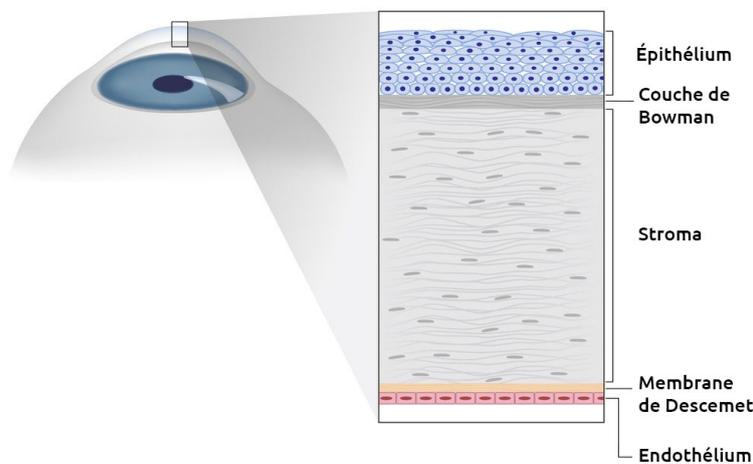


Figure 2 – Structure de la cornée<sup>[4]</sup>

D'un point de vue histologique, la cornée est composée de trois éléments successifs séparés chacun par une membrane (membranes de Bowman et de Descemet) :

- L'épithélium cornéen : tissu stratifié non kératinisé au contact du film lacrymal. Ayant un rôle dans les fonctions optique et protectrice de la cornée, il est aussi impliqué dans l'absorption et dans la métabolisation des principes actifs.
- Le stroma : Représentant 90% de l'épaisseur cornéenne, ce tissu conjonctif très dense est composé de 70 à 80% d'eau ce qui caractérise l'hydrophilie de la cornée, de fibroblastes, et riche en fibrilles de collagène.
- L'endothélium cornéen : une seule couche de cellules au contact de l'HA.

La cornée a diverses fonctions : optique, mécanique et de diffusion des principes actifs.

### 1.1.1.2 Tunique moyenne : uvée

L'uvée, membrane intermédiaire vasculaire, est elle-même composée de trois structures successives : la choroïde, le corps ciliaire et l'iris.

Cette membrane est séparée de la sclère par un espace supra-choroïdien et de la rétine par un épithélium pigmentaire.

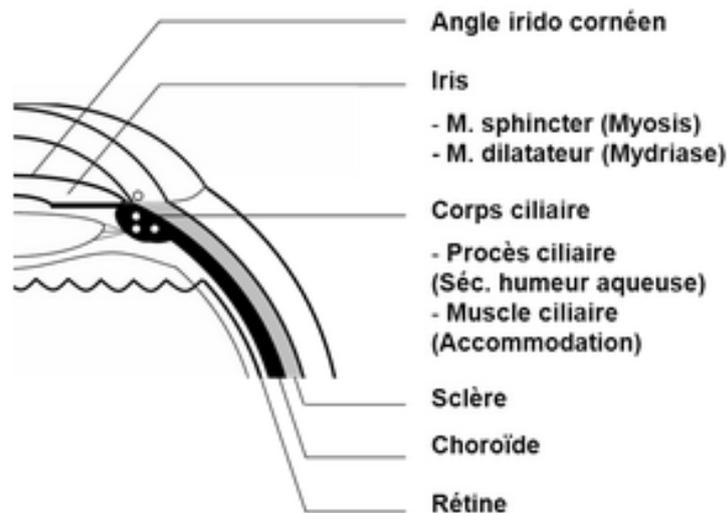


Figure 3 – Schéma d'une coupe de l'uvée de l'œil<sup>[5]</sup>

#### 1.1.1.2.1 La choroïde ou choriocapillaire

La choroïde, très richement vascularisée, tapisse les 2/3 postérieurs du globe oculaire. Son rôle principal est d'apporter oxygène et nutriments à l'œil via la membrane de Bruch. Cette dernière, directement accolée à l'épithélium pigmentaire de la rétine, est la couche interne de la choroïde formant une barrière de filtration semi-perméable à travers laquelle passent les nutriments. Cela garantit aussi l'apport d'oxygène de la choroïde jusqu'aux photorécepteurs (et ainsi leur régénération) et l'élimination des déchets.

De plus, la lumière entre dans l'œil par la pupille, stimule les terminaisons nerveuses de la rétine puis est absorbée par la choroïde, à l'image d'une chambre noire.

#### 1.1.1.2.2 Le corps ciliaire

Le corps ciliaire est le prolongement antérieur circulaire de la choroïde.

Situé entre l'iris et la choroïde, le corps ciliaire est composé de deux éléments :

- le muscle ciliaire : Il s'agit d'un muscle lisse dont la contraction modifie la courbure du cristallin, cela permet de focaliser les rayons lumineux sur la rétine permettant ainsi une meilleure vision de près : c'est le phénomène d'accommodation.
- les procès ciliaires : des cellules épithéliales sécrétoires insérées sur le muscle ciliaire. Ces cellules sont responsables de la sécrétion de l'HA, dans le segment antérieur de l'œil, c'est-à-dire dans l'espace compris entre le cristallin et la cornée.

De plus, le corps ciliaire est innervé par le système parasymphatique dans le muscle ciliaire (une stimulation cholinergique aura un effet contractile, augmentant ainsi l'excrétion d'humeur aqueuse); mais aussi par le système sympathique à proximité de l'épithélium des procès ciliaires (une stimulation sympathique (catécholamines) augmente la sécrétion d'HA).

### 1.1.1.2.3 L'iris

L'iris constitue la partie antérieure de l'uvée et correspond à la zone colorée de l'œil qui diffère de couleur selon l'individu en fonction du degré de pigmentation.

Elle joue le rôle de diaphragme, comme sur un appareil photo, via la pupille, dont le diamètre varie selon la contraction ou la dilatation de l'iris. Cela s'effectue notamment en fonction de la luminosité afin d'adapter l'intensité lumineuse envoyée à la rétine.

Ces phénomènes de contraction et dilatation de la pupille sont permis par l'action de deux muscles :

- le sphincter pupillaire, qui par sa contraction diminue le diamètre de la pupille (myosis) en cas d'éclairage vif,
- le dilatateur pupillaire, qui par sa contraction augmente le diamètre de la pupille (mydriase) en cas d'assombrissement.

Le sphincter pupillaire est innervé par les fibres parasymphatiques, tandis que le dilatateur pupillaire est innervé par les fibres sympathiques.

Avant de poursuivre la constitution de l'œil et afin de mieux comprendre par la suite les différents aspects de l'excrétion de l'humeur aqueuse, il semble essentiel de décrire une structure anatomique : l'angle irido-cornéen (AIC).

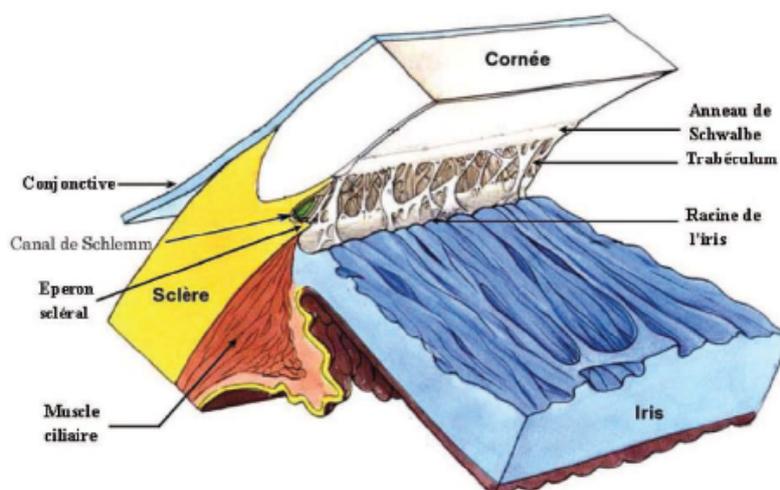


Figure 4 – Schéma de l'angle irido-cornéen<sup>[2]</sup>

L'AIC est formé par la jonction entre l'iris, en arrière, et la membrane cornéo-sclérale, en avant. Situé dans la chambre antérieure de l'œil, cet AIC est le principal lieu d'évacuation de l'HA, et donc impliqué directement dans la physiopathologie du glaucome. Au niveau de cet angle, l'HA rejoint la circulation sanguine par le canal de Schlemm après passage par le trabéculum. Cette dernière structure est un tissu conjonctif translucide composé de nombreuses fibres imbriquées entourées de cellules endothéliales formant un filtre pluristratifié en avant du canal de Schlemm ; il permet ainsi la filtration de ce liquide aqueux.

À l'état physiologique, cet angle présente, en règle générale, une ouverture de 20-30°. On parle d'angle ouvert lorsque cet AIC dépasse ces valeurs, d'angle étroit lorsque cette ouverture est inférieure (jusqu'à 10°) et d'angle fermé à 0°. L'observation de cet angle est effectuée par la technique de la gonioscopie.

### 1.1.1.3 Tunique interne : rétine

La rétine est la membrane la plus interne du globe oculaire. Très fine, elle s'étend entre la choroïde et le corps vitré. Bordant les 3/4 du bulbe oculaire : elle est plus épaisse en arrière puis elle s'affine vers l'avant pour se terminer juste derrière le corps ciliaire.

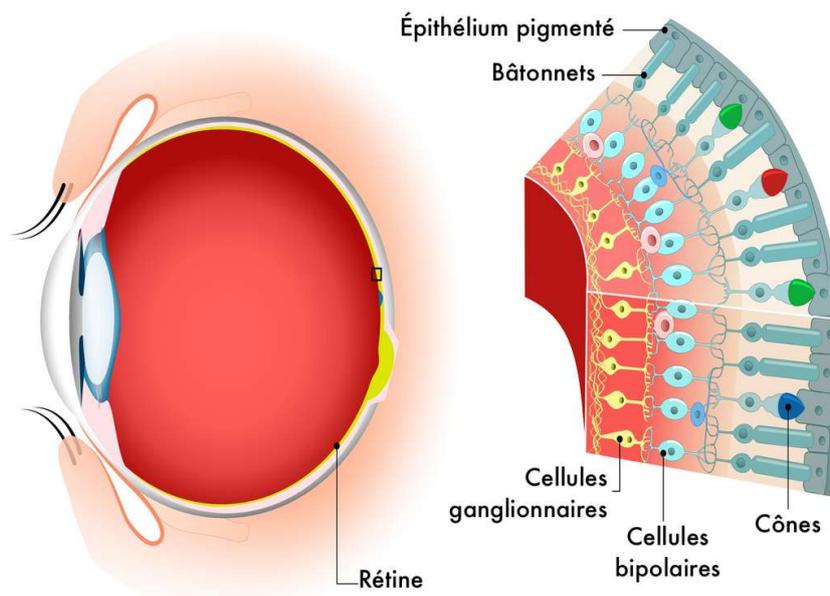


Figure 5 – Schéma de la rétine<sup>[6]</sup>

La rétine peut être séparée en 2 parties :

- Un feuillet externe : l'épithélium pigmentaire, une monocouche de cellules, qui adhère à la choroïde. Ce segment est le lieu de la transduction qui est une réaction de nature chimique transformant l'énergie lumineuse reçue en énergie électrique.
- Un feuillet interne en 3 parties aussi :
  - Stratum neuro-épithélial : cette couche cellulaire adossée à l'épithélium pigmentaire, comporte les photorécepteurs, des cellules photosensibles, dont on distingue deux types : les cônes et les bâtonnets.

- Stratum ganglionnaire de la rétine : fait de cellules nerveuses bipolaires.
- Stratum ganglionnaire du nerf optique : des cellules multipolaires nerveuses dont les axones forment le nerf optique, au niveau de la papille (point de jonction de la rétine et du nerf optique).

Cette membrane transparente est un tissu neuronal dont la structure est composée de différents types cellulaires. Par sa sensibilité à la lumière, la rétine capte ces faisceaux lumineux et les transmet au cerveau afin d'obtenir une image.

## **1.1.2 Le contenu du globe oculaire**

Après avoir vu l'enveloppe de l'œil, penchons-nous sur les milieux transparents constituant son contenu et que sont l'HA, le cristallin et le corps vitré.

Ils remplissent, de façon bien définie, la structure interne du globe oculaire jouant ainsi un rôle dans la pression interne de l'œil, et sont nécessaires à la vision. En effet, comme vu précédemment, à partir de la lumière reçue sur la cornée, ils permettent sa transmission puis la formation d'une image optique sur la rétine des objets présents dans le champ visuel.

### **1.1.2.1 Le cristallin**

Siégeant immédiatement derrière la pupille, le cristallin, organe solide, flexible et transparent, est une lentille circulaire biconvexe située en arrière de l'iris. Il est attaché au corps ciliaire par le ligament supérieur.

La modification de sa forme, par la contraction du muscle ciliaire lors du phénomène de l'accommodation, lui permet de focaliser les rayons lumineux sur la rétine. C'est-à-dire que quand les fibres circulaires du muscle ciliaire se contractent, celui-ci allège la tension qu'il exerce sur le ligament suspenseur du cristallin qui accroît son épaisseur. C'est ainsi que plus l'objet à regarder est proche, plus le cristallin devient épais (convexe) et permet d'accommoder.

### **1.1.2.2 Le corps vitré**

Le corps vitré est un gel viscoélastique transparent composé de fibres de collagène, et qui remplit la cavité oculaire en arrière du cristallin. Il permet de maintenir la PIO et de stabiliser la structure de l'œil ce qui maintient la rétine contre les membranes du globe oculaire. Il est toutefois impliqué dans de nombreuses pathologies rétinienne

### **1.1.2.3 L'humeur aqueuse**

Étant donné l'importance de l'HA dans la pathogénie du glaucome, nous développerons davantage sa physiologie, sa synthèse et son élimination ; pour une meilleure compré-

hension de la pathologie ophtalmique qui nous intéresse, mais aussi des mécanismes sur lesquels agir pour la traiter<sup>[7][8]</sup>.

Tout d'abord, l'humeur aqueuse est un liquide transparent à faible viscosité et dépourvu d'éléments figurés du sang, continuellement filtré et renouvelé. C'est elle qui remplit et qui contribue à former les chambres antérieure et postérieure de l'œil, participant au maintien de la forme sphéroïde et de la pression exercée à l'intérieur de l'œil.

L'HA est sécrétée par les procès ciliaires, puis est évacuée majoritairement au niveau de l'AIC : elle atteint le canal de Schlemm au travers du trabéculum afin de rejoindre la circulation générale.

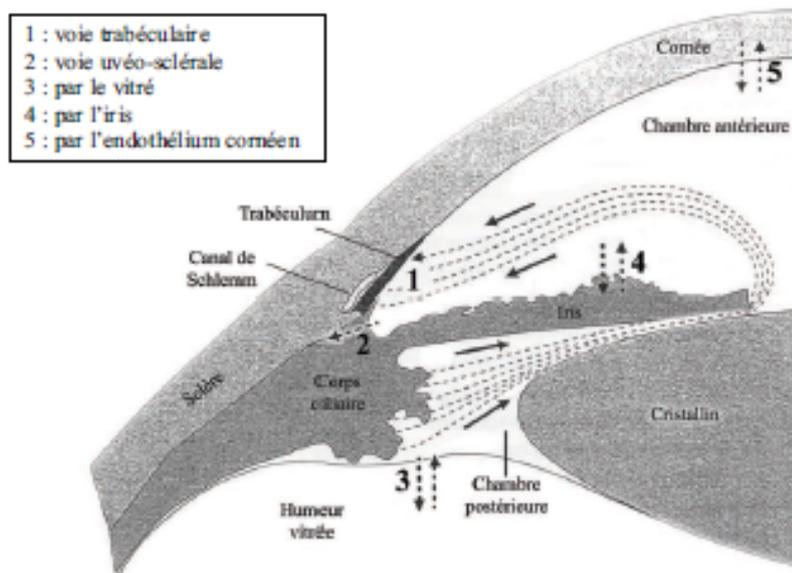


Figure 6 – Schéma représentatif des voies de drainage de l'humeur aqueuse<sup>[9]</sup>

Ainsi, un équilibre entre sa sécrétion et son élimination doit exister afin de maintenir une pression intraoculaire (PIO) stable. Par conséquent, un défaut de réabsorption de l'humeur aqueuse va entraîner une hyperpression intra-oculaire pouvant définitivement détériorer les cellules ganglionnaires rétiniennes (CGR) et le nerf optique, ce qui peut conduire à la cécité irréversible. Cette augmentation de la PIO est un des points centraux de la compréhension de la pathologie qu'est le glaucome et de sa prise en charge.

On verra que les deux principales structures concernant la dynamique de l'HA sont ainsi : les corps ciliaires et le trabéculum.

Avant de décrire les processus de formation et d'élimination de l'HA, exposons succinctement les différentes fonctions de celle-ci.

### 1.1.2.3.1 Fonctions de l'humeur aqueuse

La présence de l'HA, seul élément dynamique parmi ceux constituant le contenu de la coque sclérale, au sein de l'œil présente des fonctions majeures<sup>[10]</sup> :

- Rôle volumique :  
Comme on l'a précédemment indiqué, la PIO permet de maintenir les différentes structures oculaires et ainsi de préserver la forme sphérique de l'œil.
- Rôle réfractif :  
Ce milieu transparent et incolore d'indice de réfraction proche de 1,33 constitue un élément fondamental du système optique formé par l'œil. Il permet la propagation des rayons lumineux ainsi que leur réfraction.
- Rôle métabolique :  
De par sa composition chimique riche en eau, acide ascorbique et glucose, le flux permanent d'HA apporte des nutriments pour l'iris, le cristallin et la cornée. Elle permet aussi un apport d'oxygène à ces différentes structures et l'élimination des déchets issus du métabolisme.
- Rôle immunitaire :  
Elle est également un vecteur qui permet la circulation dans l'œil de médiateurs, lors de réponses immunitaires et de distribuer, dans les différentes structures de l'œil, mais aussi les substances médicamenteuses administrées.

### 1.1.2.3.2 Sécrétion et synthèse de l'humeur aqueuse

**Formation** La production de l'HA trouve sa source dans la chambre postérieure par l'épithélium ciliaire bordant les procès ciliaires.

L'HA provient du plasma issu des vaisseaux sanguins, mais sa composition en est bien différente. Les deux liquides sont séparés par une barrière anatomique et fonctionnelle appelée barrière hémato-aqueuse. Cette dernière est composée de deux couches de cellules ; l'une de cellules pigmentées en regard du stroma et l'autre de cellules non pigmentées ou claires en regard de la chambre postérieure.

Des membranes limitantes internes (en regard de la chambre postérieure) et externes (en regard du stroma) délimitent cet épithélium.

Plusieurs procédés vont permettre aux éléments sanguins, présents dans le stroma et espaces intercellulaires pour produire l'HA dans la chambre postérieure :

- la diffusion : mécanisme passif tendant à équilibrer les concentrations de certaines substances essentiellement liposolubles de part et d'autre d'une membrane semi-perméable.
- l'ultra-filtration : processus passif qui s'intéresse à l'eau et aux substances hydro-solubles mais nécessite une force orientant le sens de traversée de la membrane.

- la sécrétion active : mécanisme actif qui requiert une énergie métabolique fournie par des systèmes enzymatiques (pompes énergie-dépendantes hydrolysant des molécules d'adénosine triphosphate (ATP)) pour pouvoir transférer à travers la barrière hémato-aqueuse certaines substances spécifiques, en s'opposant éventuellement à un gradient de concentration.

La production de l'HA est essentiellement assurée par cette sécrétion active, qui reposerait en majorité sur deux systèmes : soit une pompe à sodium ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase), soit l'anhydrase carbonique.

- Le transport actif du sodium par une pompe à sodium se fait dans la paroi des cellules claires de l'épithélium ciliaire. En effet, ces cellules non pigmentées sont considérées comme le site principal de la sécrétion d'HA, au vu du grand nombre de mitochondries et une activité  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase plus forte dans leurs membranes que dans celles des cellules pigmentées. Le système de pompe à sodium serait responsable du maintien constant de l'équilibre osmotique dans les cellules épithéliales.
- L'autre enzyme, l'anhydrase carbonique, situé dans les cellules pigmentées et claires de l'épithélium ciliaire sert d'intermédiaire au transport de bicarbonate par hydratation réversible du  $\text{CO}_2$  pour former  $\text{HCO}_3^-$  et du  $\text{H}^+$  d'après la réaction :  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$ . La formation de bicarbonate influence le transport de fluides en agissant sur les ions  $\text{Na}^+$ , et aussi en régulant possiblement le pH pour un transport optimal.

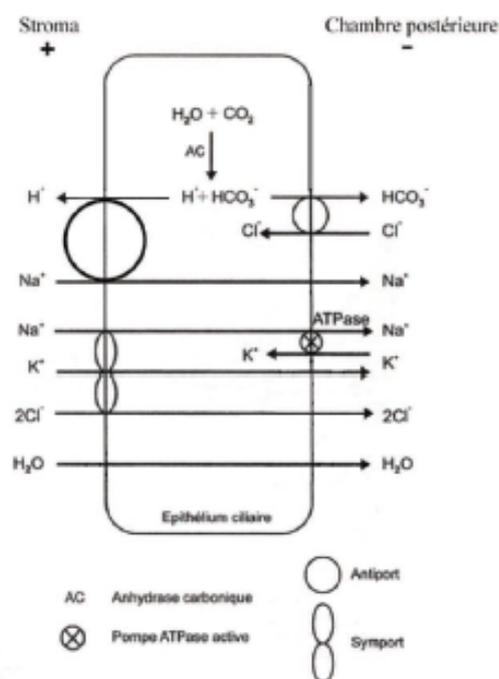


Figure 7 – Schéma de production de l'HA par l'épithélium ciliaire<sup>[8]</sup>

Mais d'autres ions sont transportés à travers l'épithélium comme l'ion chlorure via des canaux  $\text{Cl}^-$  ou d'autres molécules encore. Par exemple, l'acide ascorbique qui est sécrété contre un gradient de concentration par le transporteur 2 de vitamine C-sodium dépendant (SVCT2) et certains acides aminés le sont aussi par au moins trois transporteurs différents.

Le transport actif produit un gradient osmotique à travers l'épithélium ciliaire ce qui favorise le passage des autres constituants du plasma par ultrafiltration et diffusion. Ce qui explique la composition de l'HA.

**Mécanismes de régulation**<sup>[7][10]</sup> Ce phénomène de production d'HA, comme de nombreux effets physiologiques, se trouve sous le contrôle de mécanismes de régulation de la part de l'organisme. Mais ceux-ci sont encore incomplètement connus.

#### Régulation adrénergique sympathique :

Tout d'abord bien que l'HA soit produite en continu, il existerait une régulation adrénergique sympathique, qui suivrait le rythme nycthéméral (avec une activité plus importante le jour que la nuit). De jour, le système sympathique stimule les récepteurs adrénergiques ce qui va augmenter la sécrétion d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC), augmentant la concentration d'adénosine diphosphate (ADP) par hydrolyse d'adénosine triphosphate (ATP). Cela favoriserait l'activité de l'enzyme  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$  présente sur la membrane plasmique des cellules épithéliales ciliaires et *a fortiori* la production d'HA.

#### Régulation cholinergique parasympathique :

Le système parasympathique régulerait plus volontiers l'excrétion trabéculaire et uvéosclérale que la synthèse ou la sécrétion de l'HA.

Hormis ces deux systèmes, d'autres mécanismes seraient mis en jeu dans la régulation de la synthèse de l'HA, et ceux-ci sont d'autant plus de cibles pharmacologiques potentielles.

#### Autres mécanismes de régulation :

- sérotoninergiques, dont la stimulation des récepteurs 5-HT1A diminuerait la sécrétion d'HA.
- dopaminergiques, dont la stimulation semble avoir un effet inhibiteur sur la sécrétion d'HA, et sur la PIO pour des doses importantes, mais dont le potentiel pharmacologique semble limité.
- de manière exogène :
  - via des glycosides cardiaques : qui cause l'inhibition de la  $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ATPase}$  et ainsi une diminution de la sécrétion d'HA.

- via des  $\Delta$ -9-tétrahydrocannabinol (THC), dont le récepteur CB1 pourrait diminuer aussi la synthèse d'HA. Des recherches sont actuellement en cours sur ce sujet.

### 1.1.2.3.3 Excrétion aqueuse

**Voies d'élimination** L'excrétion de l'humeur aqueuse est passive et se fait en majorité par deux voies d'importance physiologique inégale.

- la voie trabéculaire, principale, flux dépendant de la PIO, et dont les structures anatomiques font intervenir le trabéculum et le canal de Schlemm, tous deux situés au sein de l'AIC.
- la voie uvéo-sclérale, voie accessoire, flux indépendant de la PIO, qui fait intervenir les structures uvéales, à savoir les procès ciliaires et l'iris et des éléments intra-scléraux.

Pour être exhaustif sur ce point, une autre voie atypique, la voie irienne, a été étudiée : elle permettrait l'évacuation de l'HA par le stroma irien jusque dans les veines iriennes. Son rôle semble être peu significatif voire négligeable et ne fait plus l'objet d'investigations scientifiques depuis une trentaine d'années.

C'est pour cela que nous ne parlons ici que des voies trabéculaire et uvéosclérale.

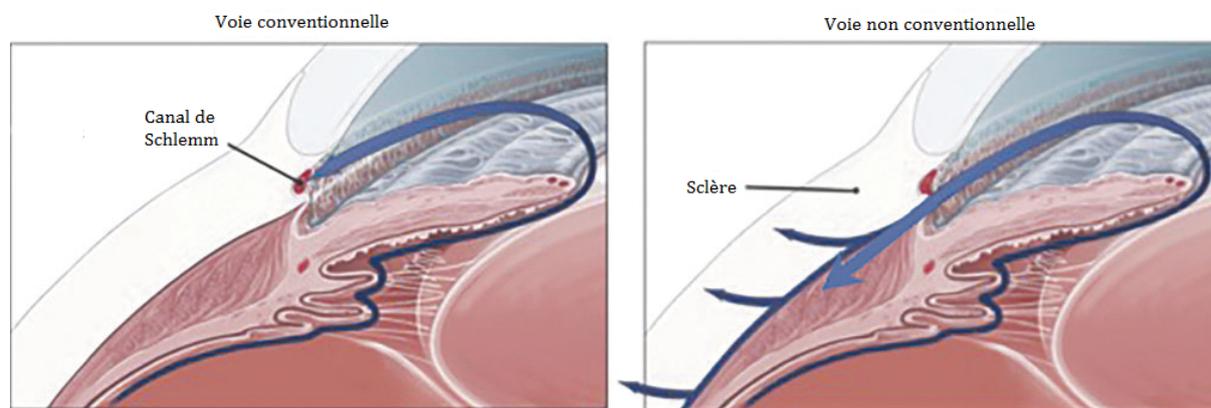


Figure 8 – Schéma représentant les deux voies d'excrétion de l'HA<sup>[11]</sup>

#### Voie trabéculaire

La voie trabéculaire (souvent appelée "voie conventionnelle") est responsable de 80% de l'excrétion de l'HA. Celle-ci s'effectue au niveau de la chambre antérieure après franchissement de la pupille, et fait intervenir des structures situées au sein de l'angle irido-cornéen que sont le trabéculum d'abord et le canal de Schlemm ensuite.

## Voie uvéo-sclérale

Minoritaire, entre 10 et 30% de l'élimination, cette voie, par opposition dite "non conventionnelle", consiste au passage d'HA à travers la racine de l'iris puis le muscle ciliaire jusqu'aux espaces supra-choroïdiens.

Elle traverse ensuite la sclère directement. Hors de l'œil, dans le tissu orbitaire, l'HA est réabsorbée par les vaisseaux sanguins orbitaires ou drainée via les vaisseaux lymphatiques de la conjonctive. La proportion d'HA qui s'élimine par cette voie diminue avec l'âge.

**Mécanismes de régulation** Tout comme le phénomène de production d'HA, celui de son excrétion se trouve sous le contrôle de mécanismes de régulation de la part de l'organisme.

En ce qui concerne l'élimination de l'HA, on retrouve les systèmes sympathiques et parasympathiques, mais aussi des mécanismes d'ordre cellulaires et extracellulaires, qui pourraient devenir des cibles pharmacologiques également.

Mécanismes adrénérergiques/sympathique et cholinergiques/parasympathiques :<sup>[12]</sup>

	<b>Mécanisme adrénérergique</b>	<b>Mécanisme cholinergique</b>
Voie trabéculaire	La stimulation des récepteurs $\beta_2$ , présents sur la membrane plasmique des cellules endothéliales trabéculaires et du canal par les agonistes $\beta$ , augmente la capacité d'excrétion par cette voie.	L'activation des récepteurs muscariniques à l'acétylcholine entraîne la contraction du muscle ciliaire qui allonge le trabéculum, cela entraîne un étirement des espaces trabéculaires facilitant l'écoulement par cette voie.
Voie uvéosclérale	La stimulation des récepteurs $\beta$ présents sur le muscle ciliaire entraîne un affaiblissement des fibres musculaires et une augmentation de l'écoulement par cette voie.	L'activation des récepteurs muscariniques à l'acétylcholine entraîne la contraction du muscle ciliaire diminuant l'écoulement par cette voie.

Table 1 – Mécanismes de régulation sympathique et parasympathique de l'excrétion aqueuse<sup>[2][11]</sup>

Mécanismes cellulaires :<sup>[11]</sup>

Sont également mis en jeu des dispositifs de régulation d'origine cellulaire au niveau de la voie trabéculaire, grâce à l'équilibre permanent entre contraction et décontraction

cellulaire, entre liaison ou non à la chaîne légère de myosine et entre polymérisation et dépolymérisation des microfilaments d'actine dans le cytosquelette ; via une régulation enzymatique de cet équilibre.

Pour rappel, le cytosquelette des cellules endothéliales du trabéculum et du canal de Schlemm est essentiellement composé de microfilaments d'actine, eux-même formés par polymérisation de monomères d'actine G. Ces microfilaments intracytoplasmiques d'actine sont reliés entre eux par différentes protéines, notamment des protéines contractiles telles que la myosine de type 2.

Le glissement d'une unité de myosine (chaîne légère) par rapport à une autre provoque la traction des filaments d'actine, d'où découle la contraction des cellules endothéliales. De plus, la formation de chaînes légères de myosine et leur liaison aux filaments d'actine sont régulées par des protéines kinases (des enzymes catalysant une réaction de phosphorylation), notamment les protéines kinases Rho (ROCK : *Rho-associated protein kinase*) 1 et 2. Ces enzymes sont elles-mêmes sous la dépendance d'une famille d'enzymes de type GTP-ase (c'est-à-dire consommant de l'énergie par hydrolyse de guanosine triphosphate (GTP)).

Nous détaillerons les mécanismes d'actions des ROCK plus tard dans cette thèse, mais on peut déjà dire qu'ils jouent un rôle majeur dans la régulation du cytosquelette actinique, et ainsi dans les fonctions de contraction ou non et de déplacement cellulaire, et *a fortiori* de l'excrétion ou non de l'HA.

Globalement, les agents qui dégradent le cytosquelette, les protéines contractiles, les jonctions intercellulaires et la matrice extracellulaire (MEC) diminuent les résistances à l'écoulement et augmentent la perméabilité du trabéculum à l'HA. En effet, ces dégradations entraînent probablement un élargissement des espaces intercellulaires, permettant ainsi le passage de cette humeur aqueuse.

Comme nous le verrons, par la suite, ces éléments du cytosquelette et des protéines contractiles sont donc une possibilité de cibles pour des agents destinés à augmenter la perméabilité du trabéculum.

## **1.2 Glaucome**

### **1.2.1 Qu'est-ce que le glaucome ?**

#### **1.2.1.1 Définition**

Le glaucome correspond à une neuropathie localisée au niveau de la papille optique, (dépression caractéristique de l'extrémité du nerf optique) qui correspond au lieu de

rassemblement des fibres visuelles rétiniennes ; ces dernières sont celles qui seront atteintes<sup>[13]</sup>.

D'ailleurs, cette pathologie se caractérise en majorité par l'association de trois signes<sup>[14]</sup> :

- d'une atrophie et excavation de cette papille du nerf optique
- d'une altération du champ visuel,
- et le plus souvent mais non systématiquement associé à une hypertonie oculaire

Une gêne à l'écoulement de l'HA au niveau du trabéculum est la cause la plus fréquente de l'hypertonie oculaire (HTO), c'est-à-dire de l'augmentation de la PIO. Cette résistance à l'élimination de l'HA peut s'expliquer par diverses modifications pathologiques du trabéculum et par des mécanismes physiologiques de vieillissement. Cela n'est pas forcément ressenti par le patient.

En effet, asymptomatique pendant 10 à 20 ans, les premiers signes cliniques liés au glaucome sont une perte de la vision périphérique et, à un stade avancé, une cécité irréversible, en l'absence de prise en charge médicale surtout lors d'un diagnostic tardif.

Cependant, la perte de vue peut être évitée si un traitement thérapeutique (médicamenteux, physique et/ou chirurgical) est mis rapidement en place.

Le glaucome constitue surtout un groupe hétérogène de maladies de l'œil du point de vue de la pathogénèse et de l'expression clinique. Toutefois, on peut établir un classement selon les types majeurs du glaucome : le glaucome à angle ouvert (GAO) et le glaucome par fermeture d'angle (GFA).

## **1.2.1.2 Classification**

### **1.2.1.2.1 Éléments de classification**

Une classification de ces neuropathies optiques a été constituée à partir de différents critères. Les caractéristiques les plus utilisées actuellement sont donc l'âge d'apparition du glaucome, la tension intraoculaire, l'étiologie de la maladie ainsi que les mécanismes à l'origine de l'augmentation de cette PIO.

Pour décrire les GAO ou GFA, le critère principal reste la configuration de l'AIC que l'on a déjà mentionné précédemment, selon qu'il laisse ou non passer l'humeur aqueuse.

On réalise la multitude de glaucomes, et chaque critère apporte des précisions pour qualifier la pathologie et poser un diagnostic différentiel selon les données cliniques<sup>[15]</sup> :

- L'âge d'apparition du glaucome permet de définir comme "congénital" tout glaucome diagnostiqué avant l'âge de 2 ans. On parle de glaucome précoce ou néo-

natal chez le nouveau-né (< 1 mois), de glaucome infantile chez l'enfant (entre 1 et 24 mois) et de glaucome juvénile chez les enfants de plus de deux ans. Ainsi que de glaucome adulte chez les individus de plus de 15 ans.

- La tension intraoculaire qui accompagne le glaucome est souvent plus élevée, avec une augmentation supérieure à 21 mmHg. Dans certains cas, celle-ci demeure faible, c'est le glaucome "à tension normale" (GTN)
- L'étiologie est aussi un outil important. En effet, seront dits "primaires" les glaucomes qui apparaissent sans qu'aucune cause évidente ne puisse être mise en évidence pour son origine. En opposition aux glaucomes "secondaires" pour lesquels il y a une anomalie sous-jacente, qui peut être une pathologie antérieure ou concomitante, d'origine oculaire ou systémique.

### 1.2.1.2.2 Glaucomes à angle ouvert (GAO)

Dans les glaucomes à angle ouvert, la structure de l'angle irido-cornéen est ouverte, comme le trabéculum qui devient imperméable (glaucome primaire) ou alors moins fréquent, une cause mécanique qui obstrue le trabéculum (glaucome secondaire).

GAO d'étiologie primaire	<u>Glaucome primitif à angle ouvert (GPAO) ou à PIO élevée</u> : Le trabéculum devient moins perméable ce qui conduit à l'accumulation de l'HA dans l'œil et donc la hausse de la PIO.
	<u>Glaucome à pression normale (GTN)</u> : Rare, il y a une atteinte du nerf optique et une altération du champ visuel sans que la PIO augmente.
GAO d'étiologie secondaire	<u>Glaucome pigmentaire</u> : Il est dû à une accumulation de pigment provenant de la face postérieure de l'iris, ce qui obstrue le système d'écoulement de l'HA
	<u>Glaucome (pseudo-)exfoliatif (XFG)</u> : Il a pour origine la production et le dépôt anormal de matériel fibrillaire pseudo-exfoliatif au niveau du trabéculum. De cela en résulte une altération de la filtration de l'HA par obstruction mécanique.
	<u>Glaucome post-traumatique</u> : L'accumulation d'hématies dans l'AIC provoqué par un choc peut engendrer une altération de la filtration de l'HA au niveau du trabéculum.
	<u>Glaucome cortisonique</u> : La PIO peut être augmentée par des corticoïdes par voie locale (pommade, collyre) ou par voie systémique à fortes doses pour une période prolongée.

Table 2 – Exemples de GAO selon des éléments étiologiques<sup>[16]</sup>

### 1.2.1.2.3 Glaucomes par fermeture d'angle

Tout comme les GAO, ces glaucomes peuvent être primaires ou secondaires. L'occlusion de l'angle par l'iris peut être chronique, intermittente ou aiguë.

En ce qui concerne les glaucomes chroniques par fermeture de l'angle<sup>[11]</sup>, ils associent un AIC étroit, la présence de goniosynéchies (accolements pathologiques du pourtour de l'iris à la face interne de la cornée), une atteinte du nerf optique et un déficit du champ visuel.

À la différence des formes de glaucome à angle ouvert où la pression augmente progressivement et lentement, dans les formes de ce qu'on a autrefois appelé « glaucome aigu par fermeture d'angle » ou « glaucome à angle fermé aigu » (GAFA), la pression augmente en quelques heures. Aujourd'hui on parle davantage de « crise aiguë par fermeture d'angle » (CAFA) plutôt que de glaucome, étant donné le fait qu'il ne s'agisse pas d'une neuropathie optique progressive.

Le plus souvent, cette crise aiguë est très douloureuse (maux de tête, vertiges, nausées, vomissements, œil rouge et déformé), il s'agit d'une urgence médicale, car le patient peut perdre la vue définitivement.

GFA d'étiologie primaire	Glaucome primitif par fermeture de l'angle
	Glaucome chronique par fermeture de l'angle : les mécanismes qui expliquent les formes cliniques du glaucome chronique par fermeture de l'angle sont le bloc pupillaire relatif, l'iris plateau et la fermeture progressive
GFA d'étiologie secondaire	Glaucome néovasculaire (GNV) résulte de la prolifération dans l'angle iridocornéen de néovaisseaux développés en réponse à une ischémie rétinienne étendue
	Glaucome avec ou sans bloc pupillaire
	Glaucomes post-chirurgicaux ou post-traumatiques

Table 3 – Exemples de GAF selon des critères d'étiologie<sup>[16]</sup>

Nous allons étudier tout au long de cette thèse le glaucome à angle ouvert, qui est l'un des plus fréquents.

## 1.2.2 Qu'est-ce que le glaucome primitif à angle ouvert ?

### 1.2.2.1 Epidémiologie du GPAO

#### 1.2.2.1.1 Prévalence dans le monde et en France

Dans une méta-analyse de 2014<sup>[17]</sup>, la prévalence du glaucome dans le monde a été estimée à 3,54% (3,05% pour GPAO) pour la tranche d'âge 40-80 ans, ce qui représenterait tout de même 64,3 millions d'individus touchés. Toujours selon cette analyse, en 2040, cet effectif devrait presque doubler pour atteindre 111,8 millions de personnes. Ces chiffres et projections peuvent s'expliquer par le vieillissement de la population. Mais une différence de prévalence est observée en fonction de la région géographique et de l'ethnicité : par exemple, la prévalence du GPAO est la plus élevée en Afrique (4,20%). Dans le monde, le glaucome est la 2e cause de cécité après la cataracte avec 4,5 millions de personnes devenues aveugles en raison d'un glaucome primitif, soit environ 12% des personnes atteintes de cécité dans le monde.

En France, le glaucome demeure une maladie méconnue et mal connue du public qui toucherait entre 1,5 et 1,7 millions de personnes dont seulement 50 à 70% sont diagnostiquées et traitées<sup>[18]</sup>. Le nombre de patients glaucomateux devait atteindre les 2 millions à l'horizon 2020 selon l'étude de 2014.

#### 1.2.2.1.2 Facteurs de risques

Le GPAO présente plusieurs facteurs de risque<sup>[13][19]</sup>, dont les plus connus sont :

- l'âge : la prévalence du GPAO est de moins de 0,5% entre 40 et 50 ans pour atteindre environ 10% après 85 ans.
- l'hypertonie oculaire : La PIO physiologique est définie par une valeur de  $15 \pm 6$  mmHg. L'HTO est définie par une pression  $> 21$  mmHg. Cette valeur seuil est par définition arbitraire.
- les antécédents familiaux : il y a un risque plus élevé de développer un GPAO pour les descendants de personnes atteintes.  
Des gènes ont été identifiés mais leur recherche n'a pas d'application clinique pour le moment, bien que des laboratoires se penchent sur la question<sup>[20]</sup>.
- l'origine ethnique : l'appartenance à une ethnie à peau noire, donc les patients mélanodermes, essentiellement d'ascendance africaine, auraient un risque 3 à 4 fois plus élevé de développer un GPAO que les Caucasiens et autres ethnies.
- la myopie : risque de développer un GPAO est triplé par la myopie, peu importe son intensité.

Mais sont également décrits d'autres facteurs favorisant ou aggravant comme, entre autres, le diabète, les maladies cardiovasculaires, l'hyperthyroïdie, le tabagisme...

## 1.2.2.2 Physiopathologie et diagnostic du GPAO

### 1.2.2.2.1 Neuropathie glaucomateuse

Sur le plan de la physiopathologie, les liens entre l'élévation de la PIO et l'accroissement du risque d'apparition ou d'aggravation d'un glaucome sont clairement démontrés depuis de nombreuses années<sup>[21][22]</sup>. La neuropathie glaucomateuse reste toutefois une pathologie complexe et multifactorielle dont les mécanismes restent à ce jour très mal compris.

Mais alors comment expliquer cette maladie ophtalmique et ces signes caractéristiques que l'on retrouve associé cliniquement ?

Pendant longtemps, deux théories ont été privilégiées pour expliquer le GPAO :

- La théorie mécanique, selon laquelle l'HTO entraînerait la perte des fibres nerveuses rétiniennes, ce qui explique l'excavation papillaire par compression de la tête du nerf optique et de la lame criblée.
- La théorie ischémique ou vasculaire, pour qui une insuffisance circulatoire au niveau des capillaires sanguins de la tête du nerf optique entraînerait un défaut d'apport nutritionnel aux cellules ganglionnaires rétiniennes (CGR) et à leurs axones, menant à leur dégénérescence et à des phénomènes d'apoptose cellulaire. Ceci conduisant à la destruction des fibres visuelles.

Quoi qu'il en soit, l'hypertonie oculaire apparaît comme un facteur important dans les deux cas. De nombreuses pistes ont été explorées pour mieux comprendre et éventuellement mieux traiter cette neuropathie optique. Il a été montré que ces fibres optiques meurent par apoptose et que le stress oxydatif, les acides amino-excitateurs et l'immunité sont également impliqués<sup>[19]</sup>.

Aujourd'hui, une théorie biomécanique tente de concilier les deux théories précédentes, intégrant ainsi les forces et déformations liées à la PIO comme un élément central des modifications physiologiques et pathologiques des tissus de la tête du nerf optique et de leur vascularisation, aboutissant à une perte progressive des CGR<sup>[23][24]</sup>.

Mais outre son origine ou l'explication de son apparition d'un point de vue clinique chez un individu, on peut aussi s'intéresser aux questions des méthodes pour poser le diagnostic, comment sont découverts des glaucomes et quels sont les points d'attention que le spécialiste ou le patient doit prendre en compte.

### 1.2.2.2 Examen, dépistage et surveillance

Comme déjà mentionné, le glaucome à angle ouvert (GAO) reste longtemps asymptomatique et le diagnostic repose, en général, sur le dépistage systématique lors d'un examen oculaire pour correction de la presbytie et/ou pour la recherche d'autres anomalies oculaires liées à l'âge (cataracte, dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ou syndrome de sécheresse oculaire ou de l'œil sec).

Le diagnostic du GPAO établi par l'ophtalmologiste repose principalement sur quatre examens ophtalmologiques précis, selon leurs résultats et la prise en compte d'autres facteurs chez le patient.

#### Examens diagnostiques :<sup>[14][25]</sup>

- La mesure de la PIO (ou tonométrie) par jet d'air ou par aplanation, au moyen d'un petit cône appliqué sur l'œil sous collyre anesthésique. Cette mesure est complétée par un examen du fond de l'œil et de la papille optique, qui révèle une excavation papillaire dans le cas du glaucome.
- La tomographie par cohérence optique permet de mesurer l'épaisseur des fibres optiques péripapillaires et d'apprécier l'importance de leur dégénérescence. Cet examen permet, une fois le diagnostic posé, de suivre l'évolution de la maladie.
- La gonoscopie, qui est un examen indolore consistant à appliquer une lentille spéciale sur l'œil préalablement anesthésié localement, permet d'observer l'AIC et donc de définir la forme du glaucome.
- Enfin, la périmétrie permet d'apprécier l'étendue du champ visuel. C'est indispensable au diagnostic et au suivi de la pathologie.

Ces examens permettent de rechercher la présence ou non des signes caractéristiques du glaucome que sont l'altération papillaire, la dégradation du champ visuel et la PIO afin de poser le diagnostic.

#### Recommandation et suivi :

Le glaucome est un problème de santé publique car, non diagnostiqué, il aboutit à une cécité légale dans 10% des cas. C'est la raison pour laquelle il faut encourager les personnes à risque (antécédents familiaux, myopes, de plus de 40 ans...) à se faire examiner régulièrement. Cependant, aujourd'hui, on estime que 20 à 40% des cas restent non dépistés en France<sup>[19]</sup>.

Du fait de l'évolution silencieuse et irréversible du GAO, le dépistage et le traitement précoces sont indispensables pour en stabiliser la progression.

Ainsi, on peut aussi s'intéresser à la gestion de cette pathologie une fois diagnostiquée, par le patient, et notamment au niveau médicamenteux, et ainsi comment le pharmacien d'officine peut l'aider en cela. Nous n'aborderons le traitement chirurgical ou par laser que de façon succincte.

# Chapitre 2

## Prise en charge actuelle du GPAO et rôle du pharmacien d'officine

### 2.1 Prise en charge

Comme vu précédemment, le glaucome est une maladie multifactorielle, mais le seul facteur de risque accessible à une intervention thérapeutique reste à ce jour l'élévation de la PIO. De ce fait, le traitement actuel, quelle qu'en soit la méthode, consiste toujours en un abaissement durable de cette PIO afin de protéger les fibres nerveuses du nerf optique de cette hypertonie et ainsi conserver cette acuité visuelle<sup>[26][27]</sup>.

En effet, l'objectif reste de freiner la progression de la maladie, et de préserver la qualité de vie du patient.

#### 2.1.1 Stratégies thérapeutiques et choix du traitement

Ainsi, le traitement du GAO est basé sur la diminution de la pression intraoculaire jusqu'à une valeur cible ; cette valeur de "PIO cible" est propre à chaque patient et déterminée en fonction de la sévérité de l'atteinte, de sa progression, de la PIO au moment du diagnostic et de l'espérance de vie du patient. La PIO cible est *a minima* inférieure de 20% à celle observée lors du diagnostic<sup>[13][25]</sup>.

En parallèle, les facteurs de risques cardiovasculaires et les pathologies susceptibles d'aggraver l'évolution du glaucome, comme par exemple, les apnées du sommeil, doivent être corrigées ou traitées.

Peuvent être utilisées différentes méthodes pour abaisser la PIO : médicamenteuse, physique (laser et chirurgie) ; c'est en particulier à la première, avec les traitements médicamenteux et dans quels cas les utiliser, que nous nous intéresserons<sup>[14]</sup>.

### 2.1.1.1 Schéma décisionnel

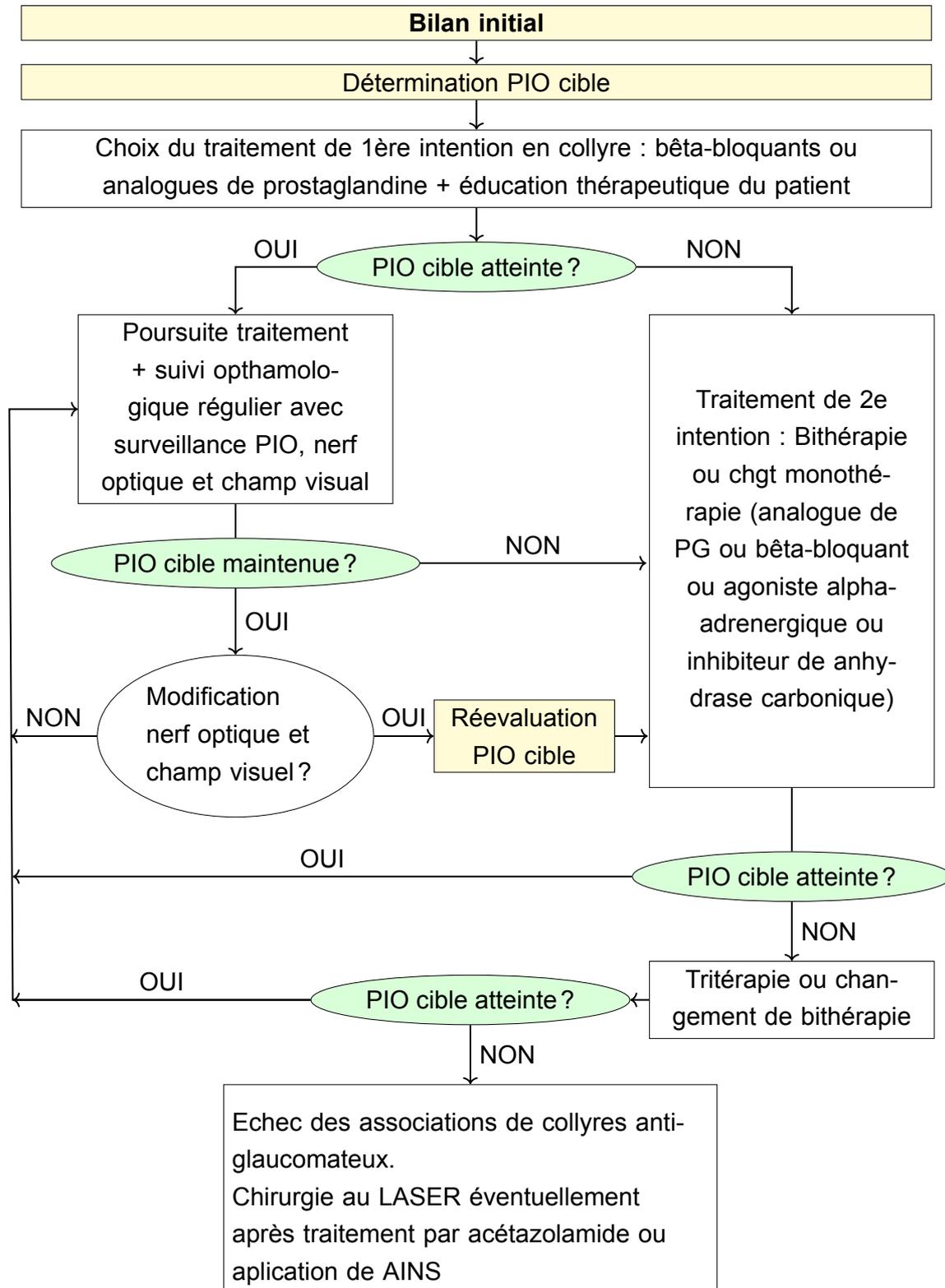


Figure 9 – Logigramme récapitulatif des recommandations de PEC du GPAO<sup>[14]</sup>

- Le traitement de 1e intention repose sur l'utilisation de collyres visant à diminuer la sécrétion d'HA ou d'en faciliter l'élimination. Les présentations sans conservateurs sont à privilégier. En effet, le chlorure de benzalkonium (conservateur principal des collyres) présente un effet détergent responsable d'irritation ocu-

laire et aggravant le syndrome d'œil sec, fréquent chez les sujets âgés.

Tout d'abord, en première intention, il est recommandé de débiter par une monothérapie par analogues de prostaglandines ou bêta-bloquants ( $\beta$ -bloquants), qui sont aujourd'hui les classes les plus efficaces sur la réduction de la PIO.

En cas de contre-indications (CI), on utilise un alpha-2 agoniste ou un inhibiteur de l'anhydrase carbonique. Une bithérapie peut toutefois être envisagée d'emblée en cas de PIO très élevée et/ou de glaucome avancé ; mais cela est à voir avec l'ophtalmologiste. Ensuite, doit être instauré un suivi tous les 6 mois.

S'il s'avère inefficace ou mal toléré, un changement de monothérapie peut être envisagé (avec changement de classes de collyres ou dans le cas de prostaglandines, changement de principes actifs ; certains patients étant répondeurs à certaines molécules et non à d'autres). Évidemment, l'éducation thérapeutique du patient doit être mise en place pour s'assurer au mieux de son adhésion et du suivi du traitement.

Si la PIO est maintenue et si le champ visuel et le nerf optique restent inchangés, le traitement est poursuivi et la surveillance ophtalmique se fait régulièrement.

- Mais dans les cas où la PIO cible n'est pas atteinte et maintenue, ou si le champ visuel et/ou le nerf optique est modifié, malgré une monothérapie bien suivie, une bithérapie peut être instaurée. Les associations fixes, qui permettent un nombre réduit d'instillations, doivent être privilégiées pour faciliter l'observance.

Si la bithérapie est efficace, la PIO est maintenue et si le champ visuel et le nerf optique restent inchangés, le traitement est poursuivi et la surveillance ophtalmique se fait régulièrement.

Mais si celle-ci est insuffisante, on peut toutefois modifier la dernière molécule ajoutée (donc changement de bithérapie ou alors passer à une trithérapie.)

Si avec la trithérapie locale, la PIO est maintenue et si le champ visuel et le nerf optique restent inchangés, le traitement est poursuivi et la surveillance ophtalmique se fait régulièrement.

- Cependant, en cas d'échec thérapeutique avec des collyres, il reste encore l'option du traitement par laser (consistant à réaliser des impacts sur le trabéculum ou, plus rarement, à détruire les corps ciliaires), ou à la chirurgie.

Et dans l'attente de ce dernier recours, un médicament, l'acétazolamide (inhibiteur de l'anhydrase carbonique administré par voie systémique), est utilisé pour baisser la PIO, ainsi qu'éventuellement des préparations d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

## 2.1.1.2 Cas particuliers

Cette pathologie ne touche toutefois pas que les plus âgés ou même seulement les hommes, par exemple. Aussi qu'en est-il des traitements et de la prise en charge dans le cas de figures d'un enfant ou encore celui d'une femme gravide ou allaitante ?

### 2.1.1.2.1 Chez l'enfant

Le glaucome chez l'enfant est une maladie rare mais sévère, pouvant conduire à la cécité. On distingue le glaucome primaire avec 2 formes (congénitale et juvénile) et le glaucome secondaire (cf. 1.2.1.2.1 Éléments de classification).

Dans tous les cas de glaucome de l'enfant, la surveillance doit être rigoureuse et la participation des parents entière, afin d'avoir un suivi au longs cours. D'ailleurs, celui-ci doit aussi prendre en compte les troubles sensorimoteurs associés à la maladie, dont le risque d'amblyopie (« œil paresseux » ou déficience visuelle unilatérale), de troubles de la motricité oculaire, et même considérer l'adaptation à la vie scolaire puis au monde du travail. Le traitement reste toutefois souvent chirurgical.

### 2.1.1.2.2 Chez la femme enceinte ou allaitante

Très peu d'études et de données existent concernant la prise en charge thérapeutique du glaucome chez une femme enceinte ou allaitante, ce qui s'explique par la difficulté d'entreprendre des essais cliniques chez ces femmes pour des raisons notamment éthiques et légales. Toutefois, la continuité du traitement de la femme enceinte ou allaitante est nécessaire afin d'éviter toute évolution néfaste sur l'acuité visuelle de la patiente<sup>[28]</sup>.

**Grossesse** Le rapport bénéfice/risque à la fois pour la mère et le fœtus doit être pris en considération par l'ophtalmologiste, quant à la mise en place ou à la continuité d'un traitement. Il analyse ainsi les possibles effets indésirables et l'éventuelle tératogénicité. Dans tous les cas, le passage systémique des principes actifs doit être limité en comprimant l'angle interne de l'œil après instillation.

Quels sont donc les traitements utilisables chez la femme enceinte ?<sup>[28]</sup>

En 1<sup>ère</sup> intention, l'utilisation des  $\beta$ -bloquants est possible pendant la grossesse, mais requiert une surveillance attentive du nouveau-né, à la recherche d'une bradycardie et/ou d'une hypoglycémie. Le fait que cette classe de médicaments soit plus ancienne permet un recul plus important dans l'usage qui peut en être fait.

Les analogues des prostaglandines, uniquement en cas de nécessité, peuvent être envisagés, mais sous surveillance. Bien qu'utilisés localement, un effet systémique n'est pas à écarter et les prostaglandines pouvant déclencher des contractions utérines ; aussi, toute apparition de cet EI mènera à une modification de traitement.

En traitement de 2<sup>de</sup> intention, il est possible d'utiliser la brimonidine. Cependant, il sera nécessaire de suspendre ce traitement avant l'accouchement en raison du risque de dépression du système nerveux central et de problèmes respiratoires chez le nourrisson. De plus, la pilocarpine peut aussi être utilisée en 2<sup>e</sup> intention.

NB : Le risque potentiel des agonistes alpha-2-adrénergiques n'est pas connu dans l'espèce humaine. Il est d'usage de ne pas l'employer chez une femme gravide. L'acétazolamide étant tératogène, ce médicament *per os* ne doit pas être utilisé chez une femme en âge de procréer sans contraception et est contre-indiqué dans le 1<sup>e</sup> trimestre de grossesse.

**Allaitement** Chez une femme allaitante, les antiglaucomateux utilisables sont :

- Le timolol
- Les analogues de prostaglandines (travoprost, latanoprost, bimatoprost)
- Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (brinzolamide, dorzolamide)

## 2.1.2 Traitements physiques actuels

Avant de développer plus en avant les traitements médicamenteux, il convient, pour être complet, d'aborder les traitements physiques que sont la chirurgie et le laser dans le cadre d'un GPAO.

Voici donc une présentation rapide du traitement de derniers recours après échec des thérapeutiques médicamenteuses pour le glaucome<sup>[19]</sup>.

### 2.1.2.1 Chirurgie

Pour l'essentiel, la chirurgie repose sur la trabéculéctomie qui consiste en une fistulisation sous-conjonctivale de l'HA. En effet, cette intervention consiste principalement en l'ablation sectorielle limitée du trabéculum : c'est une résection pleine épaisseur qui met en relation directe l'HA et l'espace sous-conjonctival.

Une variante de cette chirurgie existe pour laquelle seule l'exérèse partielle du trabéculum : il s'agit de la sclérectomie profonde non perforante.

En ce qui concerne les complications de la trabéculéctomie, celles-ci sont relativement rares mais doivent être recherchées : cataracte, hypotonie précoce compliquée de décollement choroïdien ou infection du globe oculaire par la bulle de filtration.

La principale cause d'échec de la chirurgie filtrante est liée à la fermeture progressive et prématurée de la voie de drainage réalisée. Par exemple, chez les patients à haut risque d'échec chirurgical (patients jeunes, mélanodermes), la cicatrisation peut

être combattue efficacement par des antimétabolites appliqués au site opératoire (mitomycine C, 5-fluoro-uracile) ou par des implants de drainage placés à l'intérieur de la chambre antérieure. D'ailleurs, comme nous le verrons plus tard, des nouveaux dispositifs, comme des implants, connaissent un certain développement.

### 2.1.2.2 LASER

A la lisière entre médicaments et chirurgie, la trabéculoplastie au laser consiste à réaliser une photocoagulation sélective de l'AIC, ce qui entraîne un meilleur écoulement de l'humeur aqueuse au niveau du trabéculum.

Son effet est souvent modeste et non durable dans le temps, mais cela reste une option thérapeutique valable dans des cas sélectionnés.

### 2.1.3 Traitements médicamenteux actuels

Maintenant, intéressons-nous aux thérapeutiques, et notamment aux différentes classes médicamenteuses actuelles, actuellement disponibles sur le marché et employées dans les schémas recommandés aujourd'hui dans la prise en charge du glaucome à angle ouvert (en particulier en France)<sup>[25]</sup>.

Modes d'actions	Classes thérapeutiques	Molécules disponibles
<b>Agents facilitant l'élimination de l'HA</b>	analogues des prostaglandines	bimatoprost latanoprost travoprost
	parasympathomimétiques	pilocarpine
<b>Agents baissant la sécrétion de l'HA</b>	bêta-bloquants	betaxolol carteolol lévobunolol timolol
	sympathomimétiques agonistes alpha-2 sélectifs	brimonidine (apraclonidine)
	inhibiteurs de l'anhydrase carbonique	<u>voie locale (collyres) :</u> brinzolamide dorzolamide <u>voie per os :</u> acétazolamide

Table 4 – Les différentes classes thérapeutiques actuelles selon leur mode d'action<sup>[29]</sup>

Le traitement médical est généralement prescrit « à vie » et ne doit pas être interrompu. Le choix de celui-ci se fait essentiellement en tenant compte des CI et des effets indésirables (EI) de chacune des classes thérapeutiques<sup>[14]</sup>.

Une large gamme de médicaments peut être utilisée pour leurs effets favorables sur le tonus oculaire via la diminution de synthèse de l'humeur aqueuse ( $\beta$ -bloquants, sympathomimétiques agonistes  $\alpha_2$  sélectifs, et inhibiteurs de l'anhydrase carbonique) ou l'augmentation de son élimination (prostaglandines, parasymphomimétiques, sympathomimétique agonistes  $\alpha$  et  $\beta$  non sélectifs)<sup>[19]</sup>.

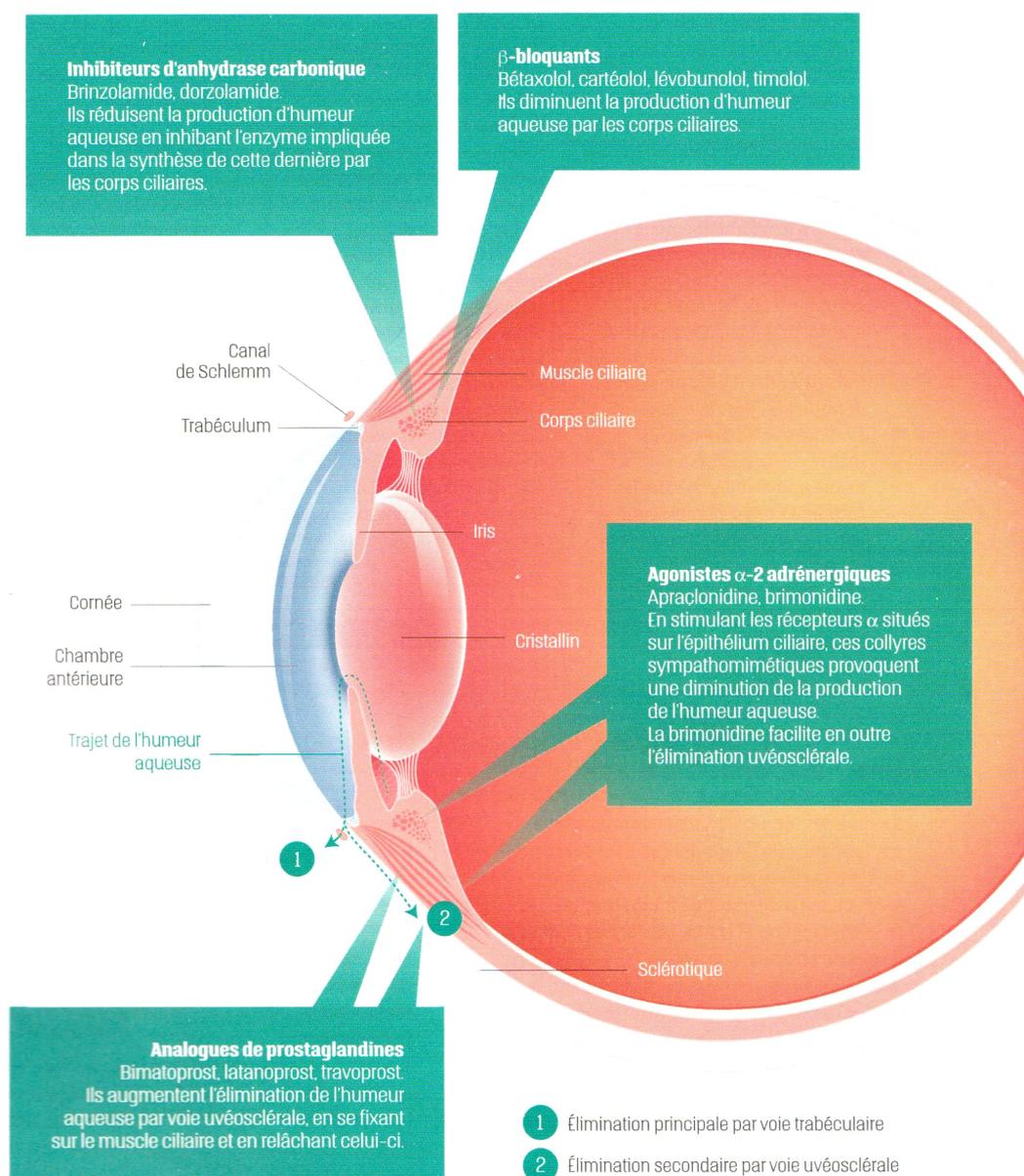


Figure 10 – Mécanismes d'action des collyres anti-glaucomeux actuels<sup>[25]</sup>

Etant donné la physiopathologie du glaucome, la voie locale ou topique sous forme de collyre représente la forme principale d'administration des médicaments antiglaucomeux, mais certains de ces médicaments, comme les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, peuvent aussi être utilisés par voie générale, notamment par voie orale.

On peut se demander quels sont donc ces molécules et médicaments et comment agissent-ils pour augmenter ou diminuer l'écoulement de l'HA ?

### **2.1.3.1 Agents augmentant l'élimination de l'humeur aqueuse**

Les analogues des prostaglandines, les agonistes alpha-adrénergiques non spécifiques et les parasympathomimétiques sont les familles qui augmentent l'élimination de l'humeur aqueuse. Cependant, aujourd'hui, en France, ne sont plus commercialisés et utilisés dans le traitement du GPAO les collyres agonistes non spécifiques  $\alpha$ -adrénergiques sympathomimétiques à base d'adrénaline ou ses dérivés, comme l'épinéphrine ou son précurseur, le dipivefrine (PROPINE®).

Seules deux classes d'agents favorisant l'évacuation de l'HA subsistent actuellement.

La stratégie thérapeutique recommandée fait des analogues de prostaglandines le traitement prescrit en 1<sup>ère</sup> intention en monothérapie. La pilocarpine, principe actif parasympathomimétique, est prescrit en 3<sup>e</sup> ligne lorsqu'une trithérapie est nécessaire après échec d'une monothérapie et/ou d'une bithérapie dans la stabilisation de la PIO.

#### **2.1.3.1.1 Myotique parasympathomimétique**

Apparus en 1877, les parasympathomimétiques, ou agents cholinergiques, furent les premiers hypotenseurs ou hypotonisants oculaires utilisés pour traiter le glaucome. De cette vaste famille chimique, en l'occurrence, seule la pilocarpine est encore utilisée et disponible en France pour l'indication que nous étudions.

NB : la pilocarpine est un alcaloïde extrait des feuilles du jaborandi (*Pilocarpus pinnatifolius* L.), plante du sud de l'Amérique appartenant à la famille des rutacées.

Liste des spécialités commercialisées [voir Annexes - Table 13 : Spécialités commercialisées des collyres antiglaucomeux parasympathomimétique<sup>[2]</sup>]

Mécanisme d'action et pharmacocinétique :

L'utilisation de parasympathomimétiques myotiques (qui stimulent la fermeture de la pupille) facilite l'écoulement de l'HA. En effet, cette molécule, en l'occurrence la pilocarpine, se fixe sur des récepteurs muscariniques et stimule la contraction du muscle ciliaire, ce qui mène donc à la désobstruction de l'accès au canal de Schlemm ; par conséquent, cela augmente l'écoulement de l'humeur aqueuse, permettant ainsi de

réduire la PIO. La pilocarpine doit cependant être administrée quatre fois par jour en raison de sa courte durée d'action.

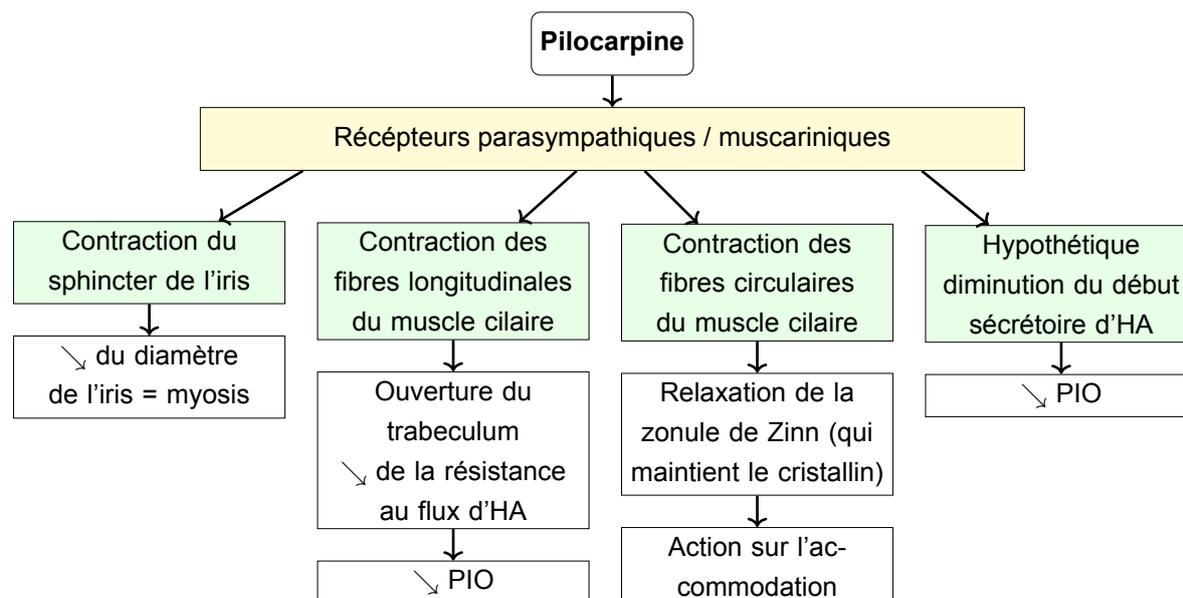


Figure 11 – Schéma du mécanisme d'action de la pilocarpine (représentant des myotiques parasympathomimétiques ou cholinergiques)<sup>[11][30]</sup>

#### Effets indésirables :

Ceux-ci sont, souvent, locaux et causés par la stimulation des récepteurs muscariniques :

- de l'iris, avec des myosis et des difficultés d'adaptation à l'obscurité (ce qui se traduit par une baisse d'acuité visuelle en conditions de faible éclairage surtout chez les sujets âgés et les patients porteurs d'opacités cristalliniennes) et modification du champ visuel ;
- des muscles ciliaires, avec des spasmes d'accommodation survenant durant 2 heures suite à l'instillation ;
- de la glande lacrymale ; avec des larmoiements et des irritations palpébrales (c'est-à-dire des paupières).

#### Contre-indications :

- Affections dans lesquelles le myosis est indésirable (comme pour des iridocyclites, c'est-à-dire des inflammations de l'iris et du corps ciliaire).
- Hypersensibilités

En raison de sa tolérance locale assez faible et du nombre quotidien d'instillations qu'elle impose, la pilocarpine n'est aujourd'hui plus prescrite que dans de rares occasions pour traiter le GPAO et seulement, lorsqu'une trithérapie est nécessaire après échec d'une monothérapie et/ou d'une bithérapie dans la stabilisation de la PIO.

### 2.1.3.1.2 Analogues des prostaglandines et prostamide

Apparus, quant à eux, à la fin des années 90, les dérivés des prostaglandines (bimatoprost, latanoprost, travoprost) incarnent aujourd'hui la moitié des monothérapies de 1<sup>e</sup> intention, de par leur meilleure efficacité sur l'abaissement de la PIO, de leur posologie simplifiée et de leur profil de tolérance systémique favorable.

NB : Le latanoprost est le chef de file et le 1<sup>er</sup> de la famille des analogues de prostaglandine mis sur le marché avec son approbation par la *Food and Drug Administration* (FDA) en 1996. De plus, une nouvelle spécialité sous forme d'émulsion de latanoprost, comme le XALATAN<sup>®</sup>, mais sans chlorure de benzalkonium, est commercialisé aux USA depuis 2019 ; il s'agit du XELPROS<sup>®</sup>, dont nous ne parlerons pas davantage dans ce mémoire. Enfin, pour être exact et complet, il existe une 4<sup>e</sup> molécule apparentée aux PG ayant une indication ophtalmique, le tafluprost, mais celle-ci n'est plus commercialisée en France à ce jour.

Liste des spécialités commercialisées [Voir Annexes - Table 14 : Spécialités commercialisées des collyres antiglaucomeux analogues de prostaglandines]<sup>[2][25]</sup>

#### Mécanisme d'actions :

Les analogues des prostaglandines (PG), parfois assimilés à la famille des hypotenseurs lipidiques, sont, via l'action d'une cyclo-oxygénase, des métabolites de l'acide arachidonique (qui est un acide gras polyinsaturé, lié aux phospholipides membranaires de la plupart des cellules de mammifères)<sup>[2]</sup>.

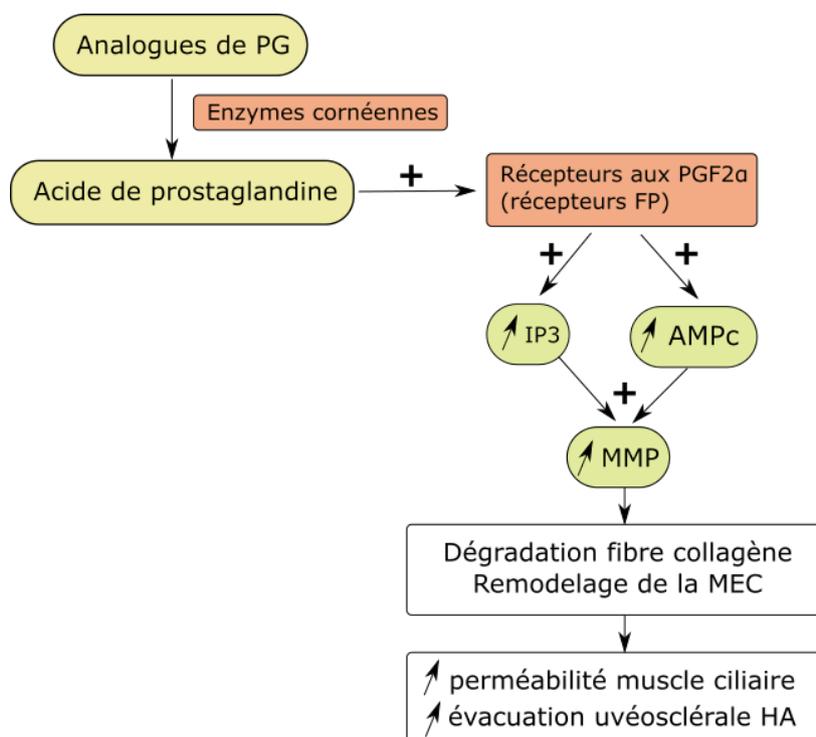


Figure 12 – Schéma du mécanisme d'action des analogues de PG actuellement sur le marché en France<sup>[30]</sup>

Les PG regroupent de médiateurs hormonaux pouvant induire différents effets pharmacologiques et physiologiques. Selon leur structure et conformation, on retrouve différents types de PG et certaines d'entre elles sont utilisées en thérapeutique<sup>[31]</sup>.

Dans le contexte qui nous intéresse, c'est-à-dire au niveau de l'œil, c'est le cas de la prostaglandine F2 $\alpha$  qui agit en diminuant la PIO. Cette prostaglandine a subi des modifications structurales afin de favoriser sa tolérance localement.

Concernant le latanoprost et le travoprost, ceux-ci sont des prodrogues ; absorbés par la cornée et transformés par hydrolyse lors de leur passage, ils sont actifs dans l'HA<sup>[32]</sup>. Ce sont des analogues de la PGF2 $\alpha$ , agonistes des récepteurs FP aux prostanoïdes. Ils entraînent une production intracellulaire d'inositol-1,4,5-triphosphate (IP3) mais surtout d'AMPc activant les protéines régulatrices de transcription des gènes permettant la synthèse de métalloprotéinases matricielles (MMP), et notamment les MMP-1, MMP-3 et MMP-9<sup>[33]</sup>.

Ces dernières dégradent les fibres de collagène présentes au niveau de la MEC et qui composent en partie le muscle ciliaire<sup>[9]</sup>. En résulte un remodelage de cette matrice, en l'occurrence une perte de densité de celle-ci, permettant alors une augmentation de la perméabilité du muscle ciliaire au passage de l'HA via la voie uvéosclérale. Ainsi, l'HA s'évacue plus facilement vers les espaces supraciliaire puis suprachoroïdien.

En résumé, au niveau de ce muscle, par l'action des analogues de PG, l'espacement entre les fibres s'élargit facilitant ainsi cet écoulement de l'HA par la voie uvéo-sclérale.

Pour le bimatoprost, il s'agit d'un prostamide synthétique dérivé de l'acide docosa-hexaénoïque. Structurellement apparenté à la prostaglandine F2 $\alpha$ , il présente une action trabéculaire et n'agit pas par l'intermédiaire de récepteurs aux PG connus.

En substance, la réduction de la PIO par les prostaglandines résulte de l'augmentation de la facilité de l'écoulement de l'HA par le recours de la voie uvéosclérale, qui, bien que considérée arbitrairement comme accessoire, constitue bien une alternative à la voie trabéculaire classique.

De plus, l'effet de diminution de PIO après l'instillation unique commence au bout d'environ 3 ou 4 heures pour une durée de 24 heures ; avec toutefois un effet des analogues de PG maximal entre 8 et 12 heures après administration.

D'ailleurs, celle-ci doit donc s'effectuer le soir afin d'obtenir une diminution optimale de la PIO diurne.

Bien que généralement bien tolérés d'un point de vue oculaire et systémique, on peut toutefois retrouver quelques EI chez les analogues de PG.

### Effets indésirables :

- Effets systémiques (rares) : céphalées, hypotension, aggravation de l'asthme
- Effets locaux :
  - Hypertrichose (très fréquent) : modification (parfois gênante et irritante) du nombre, de la longueur et de l'épaisseur des cils
  - Modification irréversible de la pigmentation irienne qui survient en général dans les premiers mois et touche en particulier les iris de couleur non uniforme. Les patients doivent être informés de ce risque esthétique.
  - Un assombrissement de la peau périorbitaire et palpébral peut être observé
  - Des cas d'œdème maculaire résolutif après arrêt des traitements ont été rapportés chez des patients à risque.

Contre-indications : Les seules CI aux PG concernent l'hypersensibilité à l'un des constituants ou le port de lentilles de contact lors de l'administration.

### **2.1.3.2 Agents diminuant la sécrétion de l'humeur aqueuse**

Trois classes d'antiglaucomeux agissent par diminution de la production de l'HA : les bêtabloquants ( $\beta$ -bloquants), les agonistes  $\alpha_2$ -adrénergiques sélectifs et les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.

Au sein de la stratégie thérapeutique, en 1<sup>ère</sup> intention, les bêtabloquants sont utilisés en monothérapie. En ce qui concerne les agonistes  $\alpha_2$ -adrénergiques sélectifs et les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, on les retrouve prescrits en 2<sup>ème</sup> intention lorsqu'une trithérapie est nécessaire après échec d'une monothérapie et/ou d'une bithérapie dans la stabilisation de la PIO.

#### **2.1.3.2.1 Bêta-bloquants**

Apparus à la fin des années 70, les collyres  $\beta$ -bloquants ont été les collyres les plus prescrits jusqu'à l'émergence des collyres contenant des PG et restent, malgré cela encore aujourd'hui, prescrits en 1<sup>re</sup> intention dans le GAO en raison de leur bonne efficacité et de leur rapport bénéfice/risque favorable.

Les  $\beta$ -bloquants se fixent au niveau des récepteurs bêta-adrénergiques, divisés en trois sous-types : les récepteurs  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  et  $\beta_3$  ; et dont le blocage est à l'origine de différents effets selon leur localisation. Dans l'œil, on retrouve majoritairement des récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques.

Liste des spécialités commercialisées [Voir Annexes - Table 15 : Spécialités commercialisées des collyres antiglaucomeux  $\beta$ -bloquants<sup>[2]</sup> (1/2)]

Récepteurs $\beta$ -adrénergiques	Localisation	Effets du blocage des récepteurs par un $\beta$ -bloquant
$\beta_1$	Cœur	Diminution de la pression artérielle (PA) par effet inotrope (action sur la contractilité cardiaque) et chronotrope (action sur la fréquence cardiaque) négatifs
	Reins	Diminution de la PA par baisse de la sécrétion de la rénine (et donc baisse de la sécrétion d'angiotensine II et <i>a fortiori</i> la PA)
$\beta_2$	Vaisseaux	Vasoconstriction
	Bronches	Bronchoconstriction
	Œil (Corps ciliaire)	Diminution de la PIO par abaissement de la production d'HA
$\beta_3$	Tissu adipeux	Lipolyse (effet hypothétique)

Table 5 – Effets du blocage des différents récepteurs  $\beta$  selon leur localisation<sup>[2]</sup>

Mécanisme d'action :

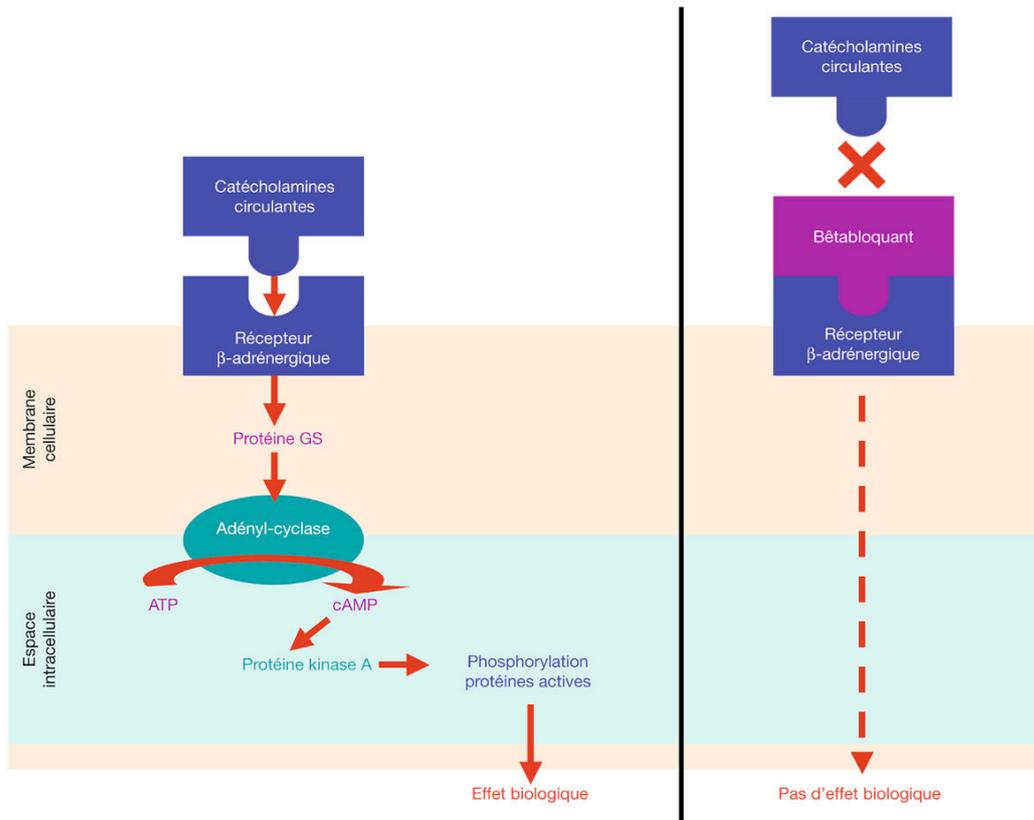


Figure 13 – Cascade biologique (à gauche) induite par la stimulation catécholaminergique d'un récepteur membranaire  $\beta$ -adrénergique, dont le déclenchement n'est plus possible lorsqu'une molécule  $\beta$ -bloquante se fixe sur ce récepteur (à droite)<sup>[11]</sup>

Physiologiquement, les agents sympathiques, les catécholamines (adrénaline et noradrénaline) se fixent sur les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques membranaires et stimulent l'enzyme adénylate cyclase (AC), essentiellement sur les zones  $\beta$ 2-adrénergiques ciliaire. Par le biais d'une cascade de réaction menant à la synthèse d'AMPc, l'AC active la protéine kinase A (PKA) qui va être à l'origine de l'effet biologique en fonction du type de cellule.

De plus, l'AMPc entraînerait une augmentation de l'activité de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase qui va être à l'origine d'une excrétion de  $\text{Na}^+$  dans la chambre postérieure et donc de la formation d'HA par appel osmotique (cf 1.1.2.3.2.2 Mécanisme de régulation de synthèse HA Régulation adrénergique sympathique).

De ce fait, en inhibant la liaison des catécholamines aux récepteurs  $\beta$ -adrénergiques présents sur l'épithélium du corps ciliaire, les  $\beta$ -bloquants, en antagonistes, diminuent la production d'HA. Il en résulte une diminution de 20 à 50% de cette production, entraînant par conséquent la baisse de la PIO de 20 à 30% en moyenne.

#### Propriétés pharmacologiques :

Les bêtabloquants, utilisés dans cette indication, se différencient selon certaines propriétés :

- la cardiosélectivité
- l'activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) : Faible capacité de stimulation des récepteurs adrénergiques

Le maléate de timolol et le lévobunolol sont non cardiosélectifs et sans ASI. Ces bêtabloquants agissent sur les récepteurs  $\beta$ 1 et  $\beta$ 2-adrénergiques. Le timolol est le premier bêtabloquant commercialisé en France, c'est le chef de file au sein de cette classe. (D'ailleurs, une étude (dont le nom de code est NCT04149899) serait actuellement en cours pour le développement d'une nouvelle formulation de timolol).

#### ► **Cardiosélectivité :**

Pour la plupart, les  $\beta$ -bloquants agissent sur les récepteurs  $\beta$ 1 et  $\beta$ 2 indifféremment. Mais il existe une sélectivité pour les récepteurs  $\beta$ 1 chez certains, comme chez le bétaxolol.

Etant donné le fait que le blocage des récepteurs  $\beta$ 2-adrénergiques peut entraîner des complications bronchopulmonaires et une augmentation des résistances vasculaires périphériques (à l'origine de différents EI tels qu'un syndrome de Raynaud, une diminution du débit sanguin coronaire ou une ischémie du nerf optique), l'utilisation d'un  $\beta$ -bloquant cardiosélectif avec ASI permet de limiter ces conséquences potentielles.

Toutefois, la cardiosélectivité est dose-dépendante, ce qui permet d'expliquer son efficacité au niveau des procès ciliaires composés en majorité de récepteurs  $\beta$ 2.

En termes de réduction de la PIO, les molécules non cardiosélectives sont plus efficaces que le bétaxolol cardiosélectif.

► **Activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) :**

Il existe l'idée selon laquelle lorsque les  $\beta$ -bloquants inhibent les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques, toute action sympathomimétique est inhibée. Mais il s'avère qu'un des  $\beta$ -bloquants sur le marché (le cartéolol, qui est non cardiosélectif) a une action double : il a bien l'action antagoniste en occupant ces récepteurs mais il provoque aussi une réponse sympathomimétique modérée (agonistes partielle).

Cette ASI, permet de maintenir une faible stimulation des récepteurs adrénergiques. Cela diminue l'action de la substance active sur les systèmes cardiovasculaire et respiratoire.

L'utilisation de ce  $\beta$ -bloquant en collyre permettrait d'en limiter certains EI : localement, on aurait une meilleure tolérance au niveau de la perfusion oculaire et en systémique, cela permettrait d'obtenir une diminution de l'effet bradycardisant et un effet limité sur les résistances pulmonaires par rapport à l'utilisation d'un  $\beta$ -bloquant sans ASI.

Comme on l'a déjà mentionné, la production des hormones adrénérergiques diminue la nuit et est maximale le matin. D'où la recommandation de pratiquer l'instillation matinale des bêtabloquants dans le but d'obtenir la meilleure efficacité sur la PIO.

Dans le cas d'une seule administration quotidienne, en résumé, celle-ci est réalisée le matin afin de faire face à une PIO matinale élevée et afin d'éviter une possible hypotension artérielle nocturne.

Effets indésirables :

Les collyres  $\beta$ -bloquants (y compris le cartéolol avec ASI) exposent aux mêmes EI (fatigue à l'instauration du traitement, bradycardie, hypotension, bronchospasme, refroidissement des extrémités, troubles érectiles, aggravation d'une hypoglycémie) que les  $\beta$ -bloquants administrés par voie générale, dont ils partagent les mêmes CI.

Ces EI systémiques peuvent être limités en comprimant avec l'index le haut de l'aile du nez au niveau du sac lacrymal, le méat lacrymal, pendant une minute environ après instillation, pour obstruer le canal lacrymal et empêcher le passage de principes actifs dans la circulation générale. Les EI oculaires des collyres  $\beta$ -bloquants comme de la sécheresse et d'irritation oculaire sont rares.

Contre-indications :

Évidemment, à l'instar de tout médicament, l'utilisation est à proscrire en cas d'hypersensibilité à la molécule.

De plus, les effets des bêtabloquants sur les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques de différents organes (coeur, vaisseaux, bronches) amènent à respecter certaines CI :

- au niveau bronchique : asthme, bronchopathies, bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO).
- sur le système cardiovasculaire : Blocs auriculo-ventriculaires, insuffisance cardiaque, troubles du rythme, bradycardie, hypotension, maladie de Raynaud

#### Interactions médicamenteuses :

Il est contre-indiqué d'associer un collyre  $\beta$ -bloquant avec :

- Floctafénine : cet antalgique peut entraîner un choc anaphylactique ou une hypotension sévère ; le  $\beta$ -bloquant associé empêche les réactions cardiovasculaires de compensation.
- Sultopride, pour le risque torsadogène

Est déconseillée l'association des collyres  $\beta$ -bloquants à l'amiodarone, aux antagonistes calciques (diltiazem, vérapamil, bépridil) et aux bêtabloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol) ou au fingolimod ; du fait de risque de bradycardie importante.

L'association à l'insuline, aux antidiabétiques oraux insulinosécréteurs ou aux gliptines nécessite d'informer les patients que certains signes d'hypoglycémie (notamment palpitations et tachycardie) peuvent être masqués, et de leur conseiller de renforcer l'auto-surveillance glycémique.

#### **2.1.3.2.2 Agonistes alpha 2 adrénergiques**

A la fin des années 90, la découverte et la mise sur le marché de deux nouvelles molécules sympathomimétiques, l'apraclonidine et puis la brimonidine, a permis d'élargir l'arsenal thérapeutique dans le traitement pour le glaucome à angle ouvert.

Actuellement, le second, la brimonidine, est le seul médicament au long cours de cette famille pour le traitement du GPAO. En effet, l'apraclonidine est indiquée principalement en post-chirurgie à court terme.

Liste des spécialités commercialisées [Voir Annexes - Table 17 : Spécialités commercialisées des collyres antiglaucomeaux agonistes  $\alpha$ -adrénergiques sélectifs<sup>[2]</sup> ]

#### Mécanisme d'actions :

Les sympathomimétiques agissent sur les récepteurs  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  de l'épithélium non pigmenté des procès ciliaires, des parois vasculaires du trabéculum et du sphincter de l'iris. Et donc en stimulant les récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques présynaptiques de l'épithélium ciliaire, les agonistes  $\alpha_2$ -adrénergiques inhibent la libération de la noradrénaline,

qui est une catécholamine responsable de la synthèse d'HA.

Par conséquent, cela entraîne une diminution de la production ciliaire d'HA et de façon minoritaire, facilite l'élimination de ce flux aqueux par la voie uvéo-sclérale.

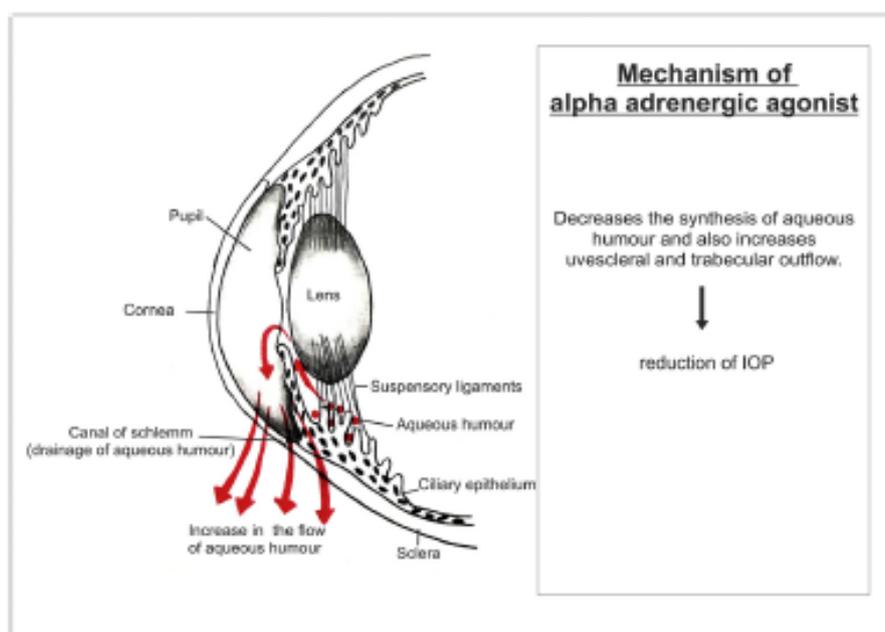


Figure 14 – Schéma du mécanisme d'action des agonistes  $\alpha_2$ -adrénergiques<sup>[30]</sup>

### Effets indésirables

Les EI sont essentiellement locaux à type d'hyperhémie, d'irritation de l'œil, de larmoiements et de manifestations allergiques. On peut toutefois retrouver des effets systémiques, comme des hypotensions artérielles et des sécheresses buccales.

### Contre-indications :

- La brimonidine ne doit pas être utilisée chez un enfant de moins d'un mois.
- L'apraclonidine présente quelques contre-indications : hypersensibilité, maladie cardiaque grave, enfant de moins de 15 ans et le port de lentilles de contact.

### Interactions médicamenteuses

Mais surtout les agonistes  $\alpha_2$ -adrénergiques sont contre-indiqués avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et les antidépresseurs tricycliques.

On peut ajouter que l'apraclonidine est contre-indiquée avec les sympathomimétiques systémiques et la brimonidine avec la miansérine.

### **2.1.3.2.3 Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique**

Le seul traitement disponible par voie orale du GPAO est l'acétazolamide.

L'arrivée d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique topiques (dorzolamide et brinzolamide) était très attendue, compte tenu des EI importants observés avec l'acétazola-

mide. Ces inhibiteurs sont des dérivés des sulfamides qui diminuent la production d'HA.

L'acétazolamide peut être utilisé conjointement à d'autres thérapeutiques médicales et/ou chirurgicales. Il permet une baisse de la PIO de 20 à 40% en moyenne.

Cette molécule est très peu utilisée dans le cas d'un GPAO. Dans cette situation, il est indiqué dans le cas d'un glaucome persistant pendant une très courte période dans l'attente d'une chirurgie.

Liste des spécialités commercialisées [Voir Annexes - Table 18 : Spécialités commercialisées des collyres antiglaucomeux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique<sup>[2][25]</sup>

#### Mécanisme d'actions :

L'anhydrase carbonique est une enzyme qui produit des bicarbonates par catalyse de la réaction d'hydratation du dioxyde de carbone ou gaz carbonique  $\text{CO}_2$ .

L'inhibition de cette enzyme au niveau de l'épithélium ciliaire non pigmenté entraîne une diminution de la production de bicarbonates, ce qui modifie le pH de la cellule épithéliale : l'expulsion des ions sodiques  $\text{Na}^+$  s'en trouve altérée, et en découle une baisse des flux liquidiens vers l'extérieur de cette cellule épithéliale ciliaire.

Ainsi, par blocage de la sécrétion active de l'HA, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique permettent de diminuer cette sécrétion.

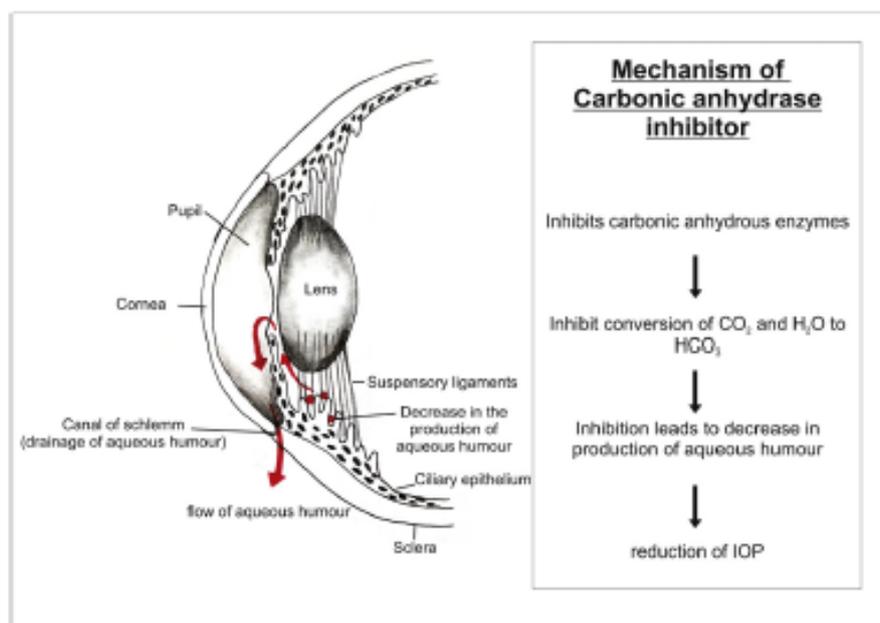


Figure 15 – Schéma du mécanisme d'action des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique<sup>[30]</sup>

Voie	Effets indésirables	Contre-indications
Locale : dorzolamide, brinzolamide	irritations oculaires, céphalées, asthénie, nausées, dysgueusie Rare : hypersensibilités sévère	Insuffisance rénale grave Acidose Allergie aux sulfamides
Systemique / orale : acétazolamide	Liés à son action diurétique : déshydratation et troubles électrolytiques, modification de l'équilibre acido-basique. Rare : réactions allergiques, voire choc anaphylactique	Insuffisance rénale et, co- liques néphrétiques Insuffisance hépatique Allergie aux sulfamides

Table 6 – Récapitulatif des EI et CI des inhibiteurs de anhydrase carbonique<sup>[2]</sup>

### 2.1.3.3 Associations de médicaments antiglaucomateux

Depuis 1992, des associations fixes de substances actives sont commercialisées permettant de favoriser la tolérance et l'observance du patient envers le traitement.

Association fixes de familles thérapeutiques	Molécules associées
bêta-bloquant + inhibiteur de l'anhydrase carbonique	timolol + brinzolamide timolol + dorzolamide
bêta-bloquant + analogue de prostaglandines	timolol + latanoprost timolol + bimatoprost timolol + travoprost
bêta-bloquant + sympathomimétiques agonistes sélectifs alpha-2	timolol + brimonidine
inhibiteur de l'anhydrase carbonique + analogue de prostaglandines	brinzolamide + brimonidine

Table 7 – Récapitulatif des associations fixes et leurs molécules associées<sup>[2]</sup>

Ces formules contenant peu ou pas de conservateurs permettent de diminuer l'exposition à ces substances responsables de nombreux EI. De plus, une meilleure tolérance lors de l'instillation de ces associations fixes a été observée en comparaison à l'instillation séparée de ces deux mêmes molécules.

À l'heure actuelle, il n'existe pas d'association fixe contenant un ou des principe(s) actif(s) à libération prolongée.

Liste des spécialités commercialisées [Voir Annexes - Table 20 : Spécialités commercialisées d'associations d'antiglaucmateux<sup>[2]</sup> (1/2)]

## **2.2 Place du pharmacien dans l'accompagnement du patient**

### **2.2.1 Observance et éducation thérapeutique**

De par l'irréversibilité des lésions sur les fibres nerveuses optiques, le traitement ne permet pas de guérison, mais de stabiliser la maladie. C'est pourquoi son observance est indispensable même en l'absence de symptomatologie ressentie par le patient<sup>[25]</sup>.

Pour cela, le pharmacien, en tant que spécialiste des médicaments, a un rôle non négligeable à jouer dans le parcours de soin du patient et de son adhésion au traitement antiglaucomateux.

#### **2.2.1.1 Adhérence au traitement**

Dans un premier temps, quand on parle d'observance, on évoque le fait que le patient suive la prescription de son médecin. De persistance pour définir la durée durant laquelle le patient poursuit le traitement. Et on parle d'adhérence ou de compliance au traitement, le fait que le patient suive et prenne son traitement correctement (observance) et ce dans la durée (persistance); c'est-à-dire qu'il s'investisse dans la prise en charge de sa pathologie comme acteur réel de ses soins.

Il s'agit donc de l'objectif de tout professionnel de santé d'arriver à faire en sorte que le malade consente à être observant et surtout qu'il soit adhérent à la thérapeutique.

Mais évidemment, pour y arriver, il faut à la fois définir les freins qui empêchent mais aussi les éléments qui favorisent l'adhésion du patient<sup>[34]</sup>.

Le pharmacien doit donc pouvoir, au moment de la délivrance des médicaments, cibler les mauvais observants, et apporter les réponses et conseils nécessaires à une meilleure prise en charge du patient et qu'il en devienne partie prenante.

Parmi les causes de non-adhérence ou de mauvaise observance, on retrouve différents éléments :<sup>[35]</sup>

- mauvaise perception de la maladie et/ou de l'efficacité des traitements
- mauvaise acceptation de la contrainte de prendre un traitement
- difficulté d'administration et/ou administrations multiples et trop régulières
- durée de traitement
- intolérance aux conservateurs
- effets indésirables difficilement supportables par le patient
- etc ...

Connaissant cela, on peut identifier les patients non observants en les interrogeant sur ces points pour ensuite essayer de leur apporter des solutions et/ou des informations supplémentaires. Et ce, via une éducation thérapeutique que le pharmacien est à même de fournir, et dont le but avoué est de faire changer la non-observance du patient.

Car selon une étude de 2009<sup>[36]</sup>, seulement 55% des patients glaucomateux reconnaissent utiliser leur collyre plus de  $\frac{3}{4}$  du temps, ce qui montre un relatif faible taux d'implication et d'observance. Et dans une autre étude de 2017<sup>[37]</sup>, 19% des personnes interrogées avouent oublier de prendre le traitement occasionnellement ou au moins une fois par semaine ; or la prise du traitement doit être quotidienne.

### **2.2.1.2 Favoriser l'observance**

Pour faire changer les comportements du patient non observant, il convient de mettre en place plusieurs stratégies pédagogiques, qui peuvent d'une certaine façon s'apparenter à de la négociation voire de la diplomatie dans certains cas.

Il peut s'agir<sup>[38]</sup> :

- d'écouter le patient et de faire concilier ses objectifs de vie avec la prise et le suivi de traitement à long terme,
- d'expliquer la pathologie et le traitement. En effet, comprendre la maladie et sa gravité, savoir comment agir dessus et comment les thérapeutiques fonctionnent permet de montrer aux patients qu'il peut endosser un rôle plus actif et responsabilisant. Cela permet de montrer qu'il peut avoir une part de compétence et devenir un partenaire des professionnels de santé dans sa prise en charge,
- de mettre en place avec le patient des mesures préventives de certains EI, pour améliorer sa qualité de vie et emporter son adhésion,
- de s'assurer de la bonne administration des collyres en pratique et via des dispositifs d'aide.

Un patient qui adhère à son traitement sera un acteur de sa santé et sera plus à même à écouter les recommandations des soignants et professionnels de santé.

### **2.2.2 Conseils associés au traitement**

Le pharmacien reste un professionnel de santé apte à répondre aux questions des patients sur leur pathologie et leur traitement, mais aussi apporter des conseils<sup>[14]</sup>.

En effet, il s'agit du deuxième interlocuteur privilégié par les patients<sup>[37]</sup> et il est à même de dispenser de nombreux conseils et recommandations.

Comme le risque principal *in fine* est la cécité en cas de glaucome non maîtrisé ou de mauvaise ou non observance, il faut rappeler de respecter les posologies recommandées et prescrites par l'ophtalmologiste qui suit le patient, de ne pas arrêter son traitement sans avis médical.

Concernant les médicaments, la conservation des flacons des collyres doit se faire dans un endroit propre, pour éviter la contamination du flacon et/ou de son embout et l'administration des collyres doit, autant que faire se peut, être dans le calme avec des horaires d'instillation respectés.

Pour l'administration, la tête est penchée en arrière et le méat lacrymal doit être obstrué lors de l'instillation afin de réduire le passage systémique du médicament et augmenter l'efficacité : garder l'index appuyé, pendant l'instillation et une minute après, sur l'angle interne de l'œil<sup>[14]</sup>.

En outre, des dispositifs existent pour des personnes ayant des difficultés à instiller correctement les gouttes de collyres<sup>[2]</sup>, comme par exemple, des applicateurs de collyres.

De plus, il faut également aiguiller le patient en cas de besoin, conseiller de consulter son médecin en cas de problème lié à cette pathologie (l'apparition ou l'intolérance à des EI, sensation de baisse du champ de vision) mais aussi rappeler de faire des contrôles de vue et d'avoir un suivi régulier par son ophtalmologiste.

Bien que cela semble une évidence, une bonne hygiène de vie est fortement conseillée, éviter tabac et alcool, vu leur toxicité pour le nerf optique, et avoir une alimentation saine et équilibrée.

Adhérer à son traitement, avoir un suivi régulier et prendre correctement ses collyres permet de maîtriser son glaucome et de vivre normalement. Malheureusement, certains freins que nous avons mentionnés empêchent cela chez encore certains patients. De plus, des patients ne répondent pas au traitement comme les médecins l'auraient espéré, aussi l'industrie pharmaceutique continue à innover.

## **Deuxième partie**

# **Nouveaux développements dans le traitement du glaucome**



Actuellement, la recherche clinique vise le développement de nouveaux médicaments et de nouvelles formes médicamenteuses. Ses objectifs sont d'accroître l'efficacité et la durée d'action, diminuer la nécessité d'administrations multiples et, donc réduire les effets indésirables. Par conséquent, pour lutter contre la barrière que ces effets peuvent occasionner et ainsi, augmenter la qualité de vie du malade et emporter l'adhésion du patient au traitement.

Plusieurs stratégies sont à l'étude concernant la poursuite de nouvelles thérapies.

[Voir Annexes - Figure 38 : Nouvelles classes thérapeutiques]

Tout d'abord, cela consiste à essayer de réduire la PIO; en effet, comme on a pu le voir plus tôt au cours de cette thèse, la pression intraoculaire reste le facteur de risque majeur dans le glaucome. Et c'est cette méthode qui semble plus prometteuse avec des nouvelles classes thérapeutiques pouvant probablement faire leur apparition en Europe d'ici peu de temps.

Ensuite, puisque l'on sait que le glaucome est une maladie neurodégénérative multifactorielle, d'autres stratégies, moins établies toutefois, comme la neuroprotection et la lutte contre la neurodégénérescence sont des idées sur lesquelles les chercheurs commencent à se pencher.

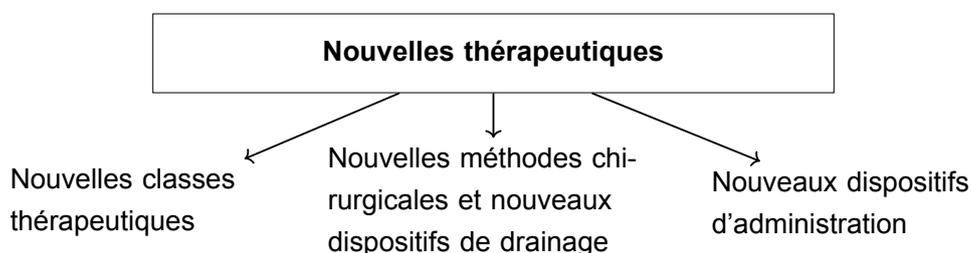


Figure 16 – Nouvelles thérapeutiques

Ainsi, outre des nouvelles classes médicamenteuses hypotonisants, nous aborderons succinctement les nouveautés et les pistes d'innovations, notamment en termes d'administration et de délivrance du médicament mais aussi dans la recherche de nouveaux traitements pour la prise en charge du glaucome à angle ouvert.



# Chapitre 1

## Classes thérapeutiques émergentes

La diminution de la PIO reste à ce jour le seul traitement ayant fait ses preuves pour ralentir la vitesse de progression du glaucome, de ses dommages et de la perte de champ visuel.

Actuellement, plusieurs nouvelles classes hypotensives sont en phase de développement ou émergentes sur le marché<sup>[39]</sup> : en particulier, trois d'entre elles qui ont été évaluées dans des essais cliniques de phase III et constituent les plus prometteuses à ce jour : les donneurs d'oxyde nitrique (ou de monoxyde d'azote (NO)), les inhibiteurs de Rho-kinases et les agonistes des récepteurs prostanoides.

Voilà pourquoi nous exposerons ces trois nouvelles familles thérapeutiques.

[Voir Annexes - Table 22 : Récapitulatif des différentes spécialités des nouvelles classes thérapeutiques hypotensives émergentes]

### 1.1 Analogues modifiés de prostaglandines donneurs de NO

Comme expliqué plus tôt dans cette thèse, les PG regroupent de médiateurs hormonaux pouvant induire différents effets pharmacologiques et physiologiques. Selon leur structure et conformation, on retrouve différents types de PG et certaines d'entre elles sont utilisées en thérapeutique.

Dans le cas du traitement de prise en charge du glaucome, des analogues de PG, comme le latanoprost, travoprost et bimatoprost par exemple, sont déjà disponibles sur le marché.

Mais aujourd'hui, une nouvelle famille d'analogues de PG a fait son apparition ; à la suite de modifications structurelles, ceux-ci peuvent libérer des agents donneurs de NO ayant une action réductrice sur la PIO.

Nous verrons donc quelle est l'implication du NO dans la PIO et dans la prise en charge de la pathologie qu'est le glaucome. On s'intéressera ensuite aux molécules à l'étude de cette nouvelle classe : les analogues de PG donneurs de NO<sup>[40][41]</sup>.

### 1.1.1 Description, fonctions et rôles du NO au niveau oculaire

Tout d'abord, l'oxyde nitrique est une importante molécule de signalisation physiologique<sup>[22][42]</sup>, intervenant dans la régulation du débit sanguin, y compris au niveau rétinien, et de la contractilité musculaire, mais aussi dans l'homéostasie du glucose et du calcium ou la respiration mitochondrial.

Ce gaz est synthétisé dans les cellules de l'endothélium des vaisseaux par une enzyme, la NO synthase (NOS) à partir de L-Arginine (L-Arg).

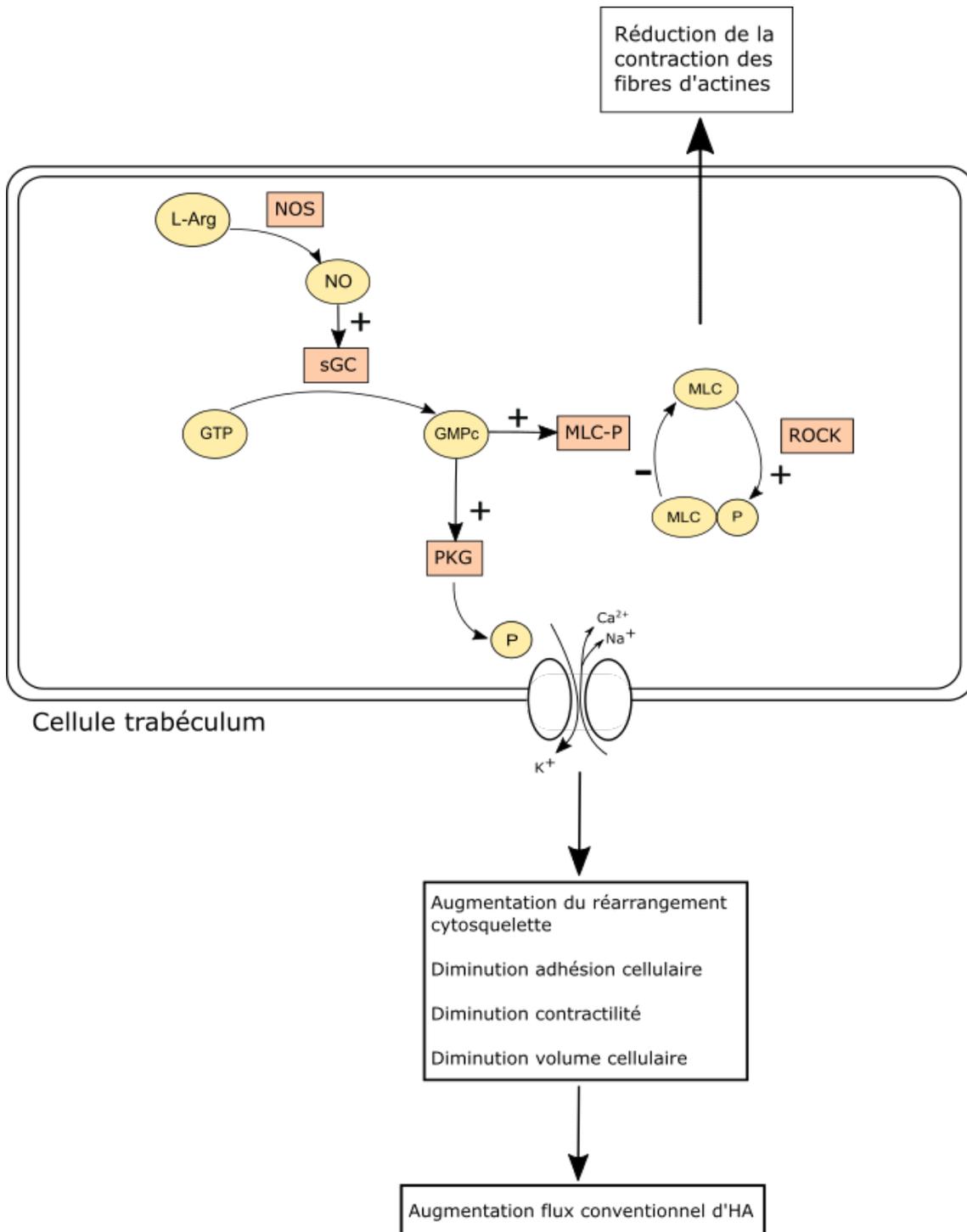


Figure 17 – Schéma du mécanisme d'action principal du NO dans les cellules endothéliales du trabéculum<sup>[41][43]</sup>

Il existe 3 types ou isoformes de NOS : endothéliale (eNOS, NOS1) dans le canal de Schlemm, neuronale (nNOS, NOS2) dans les chambres antérieure et postérieure de l'œil, et inducible (absente à l'état normal, iNOS, NOS3).

La surexpression d'un ou de plusieurs de ces isoformes a été étudiée et les résultats montrent que celle-ci mène à la production augmentée de NO et une PIO abaissée, laissant suggérer une action de la part du monoxyde d'azote.

De plus, le fait que les patients avec GPAO expriment dans le trabéculum une activité iNOS plus importante et qui serait induite par l'augmentation de la pression dans la chambre antérieure laisse penser un rôle de régulation du NO produit en conséquence.

En effet, le monoxyde d'azote stimule la guanylate cyclase soluble (sGC) qui augmente le taux de guanosine monophosphate cyclique (GMPc), ce qui mène à diminuer le taux de  $Ca^{2+}$  intracellulaire et va aussi agir sur la cascade de kinases et notamment protéine kinase G (PKG).

GMPc agit en 2 étapes : par inhibition de la Rho A et *de facto* Rho Kinase (dont nous verrons le rôle plus en détail par la suite, bien que son action ait été déjà abordé plus haut dans cette thèse) mais surtout, principalement, par activation de la MLCP, pour déphosphoryler des chaînes de myosine qui se relâchent.

Ce relâchement induit un élargissement de l'espace intercellulaire entre le réseau trabéculaire et le canal de Schlemm, et donc également un flux d'élimination plus accru de l'HA à ce niveau et *a fortiori* une diminution de la PIO.

La GMPc est ensuite inhibée par une phosphodiesterase (PDE) qui agit comme un système de régulation de la biodisponibilité de GMPc.

Donc en résumé, le NO est un agent vasodilatateur permettant la relaxation du muscle ciliaire et renforce la voie d'élimination de l'HA qu'est la voie trabéculaire, via la trabéculum et le canal de Schlemm.

Cette propriété est donc mise à profit dans le cas du glaucome par l'intermédiaire des analogues de prostaglandines donneurs de NO. Nous discuterons des deux molécules de cette nouvelle classe qui sont les plus avancées en termes de mise sur le marché et de recherche clinique à l'heure actuelle : le latanoprostene bunod et le NCX470.

## 1.1.2 Médicaments à l'étude

### 1.1.2.1 Latanoprostène bunod : VYZULTA®



Figure 18 – Présentation de la spécialité VYZULTA® [44]

Approuvé par la FDA en début d'année 2017 pour une utilisation aux Etats-Unis d'Amérique (USA) et commercialisé par Nicox et Bausch+Lomb, le VYZULTA® est aussi connu sous son nom générique Latanoprostène bunod (LBN), bien qu'il ait eu d'autres noms (BOL-303259-X; NCX 116; PF-3187207; VESNEO®).

Ce médicament précurseur de sa classe thérapeutique<sup>[29]</sup> est présent dans 7 pays et territoires dans le monde<sup>[45]</sup>, mais pour l'heure, celui-ci n'est toujours pas présent dans l'Union Européenne.

Toutefois, bien qu'aucune demande d'AMM en Europe avec pour indication la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire n'ait été déposée actuellement, on peut se dire que dans un avenir plus ou moins proche, cette situation devrait probablement changer.

#### 1.1.2.1.1 Mécanisme d'action du LBN

La solution de latanoprostène bunod (LBN) à 0.024% est aujourd'hui le premier analogue de PGF2 $\alpha$  donneur de NO. Indiquée dans le traitement du GPAO pour abaisser la PIO, cette molécule a un mécanisme d'action particulier du fait qu'il s'agisse presque d'une prodrogue<sup>[46]</sup>.

Une fois administrée en collyre, elle est métabolisée par des estérases de la cornée en deux substances actives : l'acide de latanoprost (agit au niveau de la voie non conventionnelle ou voie uvéosclérale) et le mononitrate de butanediol (agit sur la voie conventionnelle, la voie trabéculaire, via l'implication du NO)

Le mononitrate de nutanediol est par la suite métabolisé en 1,4-butanediol et NO.

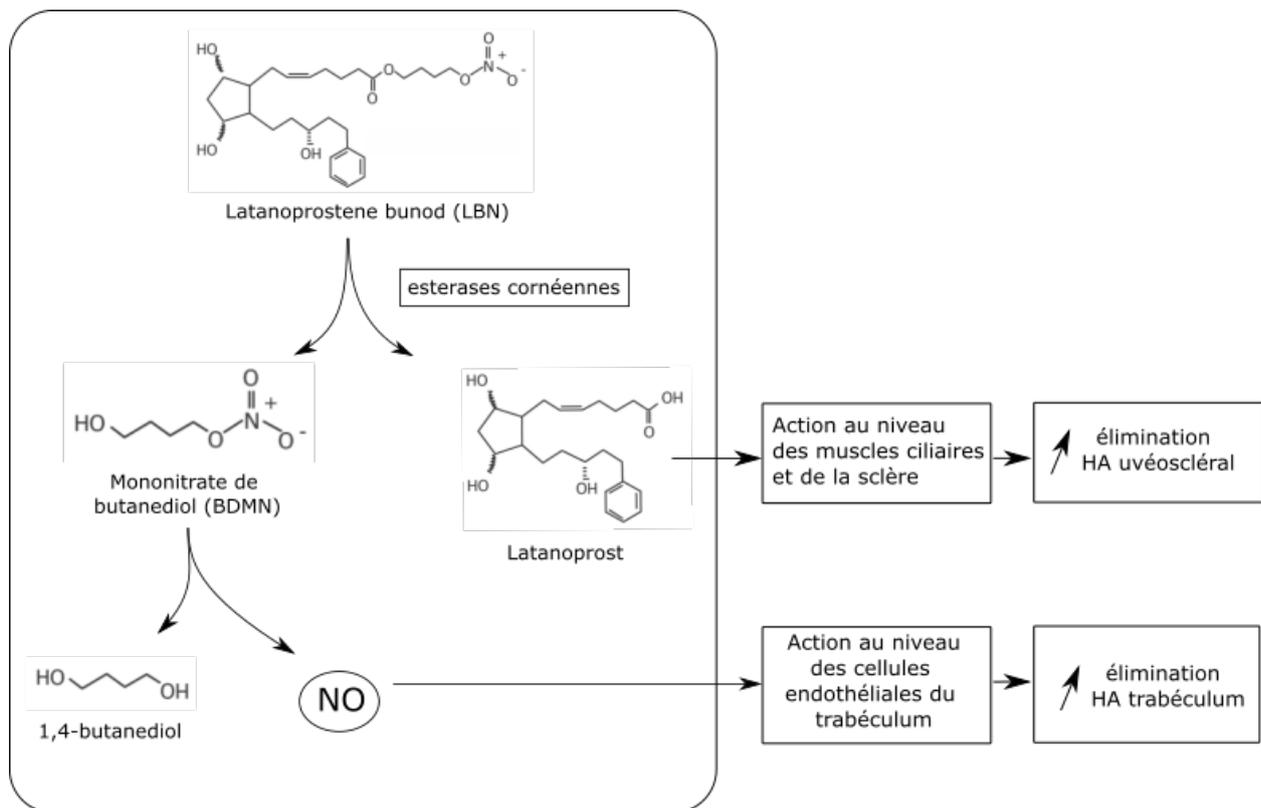


Figure 19 – Schéma des mécanismes d'action putatifs de LBN<sup>[46]</sup>

Le mécanisme d'action du latanoprost bien étudié a été expliqué plus tôt dans cette thèse (cf. 2.1.3.1.2 Analogues de PG) et celui du NO vu précédemment.

Le LBN peut donc abaisser la PIO en accroissant le flux d'élimination de l'HA via les voies trabéculaire et uvéo-sclérale.

#### 1.1.2.1.2 Efficacité thérapeutique et essais cliniques

L'efficacité du LBN en termes de baisse de PIO chez l'adulte atteint de GAO ou d'HTO a été évalué par rapport aux autres déjà sur le marché dans des études cliniques<sup>[33][46][47]</sup>, comme les études KRONUS (phase I), CONSTELLATION (phase II), VOYAGER (phase II), APOLLO (phase III), LUNAR (phase III) et JUPITER (phase III).

Nous tenterons dans cette partie de résumer ces essais cliniques et études comparatives, ainsi que leurs conclusions sur l'efficacité qui ont mené à l'AMM du LBN par la FDA.

##### ▷ Phase I

— KRONUS (Araie et al, 2015)

Cette étude conçue pour évaluer l'efficacité du LBN 0.024% pour abaisser la PIO a été faite chez 24 sujets sains, de nationalité japonaise. La PIO moyenne de base était de 13,6 mmHg (+/- 1,3 mmHg).

Après 14j d'instillations quotidiennes, les résultats ont montré une diminution significative de 27% sur une période de 24h, soit une baisse de 3,6 mmHg (+/- 0,8 mmHg).

## ▷ **Phase II**

### — VOYAGER (Weinreb et al, 2015)<sup>[48]</sup>

Cette étude randomisée en double aveugle a été conçue pour déterminer la concentration optimale effective et la tolérance du LBN. VOYAGER compare LBN au latanoprost 0,005%, chez des patients ayant soit un GAO ou HTIO. Les sujets ont été répartis aléatoirement en 5 groupes de concentrations variables en LBN allant de 0,006% à 0,040% : soit quatre groupes avec LBN (0,006% ; 0,012% ; 0,024% et 0,040%) et un recevant le traitement de référence témoin, le latanoprost 0,005% (cette concentration de latanoprost étant considérée comme optimale pour son effet de baisse de PIO).

Sur 413 patients au départ, 396 à la fin de l'étude, pour une durée de 28 jours, les résultats ont pu conclure à une réduction significative de la PIO moyenne de base pendant la journée chez tous les participants traités au LBN, avec, chez eux, une diminution d'environ 9,00 mmHg.

Mais aussi à une différence de baisse de cette PIO diurne entre LBN 0,024% et latanoprost 0,05% à J28 qui était de 1,3 mmHg. Cet écart était présent sur de très nombreuses mesures tout au long de l'étude dans tous les groupes.

Ce qui peut aussi laisser penser que le composé NO a sa part de responsabilité dans cet effet.

La réponse au LBN était aussi dose-dépendante et un plateau en termes d'efficacité est apparu aux doses 0,024 - 0,040% ; LBN 0,024% étant la plus basse concentration pour obtenir la réduction la plus efficace de la PIO.

### — CONSTELLATION (Liu et al, 2015)

Cette étude prospective de phase II a été conçue dans le but de comparer l'efficacité du LBN 0.024% au timolol 0.5% dans la baisse de la PIO, chez des individus avec HTIO ou GAO, à la fois durant le jour et la nuit.

Sur les 25 patients au départ, 21 à l'arrivée, pour une période de 8 semaines avec un crossover à semaine 4, les résultats ont conclu à une réduction significative de la PIO moyenne de base chez tous les participants traités au LBN, avec, chez eux, une diminution pendant la journée d'environ 3,5mmHg et pendant la nuit d'environ 2,5mmHg. Entre les deux traitements, le LBN avait un effet plus important dans la baisse de la PIO nocturne par rapport au timolol. Mais aucune différence significative n'a été reportée concernant la PIO diurne.

## ▷ **Phase III**

Le programme de développement clinique s'est poursuivi avec 3 études supplémentaires de phase III :

### — APOLLO (Weinreb et al, 2016)

Cette étude a pour but de comparer la sûreté ou tolérance tout comme l'efficacité du LBN 0.024% au timolol 0.5% dans la baisse de la PIO chez des individus atteints de GAO ou avec HTIO dans un œil ou les deux yeux.

Sur les 420 patients recrutés au départ pour 3 mois, LBN 0.024% a montré avoir un effet significativement plus grand dans la réduction de la PIO lors des 9 mesures effectuées durant l'étude ; avec une baisse de 7,7 à 9,1 mmHg contre 6,6 à 8,0 mmHg pour ceux traités avec le timolol 0,5%.

— LUNAR (Medeiros et al, 2016)<sup>[49]</sup>

Cette étude prospective a été, comme celle précédente, conçue pour comparer l'efficacité du LBN 0.024% au timolol 0.5% dans la baisse de la PIO chez des individus atteints de GAO ou avec HTIO.

Sur les 420 patientes suivis pendant l'étude, pendant également 3 mois, LBN 0.024% a montré avoir un effet significativement plus grand dans la réduction de la PIO pour 8 mesures sur les 9 effectuées durant l'étude, avec une baisse de 7,5 à 8,8 mmHg

— JUPITER (Kawase et al, 2016)<sup>[50]</sup>

Dans cette étude, la sûreté et l'efficacité du LBN ont été scrutés sur une période de 52 semaines, soit près d'une année sur un échantillon de 130 sujets avec GAO ou HTO pour une PIO de base de 19,6 +/- 2,9 mmHg.

Au bout du premier mois, une réduction de 22% a pu déjà être notée. Ce pourcentage s'est maintenu et s'est même accru au cours des mois avec une diminution de 26% (soit une baisse de 5.2 mmHg pour une PIO d'environ 14.4 +/- 2,7 mmHg.

JUPITER a donc montré un abaissement significatif et pérenne dans le temps de la PIO

En conclusion, en ce qui concerne l'efficacité thérapeutique, ces études mentionnées plus haut laissent penser que l'utilisation du LBN fournirait un effet positif dans la gestion d'une maladie telle que le glaucome, ou du moins, ne serait pas moins efficace que les traitements de références actuels.

#### **1.1.2.1.3 Tolérance/Effets indésirables**

Etant donné que le glaucome est une maladie chronique, il convient de ne pas négliger les effets indésirables ainsi que la sûreté et la tolérance au long terme des traitements mis en place.

Concernant les traitements actuels, les effets secondaires à la fois locaux et systémiques sont bien connus et documentés, tout comme ceux des conservateurs employés. Quant aux traitements émergents, notamment pour la thérapie avec LBN, ceux-ci sont bien rapportés dans les études menées jusqu'à présent.

Aujourd'hui, le latanoprostène bunod 0,024% semble être bien toléré et ne présenter que quelques effets indésirables sans gravité.

Sans rentrer dans les détails, nous rapporterons les principaux EI oculaires et non oculaires parmi les études précédemment résumées.

### Phase I :

Dans l'étude KRONUS, 21 des 24 sujets ont présenté des EI oculaires liés à ce traitement émergent. Le plus commun était l'hyperhémie conjonctivale (de gravité faible) et la kératite ponctuée.

Pour définition, l'hyperémie correspond à la hausse de l'afflux de sang toutes causes confondues, donc une vasodilatation des petits vaisseaux de la conjonctive dans le cas d'une hyperhémie conjonctivale. La kératite ponctuée superficielle est une érosion de la cornée, de causes très variées, caractérisée par des micro-lésions ponctuées et disséminées de l'épithélium cornéen.

### Phase II :

Dans l'étude VOYAGER, des cas d'hyperhémies conjonctivales et oculaires ont été observés dans les groupes LBN et de référence à la même fréquence. En ce qui concerne seulement les groupes LBN, des douleurs au point d'instillation, des irritations et sécheresses oculaires, des kératites ponctuées ainsi qu'une certaine photophobie ont été rapportés. Aucun EI non oculaire grave n'a été signalé.

Dans l'étude CONSTELLATION, des kératites ponctuées et érythèmes au point d'instillation ont été notés. Un cas de nausées et un autre d'hyperhidrose (sudation excessive) chez les sujets ont été déclarés comme EI potentiellement liés au traitement.

### Phase III :

- Dans l'étude APOLLO des cas de douleurs, des irritations, des sécheresses oculaires et une hyperhémie conjonctivale ainsi que la sensation de corps étrangers dans l'œil ont été rapportés. Dans le groupe LBN, les EI non oculaires déclarés sont des migraines, une asthénie, congestion des sinus et des troubles capillaires (changement de couleur...) et dans le groupe de référence timolol, on retrouve des EI tels que bradycardie, migraine et rhinorrhées.

Le pourcentage d'EI est comparable pour le groupe LBN et timolol à la fois pour les EI oculaires et non oculaires liés au traitement. Bien que les cas d'hyperhémie conjonctivale semblent plus sérieux dans le groupe LBN 0,024%.

- Pour LUNAR, le LBN et le timolol ont été tous deux bien tolérés, malgré un taux plus élevé d'EI chez les patients sous LBN (13% contre 2% pour ceux sous timolol). Les plus fréquents étaient l'hyperhémie conjonctivale, une irritation et une douleur oculaire, bien que de sévérité faible à modérée. Dans le groupe LBN, 6 autres incidents ou EI chez 5 patients ont été déclarés (dysgueusie, madarose ou perte des cils, céphalées, insomnie et dyspnée) contre 4 pour 2 patients dans le groupe témoin/timolol (avec 2 cas de céphalées, vertiges et somnolence).

Dans une analyse groupée des études APOLLO et LUNAR, le profil de sécurité du LBN a été considéré comme équivalent à celui des PG avec l'hyperhémie conjonctivale étant l'EI rapporté le plus communément<sup>[51]</sup>.

- Dans l'étude JUPITER, environ 58% des participants à l'étude ont présenté au moins un EI lié au traitement, de gravité jugée faible à modérée. Les plus couramment déclarés (>10%) étaient l'hyperhémie conjonctivale, croissance des cils, irritations et douleurs oculaires. Certains patients ont pu également présenter une augmentation de la pigmentation de l'iris au bout des 52 semaines. De plus, aucun EI non oculaire ont pu être imputés au traitement étudié, tout comme les exclusions ou sorties de l'étude.

En conclusion, le LBN a été relativement bien toléré dans tous les essais cliniques, jusqu'à présent, avec seulement quelques sorties d'étude, qui n'étaient pas nécessairement liées aux EI.

Évidemment, il convient de préciser que chacune des études ont rapporté l'apparition de plusieurs EI liés au traitement étudié, dont nous parlions juste avant.

Bien que non graves et pouvant être présents dans d'autres traitements antiglaucomeux, ces EI pourraient être une barrière à la compliance du patient ; barrière sur laquelle devra être fait un travail de pédagogie par les professionnels de santé, notamment le pharmacien lors de la délivrance et l'explication du traitement

#### **1.1.2.1.4 Recommandations et contre-indications**

##### Posologie recommandée et administration :<sup>[52]</sup>

La dose recommandée est d'une goutte dans le sac conjonctival de l'œil ou des yeux atteints une fois par jour, le soir.

Comme on a pu le mentionner, il convient d'aviser les patients d'éviter que l'embout compte-gouttes du flacon entre en contact avec l'œil, les structures voisines, les doigts ou toute autre surface afin d'éviter la contamination de la solution par des bactéries. En effet, l'utilisation de solutions contaminées peut, dans certains cas, entraîner des lésions oculaires graves et une perte visuelle subséquente.

Il faut retirer les lentilles de contact avant l'administration de VYZULTA<sup>®</sup>, car ce produit contient du chlorure de benzalkonium. Un délai de 15 minutes après l'administration est conseillé avant de remettre les lentilles.

En cas d'oubli de dose, Si une dose est sautée, il faut poursuivre le traitement en prenant la dose suivante selon le calendrier d'administration habituel et ne pas prendre une dose supplémentaire.

##### Contre-indications et populations à risque :<sup>[52]</sup>

Le LBN est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit (y compris les ingrédients non médicinaux) ou du contenant.

Concernant les femmes enceintes, son utilisation n'est pas recommandée et la prise de ce traitement pendant la grossesse ne doit être faite uniquement si l'état de santé de la femme concernée le requiert. Quant à l'allaitement, il est déconseillé car des métabolites actifs peuvent passer dans le lait maternel.

Aucune étude n'a été menée chez la population pédiatrique, aussi le LBN n'a pas l'autorisation d'être employé chez des enfants.

#### Conservation :<sup>[52]</sup>

Le flacon non ouvert doit être réfrigéré à une température comprise entre 2 et 8 °C. Une fois ouvert, le flacon peut être conservé à une température comprise entre 2 et 25°C pendant 8 semaines.

Pendant la livraison, les flacons peuvent être maintenus à des températures allant jusqu'à 40 °C pour une période n'excédant pas 14 jours.

#### **1.1.2.2 NCX 470**

Actuellement juste à l'étude dans des essais cliniques de phase III, les études MONT BLANC et récemment DENALI, le NCX470 semble un traitement tout aussi prometteur que le LBN<sup>[53]</sup> ; les résultats de ces études cliniques sont attendus pour le dernier trimestre de 2021.

Similairement au latanoprostène bunod, Le NCX470 a une action double : à la fois analogue de PG et donneur de NO. La différence réside dans le fait qu'il s'agisse de libérer une prodrogue du bimatoprost, et non du latanoprost.

Pour rappel, le bimatoprost, commercialisé sous le nom de spécialité LUMIGAN<sup>®</sup>, est l'un des principaux produits de la classe des analogues de PG ; classe de médicaments la plus couramment utilisée pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de GAO ou d'HTO.

Concernant les résultats des études de phase II qui ont précédé, les informations que la compagnie NICOX publie régulièrement permettent de dire que celles-ci ont été concluantes<sup>[54]</sup>.

L'étude de phase II DOLOMITES (aussi connu sous le code NCT03657797) a en effet pu rapporter que le traitement avait atteint les critères d'efficacité et de tolérance fixés dans cet essai.

Ainsi, nous avons pu voir que les analogues de PG donneurs de NO, avec une action sur les deux voies d'élimination de l'HA, sont une option ayant un avenir certain, avec déjà un médicament disponible sur le marché dans le monde ; le LBN qui a montré une aptitude à réduire la PIO supérieure à celle du latanoprost avec une tolérance comparable.

Toutefois, pour être complet quant à cette famille, il ne faut pas oublier le risque de développer une résistance au nitrate avec l'exposition au long terme au NO, aussi l'idée de faire intervenir le second messenger du NO, le GMPc, qui est activé par la sGC, pourrait être une alternative dans ce cas ; ce serait l'avènement des activateurs de sGC comme nouvelle famille thérapeutique.

Cependant, à l'heure actuelle, cela n'a pas abouti, aucun médicament (comme par exemple, MGV354) n'a pu montrer un effet significatif lors d'essais cliniques<sup>[55]</sup>. Donc pour l'instant, nous en resterons là pour cette voie cible dans le traitement du GPAO.

Évidemment, le champ d'action reste ouvert pour d'autres cibles thérapeutiques. Et une deuxième classe médicamenteuse présente des débuts prometteurs également : celle des inhibiteurs de Rho-Kinases.

## 1.2 Inhibiteurs de Rho-Kinases

Une autre façon de cibler une baisse de la PIO peut se faire via les mécanismes cellulaires de régulation de l'excrétion de l'HA. En effet, comme mentionné précédemment dans cette thèse (cf 1.1.1.2.3.2 Mécanisme de régulation excrétion HA mécanismes cellulaires), le cytosquelette de la voie trabéculaire joue un rôle dans l'écoulement de l'HA et *a fortiori* de la PIO.

La modification de ce cytosquelette via l'action de Rho Kinase fait de cette famille de protéine une cible de choix dans le traitement de la pathologie qui nous intéresse ici.

### 1.2.1 Description, fonction et mécanisme d'action

Pour reprendre et compléter ce qui a été déjà dit (cf 1.1.1.2.3.2 Mécanisme de régulation excrétion HA mécanismes cellulaires), l'écoulement de l'HA est conditionné par la contraction des cellules endothéliales du trabéculum et du canal de Schlemm ; qui est la résultante d'une traction des filaments d'actine grâce aux mouvements des chaînes de myosine.

Or la formation de chaînes légères de myosine et leur liaison aux filaments d'actine sont régulées par des protéines kinases, notamment ROCK 1 et 2, enzymes elles-mêmes sous la dépendance d'une famille composée de 3 enzymes (A, B et C) de type GTP-ase, la famille Rho.

En effet, ces kinases, une fois activées, agissent sur deux aspects, induisant alors une contraction des fibres d'actines et donc également une vasoconstriction :<sup>[43][56]</sup>

- via une action inhibitrice sur la *myosin light chain phosphatase* (MLCP), aussi appelée myosine phosphatase, participant ainsi à la phosphorylation des chaînes

- légères de myosine ce qui permet leur liaison covalente aux filaments d'actine,
- via une action activatrice sur la LIM kinase (ou LIMK) qui va phosphoryler et donc inhiber la cofilin, protéine en charge de stimuler le démantèlement des filaments d'actine. D'où une stabilisation de l'actine qui pourra être liée aux chaînes de myosine.

Du fait du rôle majeur des enzymes Rho kinases dans la régulation du cytosquelette actinique et par conséquent, de l'excrétion ou non de l'HA, l'idée de bloquer ces kinases a été lancée pour trouver un traitement nouveau pour le glaucome.

Pour résumer, le principe est qu'en inhibant les ROCK, le cytosquelette n'est alors pas contracté outre mesure, le trabéculum n'est pas bloqué, la résistance au flux d'HA est réduite, le drainage de cette humeur se fait plus facilement et la PIO diminue.

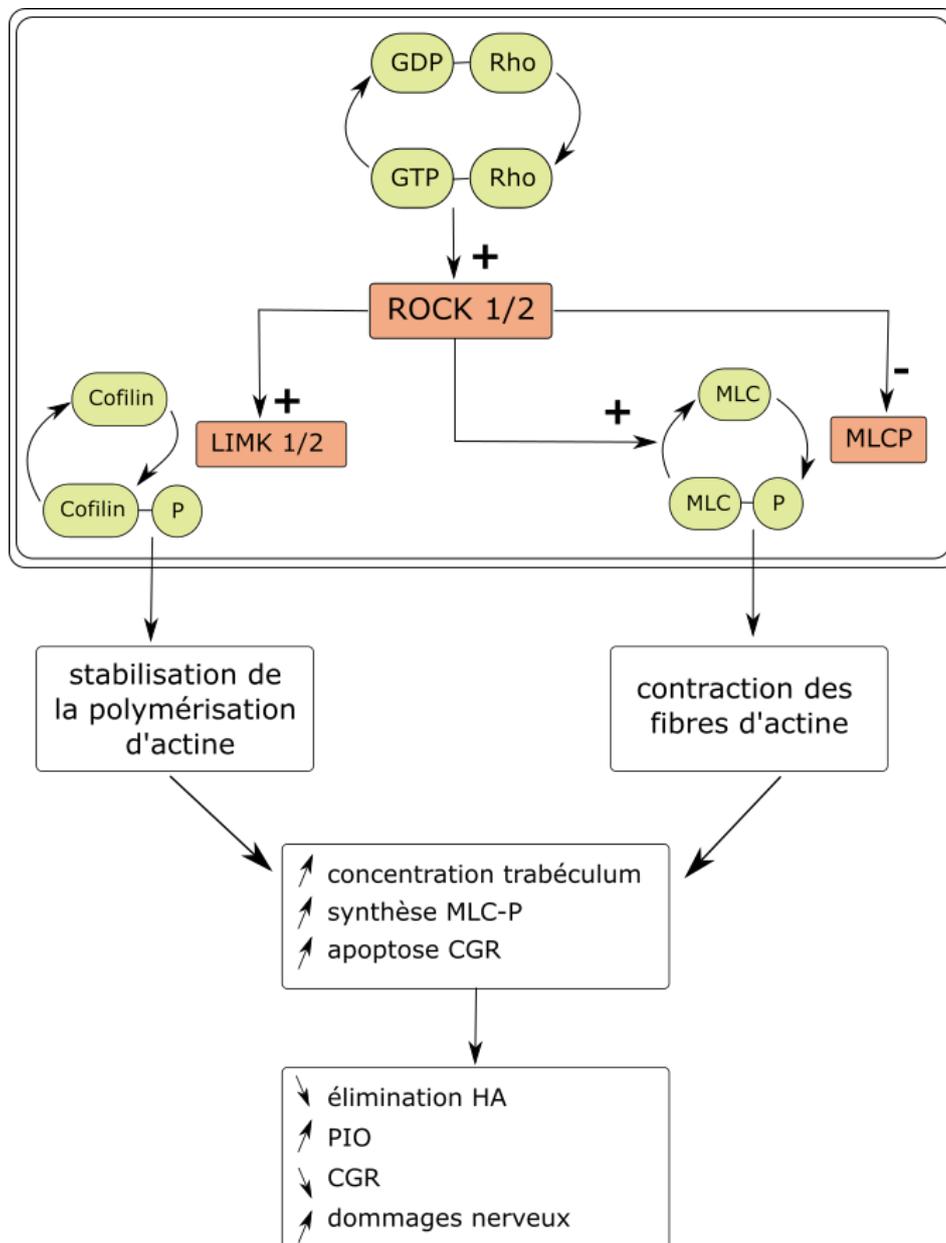


Figure 20 – Schéma résumant rôle et régulation de Rho-kinase dans le cytosquelette actinique<sup>[43]</sup>

Cela a mené à l'apparition de cette famille médicamenteuse, les inhibiteurs de Rho Kinases, et à la découverte de plusieurs nouvelles molécules hypotensives, dont certaines sont utilisées pour d'autres pathologies<sup>[57]</sup>.

Parmi celles-ci, et bien que plusieurs soient à l'étude (notamment le SNJ-1656 ou le AR-12286), nous discuterons des deux molécules de cette nouvelle classe qui sont les plus avancées en termes de recherche clinique ou de mise sur le marché, sous forme de collyre, à l'heure actuelle avec l'indication de GAO : le Ripasudil (développé au Japon) et le Netarsudil (développé aux Etats-Unis)<sup>[58]</sup>.

## 1.2.2 Médicaments à l'étude

### 1.2.2.1 Ripasudil : GLANATEC®

Cette molécule, connue pendant les études cliniques sous le code K115, est donc une molécule de "drainage de l'HA" et un inhibiteur de ROCK. Elle a été approuvée au Japon en Septembre 2014 au dosage de 0,4% à la posologie de 2 gouttes par jour, dans le traitement du glaucome et d'hypertension oculaire en cas d'échec thérapeutique, en complément de l'arsenal de traitements ou d'impossibilité d'utiliser des autres classes médicamenteuses disponibles.



Figure 21 – Présentation de la spécialité GLANATEC®<sup>[59]</sup>

#### 1.2.2.1.1 Efficacité et essais cliniques

L'efficacité du Ripasudil en termes de baisse de PIO chez l'adulte atteint de GAO ou d'hypertension intraoculaire a été évaluée par rapport aux autres déjà sur le marché dans plusieurs études cliniques<sup>[60]</sup>.

Nous tenterons dans cette partie de résumer ces essais cliniques et études comparatives, ainsi que leurs conclusions<sup>[61]</sup> qui ont mené à l'AMM du GLANATEC® par la

*Pharmaceuticals & Medical Devices Agency (PMDA)*, c'est-à-dire l'agence du médicament au Japon.

#### Phase I :

— Tanihara, Inoue et al. 2013 :

Conçue pour évaluer l'efficacité et le dosage idéal (0,05% ; 0,1%, 0,2%, 0,4% et 0,8%) du ripasudil pour abaisser la PIO, cette étude japonaise a été faite chez 50 sujets sains. Une dizaine de mesures par jour ont été faites pendant 7 jours.

Chez le groupe avec 1 instillation par jour, la PIO moyenne de base était de 15,1 +/- 2,3 mmHg pour le témoin et 14,3 +/- 2,5 mmHg chez le groupe K115. Deux heures après l'instillation, la baisse observée était de 1,6 mmHg pour le placebo et de 2,2 à 4,3 mmHg selon les concentrations.

Chez le groupe avec instillations répétées, en l'occurrence 2/j, la PIO moyenne allait de 14,1 à 16,1 mmHg sans distinction significative entre les groupes K115 et placebo ; avec une baisse de 2,6 à 4,0 mmHg dose-dépendante.

Dans cette étude, la phase I a montré un effet de réduction de la PIO chez des volontaires sains de façon cliniquement significative. Avec une efficacité optimale mesurée 2 heures après l'instillation.

#### Phase II :

— Tanihara, Inoue et al, 2013 :

Cette étude randomisée en double aveugle devait déterminer la concentration optimale effective aussi bien que la tolérance du ripasudil.

Sur un échantillon de 210 sujets, ceux-ci ont été répartis aléatoirement en 4 groupes de concentrations variables en médicament allant de 0,1% à 0,4% : soit trois groupes avec ripasudil (0,1% ; 0,2% et 0,4%) et un placebo.

La PIO moyenne de base était comprise en 23,0 +/- 2,1 mmHg pour le placebo et selon dans les groupes à dose variable de K115, elle était entre 23,2 +/- 1,9 et 23,4 +/- 2,5 mmHg.

Au cours des 8 semaines d'investigation, ont été répertoriées les réponses au traitement en termes de réduction de la PIO et l'incidence d'EI.

Les résultats ont pu conclure à une réduction significative de la PIO moyenne de base pendant la journée chez tous les participants traités avec K115 avec une différence significative par rapport au placebo. On retrouve à la fin de l'étude et 2h après instillation, une baisse à la PIO moyenne de base mesurée au départ, de 2,5 mmHg pour le placebo ; de 3,7 mmHg pour K115 0,1% ; de 4,2 mmHg pour K115 0,2% et de 4,5 mmHg pour K115 0,4

De plus, sur la base de l'étude sur la dose-réponse, l'administration de K115 0,4% deux fois par jour est jugée comme étant la dose optimale pour contrôler et gérer la PIO chez les patients atteints de GPAO ou HTO.

— Tanihara, Inoue et al, 2015<sup>[62]</sup> :

Cette étude randomisée avec crossover ("croisement") ou de phase II a mesuré les effets de diminution de la PIO de K115 chez des individus avec HTIO ou GAO, sur 24 heures, durant le jour et la nuit. Avec des mesures faites le jour 1 à 9h (avant instillation), à 10h, à 11h, à 13h, à 1h, à 19h à 21h (avant la 2<sup>de</sup> instillation), à 21h, à 22h et à 23h, ainsi que le jour 2, à 1h, 4h, 7h et 9h.

Les 28 patients ont été répartis en 3 groupes : placebo, K115 0,2% et K115 0,4% ; la PIO moyenne de base était de 22,0 +/- 2,1 mmHg.

Après des périodes de *wash-out* ("lavage"), les groupes ont interverti les traitements employés et les mesures furent faites.

Et 2h après la 1<sup>e</sup> instillation, la baisse moyenne de PIO était respectivement de 2,0 mmHg, de 5,2 mmHg et de 6,4 mmHg. Tout comme 2h après la seconde instillation, cette diminution était de 4,1 mmHg, de 6,8 mmHg et de 7,3 mmHg.

Les résultats ont conclu à une réduction significative de la PIO moyenne de base chez les participants traités avec K115 par rapport au placebo, et que celle-ci pouvait persister jusqu'à 7h après l'instillation.

Dans ces études, la phase II a montré un effet de réduction significative de la PIO chez des patients atteints de GPAO ou HTO. Avec un dosage pour une efficacité optimale de 0,4% et une durée d'action pouvant aller jusqu'à 7 heures après l'instillation.

### Phase III :

— Tanihara, Inoue et al, 2015<sup>[63]</sup> :

Cette étude correspond en fait à 2 essais cliniques randomisés multicentriques et comparative de phase III qui a pour objectif de mesurer les effets additionnels de baisse de la PIO et la sûreté de K115 0,4% combiné au timolol 0,5% et au latanoprost 0,05% chez des individus avec HTIO ou GAO, pendant une période de 8 semaines : d'où un essai A (ripasudil-timolol) de 205 patients et un essai B (ripasudil-latanoprost) de 208 patients enrôlés.

Dans chaque essai, après une période de 4 semaines minimum d'utilisation de traitement de référence seul (timolol ou latanoprost), les groupes ont été scindés en deux, un groupe K115-traitement de référence et un groupe placebo, pour constater ou non l'effet supplémentaire du K115. L'administration se faisait 2 fois par jour pendant deux mois.

La PIO moyenne de base à 9h pour l'essai A était de 19,8 +/- 1,8 mmHg et pour l'essai B de 19,8 +/- 1,9 mmHg. On retrouve une réduction de PIO chaque semaine avec une différence significative entre les groupes.

Au bout des 8 semaines, pour l'essai B, les baisses moyennes de PIO avant instillation étaient respectivement dans le cas de K115-ref et placebo de 2,2 mmHg et 1,8 mmHg et 2h après instillation, de 3,2 mmHg et 1,8 mmHg.

Les différences entre les deux groupes de l'essai B sont plus ténues, voire non significatives ; une analyse supplémentaire a été nécessaire pendant l'étude clinique mais a montré un effet moindre que pour l'essai A de baisse de PIO de la part de K115 au pic d'activité.

La conclusion de l'étude considère qu'au vu des données recueillies, le ripasudil est efficace dans la réduction de PIO en tant que thérapie complémentaire aux traitements de 1<sup>ère</sup> ligne, comme les analogues de PG ou les  $\beta$ -bloquants.

— Tanihara, Inoue et al, 2016<sup>[64]</sup> :

Cette étude prospective de phase III a évalué les effets de baisse de PIO et la sûreté de K115, chez des individus avec HTIO ou GPAO ou XFG, pendant 52 semaines, soit près d'une année.

Les 354 patients enrôlés au départ (245 à l'arrivée) ont été répartis en quatre cohortes :

- cohorte 1 : monothérapie K115 0,4
- cohorte 2 : thérapie complémentaire prostaglandines (62 patients); en l'occurrence ici, latanoprost 0,005%
- cohorte 3 : thérapie complémentaire  $\beta$ -bloquants (60 patients); timolol 0,5%
- cohorte 4 : thérapie complémentaire à l'association PG/ $\beta$ -bloquants (59 patients); combinaison de timolol/latanoprost

Cohorte	Semaine 8		Semaine 28		Semaine 52		PIO moyenne de base (9 AM) (en mmHg)
	9 AM	11 AM	9 AM	11 AM	9 AM	11 AM	
1	-2,2	-3,2	-2,3	-3,5	-2,6	-3,7	19,3 +/- 2,7
2	-1,2	-2,2	-1,3	-2,5	-1,4	-2,4	17,6 +/- 2,0
3	-2,0	-2,6	-2,1	-2,9	-2,2	-3,0	18,2 +/- 2,3
4	-1,0	-1,4	-1,3	-1,7	-1,7	-1,7	17,6 +/- 2,0

Table 8 – Tableau récapitulatif des différences de PIO (en mmHg) avant instillation (9AM) et après celle-ci (11AM) dans les cohortes au cours de l'étude clinique<sup>[64]</sup>

Le ripasudil a montré une efficacité tout au long de l'étude à la fois en monothérapie mais aussi en traitement additionnel, comme on peut le voir dans le tableau précédent.

En conclusion, comme le ripasudil était à l'origine évalué comme agent complémentaire à utiliser en combinaison avec des traitements de 1<sup>ère</sup> ligne, plus courants, les essais cliniques de phase III ont été conçus pour estimer l'efficacité additionnelle de baisse de PIO<sup>[58]</sup>, que ce soit avec du timolol 0,5% ou du latanoprost 0,005%.

Ces essais ont donc permis de montrer que le ripasudil pouvait être employé en complément d'autres traitements antiglaucomateux pour avoir un effet plus important sur la

PIO. Mais aussi bien comme traitement en monothérapie, si besoin.

Bien sûr, des études supplémentaires<sup>[65][66]</sup> permettent de rendre compte de façon plus complète de l'efficacité et de la sécurité de cette molécule, mais celles-ci ne faisant pas partie du développement du médicament ou du choix de mise ou non de mise sur le marché, mais davantage de la surveillance de phase IV, elles ne seront pas détaillées ici.

Le K115 a donc pu prouver son efficacité dans la prise en charge de la pathologie qu'est le glaucome à angle ouvert, et c'est pourquoi l'AMM lui a été délivré au Japon. Sa tolérance étant l'un des autres critères ayant pesé dans la balance de la décision de la PMDA.

#### **1.2.2.1.2 Tolérance et effets indésirables**

Aujourd'hui, le ripasudil 0,4% semble être bien toléré et ne présenter que quelques effets indésirables sans gravité. Sans rentrer dans les détails, nous rapporterons les principaux EI oculaires et non oculaires parmi les études précédemment résumées.

##### Phase I :

Dans l'étude publiée par Tanihara, Inoue et al, en 2013, 23 des 40 sujets ont présenté une hyperhémie conjonctivale (1 cas déclaré dans le groupe 0,05%; 1 pour 0,1%; 7 chez 0,2% et 0,4% et 8 pour le groupe 0,8%). De plus l'EI est transitoire et s'estompe en général après 30 minutes voire quelques heures.

##### Phase II :

Dans la 2e étude publiée également en 2013 par Tanihara, Inoue et al, des cas d'hyperhémies conjonctivales ont été observés, mais d'intensité faible à légère : 7 cas pour le groupe placebo (soit une incidence de 13%), 23 pour K115 0,1% (43%), 31 pour K115 0,2% (57,4%) et 32 pour K115 0,4% (65,3%). Mais aussi des cas d'irritations oculaires ont été déclarés : 5 cas pour le groupe placebo (donc une incidence de 9,3%), 2 pour K115 0,1% (3,8%), 1 pour K115 0,2% (1,9%) et 6 pour K115 0,4% (12,2%).

On peut bien voir que l'incidence des EI est bien dose-dépendant, notamment pour l'hyperhémie conjonctivale.

Pour les groupes K115, pour être complet, ont été rapportés également des inconforts oculaires et des photophobies.

Pour l'étude de phase II publiée en 2015 par Tanihara, Inoue et al, en ce qui concerne les effets indésirables, des cas d'hyperhémies conjonctivales ont été observées chez 22 patients pour le groupe K115 0,2% (soit chez 79% des sujets), chez 27 patients (96%) pour K115 0,4% et chez 3 patients témoins (11%). Tous les cas étaient de faible gravité, transitoires (quelques heures tout au plus) et n'ont pas nécessité de traitements pour cet EI. Aucun autre EI n'a pu être remarqué par les ophtalmologistes.

L'incidence de l'hyperhémie conjonctivale après instillation est un effet secondaire commun pour cette famille médicamenteuse, et on pense que la dilatation des vaisseaux sanguins et l'altération des cellules endothéliales vasculaires pourraient en expliquer la raison.

#### Phase III :

Dans l'étude de phase III publiée par Tanihara, Inoue et al, en 2015, des effets secondaires oculaires ont été rapportés, comme principalement l'hyperhémie conjonctivale, mais aussi des irritations oculaires, conjonctivite allergique, sensation de corps étrangers dans l'œil, perte de champ visuel et cataracte.

Ainsi que des EI non oculaires, comme des rhinopharyngites, otites, ou encore d'augmentation du taux d'acide urique dans le sang ou de glucose dans les urines.

Toutefois, l'étude conclut sur le fait que les EI restent de faible gravité, que le plus commun étant l'hyperhémie, et qu'aucune nouvelle inquiétude concernant le ripasudil n'a pu être mise au jour, quand il est combiné au traitement de référence comme le timolol et le latanoprost.

Dans la dernière étude décrite ici, celle publiée en 2016 par Tanihara, Inoue et al, parmi les EI déclarés, les 6 principaux étaient : l'hyperhémie conjonctivale, la blépharite, la conjonctivite allergique, l'irritation oculaire, conjonctivite, et le prurit des paupières.

Bien que 51 patients aient quitté l'étude à cause de blépharite (n=28), de conjonctivite allergique (27) ou bien des deux (6), tous les EI se sont résolus d'eux-mêmes sans traitement supplémentaire après l'arrêt de l'instillation de ripasudil.

Après 52 semaines, le profil de sûreté du K115 a été jugé acceptable lors d'une administration seul ou en association chez les patients GPAO ou HTO.

En conclusion, le ripasudil a été relativement bien toléré dans tous les essais cliniques, jusqu'à présent, avec seulement quelques sorties d'étude.

#### **1.2.2.1.3 Recommandations**

##### Posologie, administration et contre-indications :

La posologie recommandée est de deux fois par jour, pour un adulte (>20ans).

Pour l'administration, le patient doit renverser sa tête en arrière, ouvrir l'œil affecté, instiller le médicament dans le sac conjonctival et fermer les paupières pour 1 à 5 minutes tout en appuyant sur le pli semi-lunaire, le méat lacrymal, ou plus communément appelé "coin de l'œil". Ensuite, il peut rouvrir l'œil.

Evidemment, les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation et peuvent être remises 15 minutes après l'administration.

Bien qu'il s'agisse d'une répétition du conseil sur la prise de collyres, il est avisé d'éviter tout contact entre l'embout compte-gouttes du flacon et l'œil ou, les structures voisines, les doigts ou toute autre surface afin d'éviter la contamination de la solution par des bactéries couramment associées aux infections oculaires. L'utilisation de solutions contaminées peut entraîner des lésions oculaires graves et une perte visuelle subséquente

Et si le patient doit instiller d'autres collyres, il est recommandé d'attendre un délai minimal de 5 minutes entre les deux traitements.

De plus, sa conservation est de 4 semaines après ouverture, à température ambiante (<30°C), et à l'abri de l'humidité et de la lumière.

Toute allergie ou toute hypersensibilité aux composants de GLANATEC® constitue une contre-indication à son usage.

L'utilisation chez la femme enceinte n'est pas recommandée à moins que l'état clinique de la femme concernée nécessite ce traitement. Idem pour une femme allaitante.

Aucune étude chez les enfants n'a été menée jusqu'à présent, ainsi aucune donnée clinique ne permet de recommander son utilisation chez cette population.

#### Place thérapeutique

Actuellement, les études cliniques laissent à penser que le ripasudil peut être employé en monothérapie ou en thérapie complémentaire, avec un effet additif proche des autres familles comme les inhibiteurs d'anhydrase carbonique<sup>[64]</sup><sup>[67]</sup>, donc en traitement de 2e ligne ou en association.

D'ailleurs, en février 2020, le groupe japonais Kowa a annoncé travailler au développement d'une association fixe de ripasudil et de brimonidine.

Ainsi, l'idée de combinaison entre des inhibiteurs de Rho Kinase avec d'autres familles de collyres antiglaucomateux semble intéressante.

En effet, il s'agit d'une formulation que pourrait aussi emprunter le second inhibiteur de ROCK sur le marché et dont nous allons parler : le netarsudil

#### **1.2.2.2 Netarsudil : RHOPRESSA®/RHOKIINSA®**

Actuellement, le netarsudil a été approuvé par la FDA<sup>[68]</sup> en fin d'année 2017 sous le nom commercial RHOPRESSA® 0,02% aux Etats-Unis et a reçu un avis favorable par l'agence européenne du médicament (EMA : *European Medicines Agency*) en fin d'année 2019 sous le nom RHOKIINSA® en Europe<sup>[69]</sup>.



Figure 22 – Présentation de la spécialité RHOPRESSA®<sup>[70]</sup>

Mais une association netasurdil/latanoprost sous le nom de ROCKLATAN® a été commercialisée aux Etats-Unis en Mars 2019 et pour laquelle l'EMA a rendu un avis favorable pour une commercialisation future<sup>[71]</sup> sous le nom de ROCLANDA®.

Lors de son développement par Aerie Pharmaceuticals, le netasurdil, en plus d'être un inhibiteur de Rho Kinase, a montré une activité inhibitrice sur le transporteur de norepinephrine (NET). Il fonctionne de façon similaire au ripasudil mais abaisserait la pression veineuse épisclérale et diminuerait également la production d'HA grâce ce second effet d'inhibition de NET<sup>[72]</sup> <sup>[73]</sup>.

Plusieurs essais cliniques, notamment les études ROCKET de phase III ont permis de mettre en évidence l'efficacité et la bonne tolérance de ce médicament, dont le code était alors AR-13324<sup>[74]</sup>.

Nous résumerons dans cette partie certaines de ces études pour déterminer l'efficacité et la tolérance de cette nouvelle molécule, et qui ont conduit à l'AMM.

#### 1.2.2.2.1 Efficacité et essais cliniques

##### Phase I

— NCT01997879 (Levy, Ramirez et al, 2015)<sup>[75]</sup> :

Cette étude non comparative a pour but d'observer l'effet, mais surtout d'évaluer la sûreté oculaire et systémique ainsi que l'absorption systémique de AR-13324 0,02% chez des volontaires sains. La PIO était mesurée 4h et 8h après l'instillation unique du matin et d'autres paramètres étaient mesurés au cours de la journée. La PIO moyenne de base avant l'étude chez les 18 volontaires sains était de 16,3 +/- 0,3mmHg. A J1, on pouvait observer une réduction de 2,1mmHg (14,5mmHg) à H4 et de 2,5mmHg (13,4mmHg) à H8. A J8, cette réduction semble se confirmer

avec une baisse de 3,9mmHg (12 mmHg) à H4 et de 6,0mmHg (10,5mmHg) à H8.

Donc en ce qui concerne l'effet de diminution de PIO, cet essai clinique de phase I semble laisser penser un potentiel pour le AR-1324 ou le netarsudil.

## Phase II

— NCT01731002 (Bacharach, Dubiner, Levy et al, 2015)<sup>[76]</sup> :

Cette étude de 28 jours comparant l'efficacité hypotensive et la sûreté de AR-13324 à un témoin de référence, le latanoprost chez des patients GPAO et HTO. Les 224 patients ont été répartis en groupes : latanoprost, AR-13324 0,01% et AR-13324 0,02%.

Après *wash-out* et avant le début de l'étude, la PIO moyenne de base était de 25,8 mmHg, de 25,6 mmHg et 25,5 mmHg respectivement chez les groupes latanoprost 0,005%, AR-13324 0,01% et AR-13324 0,02%.

A J14, la baisse moyenne de la PIO de base était de 5,9mmHg, de 6,2 mmHg et de 7,1mmHg chez les mêmes groupes respectifs.

A J28, cette baisse était de 5,5 mmHg, de 5,7 mmHg et de 6,8 mmHg pour les mêmes groupes respectifs.

Les différences de baisse de PIO entre latanoprost et les concentrations de netarsudil restaient toutefois inférieures à l'intervalle de confiance, ainsi, l'étude conclut à l'infériorité d'efficacité du netarsudil par rapport au latanosprost.

Dans cet essai, la phase II a montré un effet de réduction de PIO significatif mais qui n'était pas supérieur au traitement de référence qu'était le latanoprost 0,005%.

## Phase III

Les études ROCKET 1, 2 et 4 ont permis de comparer le netarsudil au timolol en termes de potentiel d'efficacité chez des patients GPAO ou HTO. Afin de rester concis, nous n'aborderons pas en détail les différentes études ROCKET<sup>[77][78]</sup>, nous parlerons plutôt de l'analyse groupée de données de ces études.

Celles-ci conçues de façon similaire et randomisée comparaient le netarsudil 0,02% en instillation unique au timolol 0,5% en prise répétées (biquotidienne); les patients dans le groupe netarsudil recevant un placebo le matin pour garder l'étude "aveugle". Dans cette analyse, les données de ROCKET 2 qui étudiait aussi le netarsudil en utilisation bijournalière n'ont pas été présentées, l'AMM étant d'une instillation le soir. Tout comme le fait aussi que les études ROCKET avaient des durées allant de 3 à 12 mois, les données utilisées et présentées sont celles du premier trimestre des études.

Les mesures de PIO moyenne étaient faites à 8h, 10h et 16h le premier jour, à deux semaines, à 6 semaines et au bout de 3 mois.

Chez les patients dont la PIO moyenne de base était inférieure à 25 mmHg, le netarsudil en dose quotidienne unique a été jugé non-inférieur en termes d'efficacité par rapport au timolol en bijournalier tout au long des 3 mois. La PIO moyenne allait de 16.4 à 18.1mmHg parmi le groupe netarsudil et de 16.8 à 17.6mmHg pour le groupe timolol. Chez les patients dont la PIO moyenne de base était inférieure à 30 mmHg, le résultat de non-infériorité était identique, la PIO du groupe netarsudil allait de 17.5 à 19.5mmHg et de 17.6 à 18.4mmHg parmi le groupe timolol ; avec des baisses en comparaison à la PIO moyenne de base respectivement jusqu'à 4.8 mmHg et 5.3mmHg.

L'efficacité de réduction de la PIO de l'instillation quotidienne de netarsudil reste stable pour tous les sous-groupes des études.

Toutefois, le netarsudil ne se montre donc pas plus efficace que les traitements de référence comme le timolol ou latanoprost.

#### **1.2.2.2 Tolérance et effets indésirables**

Aujourd'hui, du fait de sa commercialisation, le netarsudil 0,02% semble être bien toléré et ne présenter que quelques effets indésirables sans gravité. Nous rapporterons les principaux EI oculaires et non oculaires parmi les études précédemment résumées.

##### Phase I :

Dans l'étude de phase I publiée par Levy, Ramirez et al, en 2015, 16 des 18 sujets ont présenté une hyperhémie conjonctivale (89%). 7 cas de souillures cornéennes (39%) et 3 cas de céphalées (17%). Cependant, les EI étaient de faible gravité et transitoire.

##### Phase II :

Pour l'étude de phase II publiée en 2015 par Bacharach, Dubiner et al, en ce qui concerne les effets indésirables, le plus fréquent était hyperhémie conjonctivale pour lequel celui a été observé chez 39 patients pour le groupe AR-13324 0,01% (soit chez 52% des sujets), chez 41 patients (57%) pour AR-13324 0,02% et chez 12 patients latanoprost (16%). Tous les cas étaient de faible gravité et transitoires.

Par souci d'exhaustivité, des cas d'hémorragies sous-conjonctivales et de sensations de corps étrangers ont été aussi rapportés.

##### Phase III :

Dans les études ROCKET, l'EI le plus fréquent était l'hyperhémie conjonctivale, avec 54,4% de cas dans le groupe netarsudil contre 10,4% pour celui timolol. Dans la très grande majorité des cas, la gravité était faible (77,7%) à modérée (20,8%), et transitoire.

D'autres EI oculaires ont été signalé, comme des cornea verticillata (: cornée verticillée, c'est-à-dire des dépôts de glycolipides sur l'épithélium basal au niveau de la cornée) pour 20,9% des patients netarsudil contre 0,2% chez ceux timolol ; mais cela reste à

relativiser, car leur gravité était jugée faible (89,7%) à modérée (10.3%) chez tous les patients netarsudil et n'ont pas eu d'impact sur l'acuité visuelle.

Des hémorragies conjonctivales faibles à modérées en général ont également été rapportées chez 17.2% des patients chez lesquels a été administré du netarsudil contre 1.8% pour timolol.

L'incidence de l'hyperhémie conjonctivale était beaucoup plus importante chez les patients traités au netarsudil qu'au timolol, bien que cela s'explique du fait du mécanisme d'action des inhibiteurs de ROCK.

Bien que les EI soient courants pour les traitements ophtalmiques sous forme de collyres, ceux-ci sont plus ou moins bien acceptés par les patients. Ceux liés au netarsudil restent bien tolérés par les patients du fait de leur caractère intermittent et transitoire à l'instillation et de leur sévérité assez restreinte.

En conclusion, nous avons pu voir que le netarsudil a prouvé une certaine efficacité et une bonne tolérance avec des EI encore bien acceptés auprès des sujets des études.

### **1.2.2.2.3 Recommandations pour Netarsudil**

Le traitement par cette molécule ne doit être instauré que par un ophtalmologiste ou un professionnel de santé qualifié en ophtalmologie.

#### Posologie et mode d'administration :<sup>[69]</sup>

La posologie recommandée, à ne pas dépasser, est d'une goutte dans l'œil ou les yeux atteint(s) une fois par jour, administrée le soir

Si une instillation est oubliée, le traitement doit être poursuivi avec l'instillation le soir suivant.

#### Conservation :

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), jusqu'à ouverture.

Une fois le flacon ouvert, ce dernier peut être conservé pendant une durée de 4 semaines, à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

#### Contre-indications et groupes à risques :

Hypersensibilité à la/aux substance(s) active(s) ou à l'un des excipients.

Concernant les femmes enceintes, son utilisation n'est pas recommandée et ce traitement ne doit être mis en place pendant la grossesse uniquement si l'état de santé de la femme concernée l'exige. Pour l'allaitement, celui-ci n'est pas conseillé, étant l'absence de données cliniques permettant d'assurer l'absence de métabolites dans le lait maternel.

Aucune étude n'a été menée chez la population pédiatrique, aussi le netarsudil n'a pas l'autorisation d'être utilisé chez des enfants.

### Place dans la thérapeutique ?

Actuellement, les études cliniques laissent à penser que le netarsudil n'aurait pas un effet plus important que les autres traitements actuellement mis en place en 1<sup>e</sup> ligne dans la prise en charge du glaucome. Celui-ci comme le ripasudil pourrait être employé en monothérapie de 2<sup>de</sup> ligne ou en thérapie complémentaire, avec un effet additif proche des autres familles thérapeutiques.

En effet, une association netarsudil et latanoprost a été développée et un accord auprès de l'EMA a vu le jour en ce début d'année 2021 pour une autorisation de mise sur le marché.

#### **1.2.2.2.4 Association fixe avec Netarsudil/Latanoprost (ROCKLATAN®)**



Figure 23 – Présentation de la spécialité ROCKLATAN® [70]

**Efficacité/Tolérance** Cette combinaison fixe de netarsudil et latanoprost [79], produite par Aerie Pharmaceuticals a été étudiée, sous le code PG-324, et comparée à chacun de ces deux composants dans les études cliniques MERCURY-1 (d'une durée de 12 mois) et par MERCURY-2 (3 mois), pour en évaluer la différence d'efficacité et la tolérabilité de l'association.

Ces études ont permis sa commercialisation aux USA sous le nom ROCKLANTA® 0.02%/0.005%, grâce à une AMM délivrée par la FDA en Mars 2019. Et depuis fin 2020, l'EMA a rendu un favorable pour une mise sur le marché [71]. Tout comme le Rho-kiinsa, celui-ci devrait probablement arriver dans nos officines d'ici quelques temps.

Ici, nous ne détaillerons pas les résultats comme précédemment, nous nous contenterons de donner les conclusions de ces deux études de phase III. MERCURY 3 est une autre étude de même phase mais dont les résultats ne sont pas encore disponibles.

**Efficacité** : Un effet d'abaissement de PIO de 1 à 3 mmHg plus grand pour la combinaison netarsudil/latanoprost que chez les composants séparément dans toutes les

mesures faites durant les essais MERCURY 1 et 2. De plus, chez le premier, une efficacité de l'association a été maintenue tout au long des 12 mois. Parmi les patients traités avec PG-324, un total de 61% est descendu à une PIO de moins de 16 mmHg, et 33% de moins de 14 mmHg. Pour les patients traités avec les médicaments seuls, les chiffres étaient respectivement de 40% maximum et 15% ou moins. Pour résumer, l'association fixe était fortement efficace et les patients traités avec ont atteint une PIO cible plus basse qu'habituellement requis pour un traitement antiglaucomeux.

Tolérance : Dans ces essais cliniques, à la fois le netarsudil et la combinaison netarsudil/latanoprost était plutôt bien toléré. L'EI le plus fréquent (50 à 60% des cas) restait l'hyperhémie conjonctivale, causé par l'effet vasodilatateur du médicament. Et celui-ci était jugé de faible gravité. D'autres effets secondaires ont été rapportés chez 2 à 5% des patients, comme des petites hémorragies conjonctivales et des cas de cornée verticillée. Une partie était asymptomatique et n'ont réduit la fonction visuelle.

## **Recommandations**

Posologie et mode d'administration<sup>[71]</sup> :

L'instillation doit se faire selon les mêmes recommandations pour tout collyre.

La posologie recommandée est d'une goutte dans l'œil ou les yeux atteint(s) une fois par jour, administrée le soir. Si une instillation est oubliée, le traitement doit être poursuivi avec l'instillation le soir suivant.

En cas d'instillations d'autres collyres, il est recommandé d'attendre un délai minimal de 5 minutes entre les deux traitements. Il est conseillé d'administrer le(s) éventuel(s) autre(s) collyre(s) avant le ROCLANDA® du fait de la nature vasodilatatrice du netarsudil. Et si une application de pommade ophtalmique est nécessaire, cela doit se faire à la fin des administrations.

Conservation :

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), jusqu'à ouverture. Une fois le flacon ouvert, ce dernier peut être conservé pendant une durée de 6 semaines, à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Contre-indications et groupes à risque

Hypersensibilité à la/aux substance(s) active(s) ou à l'un des excipients

Concernant les femmes enceintes, son utilisation est déconseillée, le latanoprost ayant potentiellement des effets délétères durant la grossesse ou chez le fœtus. Pour l'allaitement, celui-ci n'est pas conseillé, au vu l'absence de données cliniques permettant d'assurer l'absence de métabolites dans le lait maternel. Aucune étude n'a été menée chez la population pédiatrique, aussi le netarsudil n'a pas l'autorisation d'être utilisé chez des enfants.

### Place dans la thérapeutique ?

Ainsi, nous avons pu voir que les inhibiteurs de ROCK sont une option thérapeutique ayant un rôle dans le futur, avec des médicaments disponibles sur le marché. Cependant, aucun de ceux-ci n'a pu prouver d'une efficacité supérieure à celles des médicaments anti-HTO de 1ère ligne. Là où ces nouveaux agents ont le plus de chances d'avoir la plus grande utilité reste donc en tant que traitement complémentaire et additionnel, comme le montre l'exemple du ROKHIINSA®.

## **1.3 Agonistes des récepteurs prostanoides**

Chez les patients avec GPAO ou HTO, le traitement de 1e intention est les analogues de PG, qui restent aux yeux de beaucoup de spécialistes la référence. Le latanoprost, le travoprost agissent au niveau des récepteurs F et améliorent le flux d'HA et abaissent la PIO. Récemment, outre les analogues de PG donneurs de NO dont nous avons déjà parlé, une nouvelle classe de ces analogues commence à voir le jour : les agonistes des récepteurs prostanoides EP 2 et 3<sup>[40]</sup>.

### **1.3.1 Description, fonction et mécanisme d'action**

Sur les 9 types de récepteurs couplés à une protéine-G prostanoides, seuls les récepteurs FP et EP 1 à 4 sont présents au niveau des tissus oculaires, notamment dans le trabéculum<sup>[80]</sup>. Les analogues de PG de 1e génération agissent surtout sur les récepteurs FP de par leur action analogue de la PGF2 $\alpha$ , tout comme ceux donneurs de NO. Donc la seconde cible à exploiter est les récepteurs EP ; ainsi, plusieurs tentatives ont été mises en place pour développer des analogues de PG (et en particulier les PGE2) agissant sur ces récepteurs dans le but de baisser la PIO et donc traiter le glaucome.

#### Mécanisme d'action ?

Leur mécanisme d'action n'est pas encore complètement élucidé, mais on peut retrouver un effet réducteur de PIO des sous-types EP, et notamment des récepteurs EP2 et EP4, grâce à la production d'AMPc résultant de leur activation<sup>[32]</sup>. Dans la voie non conventionnelle, dans le muscle ciliaire, la fixation de PG sur les récepteurs EP et FP entraîne une relaxation du muscle et une augmentation du flux d'HA.

Dans la voie conventionnelle, la stimulation des récepteurs EP2 et EP4 engendre un accroissement de la contractilité cellulaire du trabéculum et une diminution de celle-ci au niveau du canal de Schlemm.

Donc ces analogues de PG agirait à la fois sur le flux trabéculaire et uvéoscléral pour accroître l'élimination de l'HA et régulant ainsi la PIO.

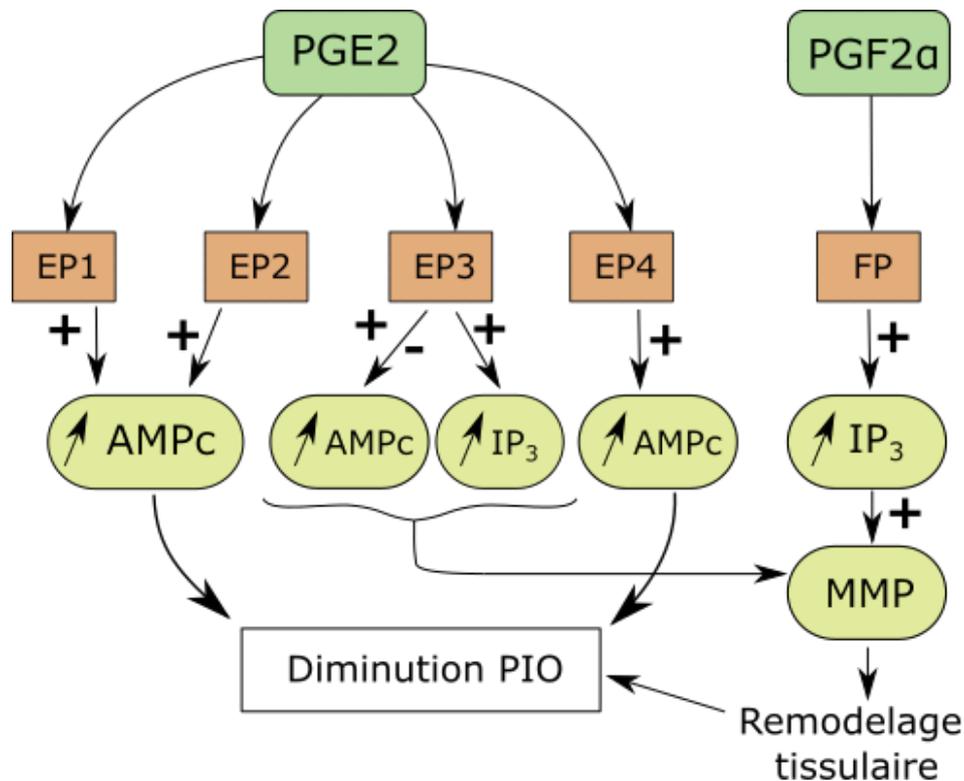


Figure 24 – Schéma des voies d'activation des prostaglandines E2 et F2 $\alpha$  sur les récepteurs prostanoides EP et les récepteurs FP<sup>[81]</sup>

### 1.3.2 Médicaments à l'étude

Parmi cette nouvelle classe d'agonistes de récepteurs prostanoides, se distinguent des agonistes sélectifs au récepteur EP2 (comme isopropyl d'omidenapag, de taprenapag<sup>[82]</sup>, ou d'aganepag) et des agonistes non sélectifs (comme l'isopropyl de sepeptaprost) qui peuvent stimuler aussi bien les récepteurs FP et EP3.

Parmi ces deux groupes, plusieurs molécules sont en développement et des médicaments sont actuellement à l'étude. Un seul toutefois a obtenu une AMM jusqu'à présent, il s'agit de l'omidenapag, commercialisé au Japon, sous le nom de EYBELIS<sup>®</sup>, et que nous détaillerons par la suite pour les analogues sélectifs<sup>[83]</sup>.

#### 1.3.2.1 Agonistes sélectifs : exemple de l'Omidenapag isopropyl (EYBELIS<sup>®</sup>)

Pour ce groupe, nous ne parlerons que de l'omidenapag isopropyl (DE-117); celui-ci étant le seul à avoir eu une AMM ou des études cliniques récentes, contrairement au taprenapag isopropyl (PF-04217329) ou l'aganepag isopropyl (AGN-210961), ou encore le simenepag isopropyl (AGN-210669).

L'omidenapag isopropyl (OMDI) connu sous le nom commercial d'EYBELIS<sup>®</sup> subit une hydrolyse lors de sa pénétration de la cornée pour donner le métabolite actif : l'omidenapag (OMD) qui se liera aux récepteurs prostanoides EP2; l'OMDI est donc une prodrogue<sup>[84]</sup>.

Approuvé par la PMDA en Septembre 2018 pour une utilisation au Japon, le médicament EYBELIS® est, depuis Février 2021, également disponible en Corée du Sud pour la même indication, et devrait l'être dans d'autres pays asiatiques cette année.



Figure 25 – Présentation de la spécialité EYBELIS®<sup>[85]</sup>

Il fera peut-être l'objet d'une demande d'AMM à la FDA voire auprès de l'EMA dans le futur. En effet, celui-ci est en cours d'étude avec des essais de phase III aux USA.

Plusieurs essais cliniques, notamment de phase III, ont permis de mettre en évidence l'efficacité et la bonne tolérance de ce médicament, dont le code était alors DE-117. Nous résumerons dans cette partie certaines de ces études pour déterminer l'efficacité et la tolérance de cette molécule, et qui ont pu conduire à obtenir l'AMM des autorités nippones. Mais d'autres études cliniques sont également en cours aux USA, comme les études SPECTRUM, ou alors en Taiwan et Singapour avec l'étude PEONY, et dont les résultats sont attendus.

### 1.3.2.1.1 Efficacité thérapeutique et essais cliniques

#### Phase I

— NCT02650063<sup>[86]</sup> :

Cette étude de phase I a regardé les propriétés pharmacocinétiques, la sécurité et l'efficacité du pouvoir d'abaissement de la PIO de l'OMDI chez des volontaires sains. Un échantillon de 14 volontaires sains âgés de 20 à 35 ans ont reçu 1 goutte de OMDI 0.0025% à 9h00 dans les deux yeux pendant 7 jours.

La PIO était mesurée avant et 2h après l'instillation unique, d'autres paramètres pharmacologiques étaient mesurés aussi dans la journée à J1, J3 et J7.

La PIO a été réduite d'environ 4 à 5 mmHg par rapport à la PIO moyenne de base. Cet effet est apparu dans les 2h suivant l'instillation ; avec un maximum à J3 qui s'est maintenu jusqu'à la fin de l'essai.

Donc concernant l'effet de diminution de PIO, cet essai clinique de phase I semble laisser penser un potentiel pour le DE-117 ou l'omidenapag isopropyl.

## Phase II

Le but était de définir la sûreté et l'efficacité de ODMI et de déterminer la dose optimale efficace pour de plus amples recherches.

Afin de rester concis, nous n'aborderons pas en détail les divers essais, nous parlerons plutôt de l'analyse groupée de données de ceux-ci, comme présenté dans l'article<sup>[87]</sup>. Des essais cliniques ont été menés aux USA pour deux d'entre eux (essais 1 et 2) et au Japon (essai 3) :

- l'essai 1 ou codifié NCT01868126<sup>[88]</sup>
- l'essai 2, ou NCT02179008 aussi appelé SEE-1
- l'essai 3, NCT02623738, de phase II/III, l'étude AYAME.

Les patients ont été répartis aléatoirement parmi les cohortes OMDI de différentes concentrations (0.0003%, 0.001%, 0.0012%, 0.0016%, 0.002%, 0.0025%, et 0.003%), ainsi que latanoprost (0.005%), ou le placebo.

La posologie était de 1 goutte par jour pendant 28 jours pour les essais américains et 3 mois pour le japonais.

Les effets de réduction de PIO de ODMI ont confirmé le caractère dose-dépendant, avec une augmentation de l'effet de la concentration 0.0003% à celle 0.002%.

ODMI 0.002% et 0.0025% ont fourni des baisses cliniquement pertinentes en termes de PIO moyenne pendant la journée par rapport à celle de base ; baisses similaires à celles du latanoprost et supérieure au placebo.

Les effets maximums de réductions de PIO ont été atteints dès la semaine 1, avec une certaine stabilité dans ces effets au cours du temps, jusqu'à la fin des essais.

Ainsi, l'omidenapag isopropyl a prouvé son efficacité et le dosage de 0.002% a été identifié comme la dose optimale pour les essais de phase III.

## Phase III

Le programme de développement clinique s'est poursuivi avec 3 études supplémentaires de phase III : les études japonaises AYAME, RENGE et FUJI. Leur but est d'évaluer l'efficacité et la sûreté d'ODMI 0.002% chez des patients GPAO ou HTO, avant de rendre un avis sur la commercialisation du produit par la PMDA.

- étude AYAME<sup>[89]</sup> :

Dans cette étude randomisée de phase III, les 190 patients sélectionnés ont été, après une période de *wash-out* de 1 à 4 semaines, répartis aléatoirement dans deux groupes : 94 pour ODMI 0.002% et 96 pour latanoprost 0.005%. Pour les deux groupes, l'instillation était quotidienne pour les deux yeux pendant une période d'un mois.

Pour ODMI 0,002%, la PIO moyenne de base était de  $23.78 \pm 1.73$  mm Hg contre

23.40 ± 1.51 mm Hg pour le groupe latanoprost. Et à la fin de l'essai, il est conclu qu'ODMI 0.002% est non-inférieur au latanoprost 0.005% pour l'abaissement de la PIO chez des patients GPAO et HTO.

— étude RENGE<sup>[90]</sup> :

Cette étude multicentrique de phase III a pour objectif de déterminer la sécurité et l'efficacité à long terme de la non-prostaglandine agoniste aux récepteurs prostanoïdes EP2 qu'est l'omidenepag isopropyl en solution ophtalmique dosée à 0.002% ophthalmic solution chez des sujets atteints de glaucome, GPAO mais aussi GTN et de HTO. Comme pour l'étude AYAME, après une période de *wash-out* allant jusqu'à un mois, les 120 participants étaient répartis en 3 groupes : 2 groupes ODMI (groupe A et B) et un groupe timolol 0,5% (groupe C).

Les résultats ont montré que le traitement avec ODMI a réduit la PIO de façon significative pour les deux groupes et que la réduction maximale a été atteinte dès la semaine 2. La baisse s'est également maintenue durant l'étude.

— étude FUJI<sup>[91]</sup> :

Cet essai clinique de phase III voulant évaluer l'efficacité et la sûreté d'ODMI 0.002% chez des patients GPAO ou HTO à faible ou absence de réponse avec le latanoprost.

A la fin de la période de *wash-out*, la PIO moyenne de base diurne était de 25.00 +/- 2.66 mmHg ; à la fin de la période de latanoprost, à J0, celle-ci était de 23.12 +/- 2.80 mmHg, donc une baisse de PIO de 1.88 mmHg (soit une réduction de 7.57%). Ensuite, après un mois de traitement avec ODMI, le pourcentage de baisse concernant la PIO moyenne diurne par rapport à J0 était de 10.09% (+/- 1.51%) à la semaine 1, de 12.91% (+/-1.91%) à la semaine 2 et de 13.23% (+/- 1.79%) à la semaine 4.

Donc une réduction significativement plus importante avec ODMI 0,002% qu'avec le traitement au latanoprost.

En conclusion, et au travers de toutes ces études, OMDI 0.002% a prouvé son efficacité accrue pour abaisser la PIO chez les patients GPAO ou HTO qui n'avait pas ou peu de réponse avec le latanoprost.

### 1.3.2.1.2 Tolérance et effets indésirables

Aujourd'hui, du fait de sa commercialisation, l'ODMI 0,002% semble être bien toléré et ne présenter que quelques effets indésirables sans gravité. Nous rapporterons succinctement les principaux EI oculaires et non oculaires parmi les essais et études précédemment résumées.

### Phase I :

Dans l'essai de phase I, NCT02650063, 4 des 14 sujets ont présenté des EI, de faible gravité et transitoires.

### Phase II :

Dans les essais de phase II, la plupart des EI étaient aussi de faible gravité et le plus fréquent était toujours l'hyperhémie conjonctivale, dont la fréquence était dose-dépendante.

Par exemple, dans l'étude de phase IIa, NCT01868126, tous les dosages de DE-117 ont été bien tolérés. Des EI de type hyperhémies conjonctivales ou oculaires, des cas de photophobie et de douleurs oculaires ont été rapportés dans les groupes DE-117.

### Phase III :

#### — AYAME :

Les EI oculaires liés au traitement (ODMI vs latanoprost) les plus fréquemment rapportés étaient l'hyperhémie conjonctivale, l'épaississement cornéen, et kératite ponctuée (aucun cas avec ODMI contre 5/96 patients pour latanoprost). Aucun cas d'EI graves n'a été répertorié pour aucun des groupes lors de cette étude.

#### — RENGE :

Aucun EI grave lié au traitement n'a été recensé. Les plus fréquemment rapportés étaient classiques, considérés comme de faible gravité et répondant au traitement habituel : l'hyperhémie conjonctivale, suivie de l'œdème maculaire incluant l'œdème maculaire cystoïde.

#### — FUJI :

Aucun EI grave n'a été signalé et seulement deux patients (soit 7,7% des participants) ont eu des effets secondaires oculaires liés au traitement (hyperhémie conjonctivale, erythème palpébral notamment) et ceux-ci étaient de faible gravité.

En résumé, l'ODMI 0,002% a été jugé comme bien toléré par les patients au travers de ces études cliniques, avec peu ou pas d'EI graves. Le principal reste d'ailleurs l'hyperhémie conjonctivale que l'on retrouve chez de nombreux collyres, et de plus, cet EI serait plus faible chez ODMI 0,002% que chez ripasudil 0,4%<sup>[92]</sup>.

### **1.3.2.1.3 Recommandations**

Tous ces éléments ont permis à la PMDA de rendre un avis favorable pour la commercialisation d'ODMI 0,002% sous le nom EYBELIS<sup>®</sup>, aujourd'hui disponible dans deux pays dans le monde (en l'occurrence, le Japon et la Corée du Sud).

### Posologie :

La dose recommandée d'omidénepag isopropyl en solution ophtalmique à 0.002% est d'une goutte par jour dans l'œil, en respectant les consignes d'administration des col-

lyres. La dose ne doit pas dépasser une instillation d'une goutte dans l'œil ou les yeux atteint(s) chaque jour. Si une instillation est oubliée, le traitement doit être poursuivi avec l'instillation le jour suivant.

#### Conservation :<sup>[93]</sup>

Tant que le flacon n'est pas ouvert, celui-ci doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 et 8°C) et après ouverture, il peut être conservé jusqu'à un mois à température ambiante. Dans les deux cas, il doit être gardé à l'abri de la lumière. De plus, il convient de le mettre hors de portée des enfants.

#### Contre-indications et groupes à risque :

Hypersensibilité à la/aux substance(s) active(s) ou à l'un des excipients.

Concernant les femmes enceintes ou allaitantes, son utilisation est déconseillée, en absence de données cliniques. Aucune étude n'a été menée chez la population pédiatrique, il n'y a donc pas d'autorisation chez des enfants.

#### Place dans la thérapeutique :

L'indication de l'AMM japonaise pour EYBELIS® est le GPAO ou HTO. En ce qui concerne sa place dans la stratégie de traitement reste à l'appréciation des spécialistes, il peut être utilisé en 1ère intention ou de 2e intention chez des patients insensibles ou peu réactifs aux traitements usuels.

### **1.3.2.2 Agonistes non sélectifs : exemple de Sepetaprost**

Développé par Santen et Ono, deux firmes pharmaceutiques japonaises, le Sepetaprost, aussi connu sous divers noms de code, comme STN10126, DE-126 ou ONO-90554, est, lui, un analogue de PG agoniste non sélectif. Il a une double action agoniste au niveau des récepteurs EP3 et FP, qui fait de lui un bon candidat comme agent thérapeutique après des essais précliniques prometteurs<sup>[94]</sup>.

Plusieurs études de phase I menées (l'étude NCT01508988<sup>[95]</sup>, NCT01670266<sup>[96]</sup>, ainsi qu'une troisième<sup>[97]</sup>) ont mis en évidence un effet d'abaissement de PIO significatif, et des effets secondaires classiques, comme hyperhémie et sécheresse oculaire de faible gravité.

De plus, lors d'un essai de phase IIa (codifié NCT02083289), ONO-90554 0,003% a montré une efficacité supérieure au XALATAN® (latanoprost 0,005%); par exemple, la probabilité de réduire de 35% la PIO était 4,85 fois plus élevée pour ONO-90554 que pour XALATAN®<sup>[98]</sup>.

Une étude de phase IIb (NCT03216902) au Japon et aux USA a démarré en juillet 2017 : l'étude ANGEL<sup>[99]</sup>. Celle-ci était une étude pour déterminer la dose de sepeta-

prost la plus efficace et ce en comparaison au latanoprost 0,005% sur 12 semaines, chez des patients GPAO ou HTO. Le dosage de 0,002% de sepetaprost est décrit comme le plus efficient avec une baisse de 7,00 mmHg par rapport à la PIO moyenne de base à 6 semaines, contre une baisse de 2,70 mmHg pour le groupe placebo et de 6,80 mmHg pour le groupe latanoprost.

De plus, en termes de sécurité, le sepetaprost 0,002% a été jugé comme ayant un profil de tolérance favorable, avec un pourcentage de 34,1% d'EI contre 50% pour le groupe latanoprost. L'EI le plus fréquent était l'hyperhémie.

Le sepetaprost est toujours à l'étude, des essais de phase III sont attendus pour s'assurer de son potentiel, mais il reste un traitement prometteur qui pourrait peut-être emboîter le pas de l'ODMI dans quelques années et obtenir l'AMM si les résultats restent positifs.

Pour cette nouvelle classe thérapeutique, qui, bien qu'étant à ses débuts, avec un seul médicament sur le marché dans le monde, nous pouvons voir qu'un avenir s'offre à elle, à l'instar des analogues de PG donneurs de NO. L'ODMI a montré une aptitude à réduire la PIO significative et une bonne tolérance.

Ainsi, on peut se demander si cette famille naissante, les agonistes (sélectifs ou non) aux récepteurs EP, ne pourrait pas être un traitement possible indiqué pour les patients GPAO dont la réponse aux traitements actuels, notamment les analogues de PG "classiques", n'est pas satisfaisante ou jugée insuffisante par leurs spécialistes.

En conclusion, au travers de quelques exemples de médicaments mis sur le marché ou en développement, nous avons vu que des nouvelles classes thérapeutiques font leur apparition, et notamment les familles présentées ici, les inhibiteurs de Rho kinases et les analogues modifiés de PG que sont les donneurs de NO et les agonistes des récepteurs EP. Ces familles sont les plus prometteuses pour l'avenir et la prise en charge du GPAO et de l'HTO.

Mais la recherche continue pour accroître les outils de soin et la panoplie médicamenteuse à la disposition des spécialistes et de mieux répondre aux besoins des patients.



# Chapitre 2

## Perspectives thérapeutiques

De nombreuses idées sont actuellement à l'étude, et nous allons essayer d'en présenter plusieurs dans la suite de cette thèse<sup>[100]</sup>.

### 2.1 Investigations et hypothèses de nouvelles classes antihypertensives

Parmi les autres possibilités de traitement médicamenteux, l'idée d'agir directement sur la PIO reste encore bien présente. Nous présenterons quelques exemples de recherche de nouvelles familles antihypertensives qui pourraient peut-être voir le jour comme thérapeutique dans les années à venir, mais dont des études supplémentaires restent indispensables.

En effet, de nombreuses idées sont avancées pour rechercher des nouvelles molécules et ainsi accroître l'éventail de choix des traitements possibles. Cependant, parmi ces théories, quelques-unes bien qu'encore peu développées actuellement pourraient un jour peut-être ajouter une flèche au carquois du spécialiste, avec une AMM délivrée, ou tout aussi bien s'avérer inefficaces ou non sûres au cours des études.

Ainsi, nous nous pencherons rapidement, parmi les possibilités encore "embryonnaires", sur les modulateurs de récepteurs adénosine et les analogues de peptide natriurétique de type C (notamment le TAK639).

Ainsi, nous avons écarté les inhibiteurs de polymérisation de l'actine, dont le représentant est la latréculine B (INS115644)<sup>[101]</sup> du fait de l'absence de données récentes et d'un développement qui paraît plus ou moins à l'arrêt aujourd'hui.

De plus, nous ne parlerons pas non plus des cannabinoïdes, bien que le mécanisme d'action puisse être intéressant (cf 1.1.2.3.2.2 Mécanismes de régulation de la synthèse d'HA) et que certains se penchent toujours sur la question<sup>[102]</sup>.

En effet, actuellement, au vu de la faible durée d'action et des propriétés délétères sur la cognition que l'on peut retrouver, son utilisation reste encore controversée<sup>[103]</sup>.

## 2.1.1 Modulateurs de récepteurs adénosine

La piste suivante que nous allons présenter est donc celle des agonistes aux récepteurs adénosine<sup>[104]</sup>, qui n'a pas de chef de file ou de médicaments ayant une AMM actuellement.

### 2.1.1.1 Description, fonction et mécanismes d'actions

L'idée derrière cette famille repose sur le fait que de nombreux mécanismes physiologiques ou biochimiques sont assurés grâce à des récepteurs adénosine couplés à des protéines G par son rôle dans la régulation pour l'AMPc ou de l'AC<sup>[105]</sup>.

En effet, parmi les 4 sous-types identifiés de récepteurs adénosine (A1, A2A, A2B et A3), tous sont impliqués, via différentes voies : A1 et A3 abaissent les niveaux d'AMPc en inhibant AC, à l'inverse de A2A et A2B qui activent AC pour accroître la production d'AMPc.

De plus, les récepteurs adénosine sont présents dans de nombreux tissus oculaires, tels que le corps ciliaire, trabéculum, canal de Schlemm et la rétine. Ainsi, l'activation ou l'inactivation de ces récepteurs a des répercussions sur la formation et l'écoulement d'HA et par conséquent l'homéostasie.

Mécanismes d'action :

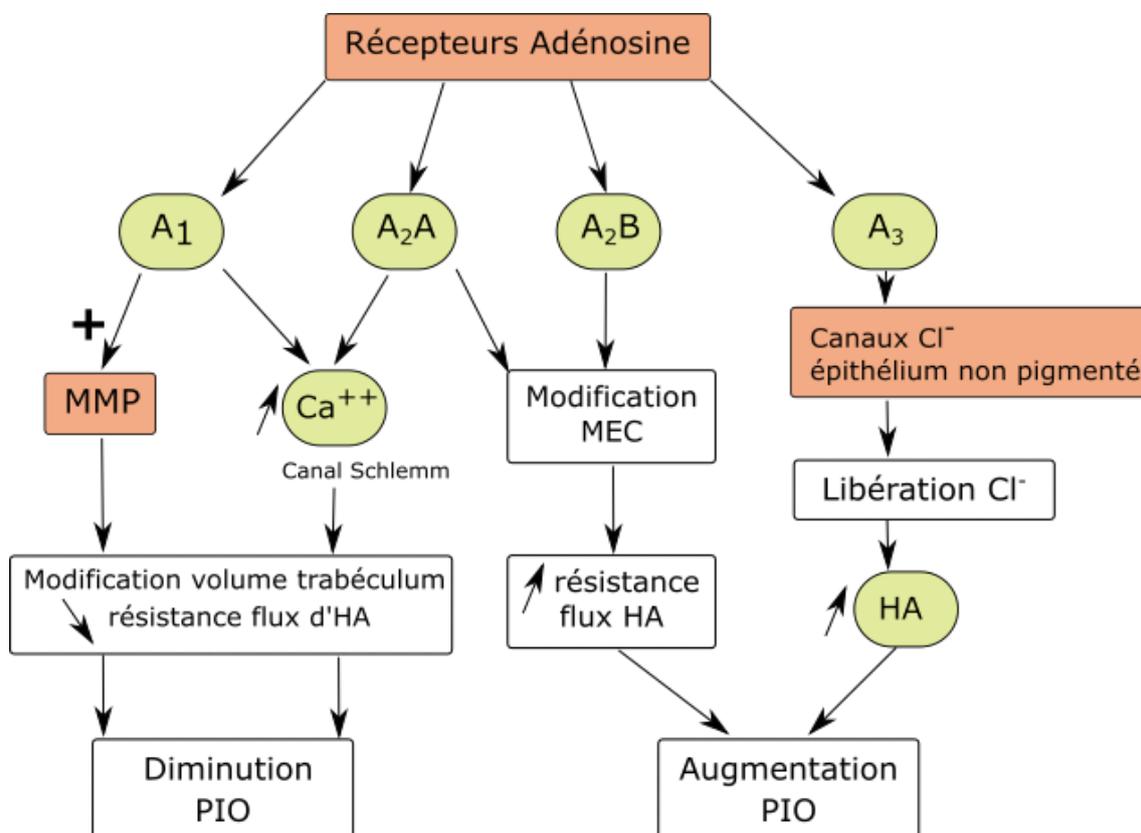


Figure 26 – Schéma des différents mécanismes d'action des récepteurs adénosine sur la production et l'écoulement de l'HA<sup>[106]</sup>

En ce qui concerne les modes d'actions des différents récepteurs adénosine, en plus d'une action sur l'AMPC, ceux-ci jouent sur deux aspects :

- Sur la production d'HA, au niveau des canaux  $\text{Cl}^-$  dans l'épithélium non pigmenté, qui est la zone de sécrétion de l'HA. L'activation des récepteurs A3 résulte en la stimulation de ces canaux, qui vont alors libérer des ions chlore, ce qui provoque l'augmentation de la production d'HA et la hausse de PIO.
- Sur l'écoulement d'HA aussi, via deux voies sur lesquelles il peut agir, le trabéculum et le canal de Schlemm : la modification du volume cellulaire, qui va en être l'enjeu principal, s'effectue par l'intermédiaire de transport d'ions et du remodelage de la MEC.

Pour le transport d'ions, les agonistes des récepteurs A1 et A2A ont montré qu'ils augmentent le taux de  $\text{Ca}^{2+}$  dans les cellules du canal de Schlemm et diminuent le volume des cellules du trabéculum.

Pour la composition de la MEC, dont dépend la résistance à l'écoulement dans le trabéculum, celle-ci subit donc un remodelage en fonction de l'activation des récepteurs adénosine.

La stimulation de A2A et A2B pourrait accroître la quantité de composés de la MEC et donc augmenter la difficulté du flux d'HA à circuler, ce qui rehausserait la PIO.

De plus, comme mentionné plus tôt dans cette thèse (cf 1.1.2.3.3.2 Mécanismes de régulation de l'excrétion aqueuse - mécanismes extra-cellulaires) l'activation des récepteurs A1 enclenche les cascades stimulant l'expression de MMPs, tels que MMP-2 et MMP-9, dans les cellules endothéliales du trabéculum. Ces métalloprotéinases sont des agents dégradant les GAG ou les protéoglycanes, ce qui cause un remodelage de la MEC<sup>[9]</sup>, facilitant *in fine* le flux d'élimination de l'HA par la voie conventionnelle et diminuent la PIO.

Donc les ligands aux récepteurs adénosine ont un rôle clé dans le contrôle de la PIO. La liaison adénosine du récepteur A1 dans le trabéculum réduit la résistance au flux d'écoulement en remodelant la PEC par activation directe de MMP-2.

Cependant, la stimulation de A2A peut provoquer une baisse ou une hausse de la PIO en fonction des altérations de la résistance du canal de Schlemm.

Enfin, l'activation du récepteur A3 assure l'activation des canaux  $\text{Cl}^-$  des cellules dans l'épithélium non pigmenté, ce qui induit la production d'HA, et donc l'accroissement de la PIO ; et inversement pour les antagonistes sélectifs de A3.

### **2.1.1.2 Médicaments étudiés et essais**

Voyons dorénavant quelques molécules de cette famille, et sur lesquelles des laboratoires ont pu miser pour un éventuel développement futur<sup>[107]</sup>.

### **2.1.1.2.1 Agoniste des récepteurs A1 : Trabodenoson**

Le trabodenoson, aussi connu comme INO-885 ou PJ-875, présentait un potentiel prometteur et de bons résultats en études de phase I<sup>[108]</sup><sup>[109]</sup> et de phase II (comme NCT0191783).

Mais la phase III (NCT02565173) et l'étude MATrX-1 n'ont pas permis de certifier d'un effet suffisant dans la baisse de PIO (en comparaison au traitement de référence) pour cet agoniste des récepteurs A1<sup>[110]</sup>.

En outre, dans l'étude NCT0282996, l'association fixe de trabodenoson et latanoprost n'a pas montré un bénéfice clinique suffisant non plus par rapport au latanoprost<sup>[111]</sup>.

Cette molécule aux prémices intéressants a donc échoué à être le chef de file de sa famille et a été écarté du fait de son efficacité jugée moindre par les études cliniques.

### **2.1.1.2.2 Agonistes des récepteurs A2A : OPA-6566**

Développé par Kubota Vision (anciennement Acucela) et Otsuka Pharmaceutical, il a subi en Septembre 2019 le même sort que le trabodenoson ; après un seul essai de phase I/II (NCT01410188).

### **2.1.1.2.3 Antagonistes des récepteurs A3 : FM101**

Contrairement aux précédentes molécules présentées, cet antagoniste des récepteurs adenosine A3 est toujours en développement.

En effet, il a présenté des résultats précliniques convaincants<sup>[99]</sup> et a poursuivi avec un essai clinique de phase I (NCT03879928) dont les résultats sont attendus.

Ce dérivé nucléosidique développé par Future Medecine et d'administration orale, ce FM101 est en cours d'essai clinique de phase I/II (NCT04500574) en Australie.

Des espoirs sont donc encore permis pour cette classe thérapeutique, même si des études complémentaires restent indispensables.

Cette famille médicamenteuse n'a pour l'heure pas encore de résultats probants parmi les différents aspirants pour obtenir un représentant sur le marché, seul le FM101 est encore en course. Cependant, on peut voir à cette occasion comment la recherche fonctionne, avec rigueur et méthode, pour vérifier l'efficacité et la sécurité des médicaments, quitte à stopper le parcours d'un médicament candidat si ces critères ne sont pas remplis ; d'autres pourraient toutefois apparaître à l'avenir et réussir ces épreuves.

## **2.1.2 Analogue de peptide natriurétique de type C : TAK 639**

La piste suivante que nous allons présenter est récente ; il s'agit de celle des analogues de peptides natriurétiques de type C, qui, pour l'heure, n'est constituée que d'une seule molécule : TAK-639, développée par la société Takeda.

## Mécanisme d'action :

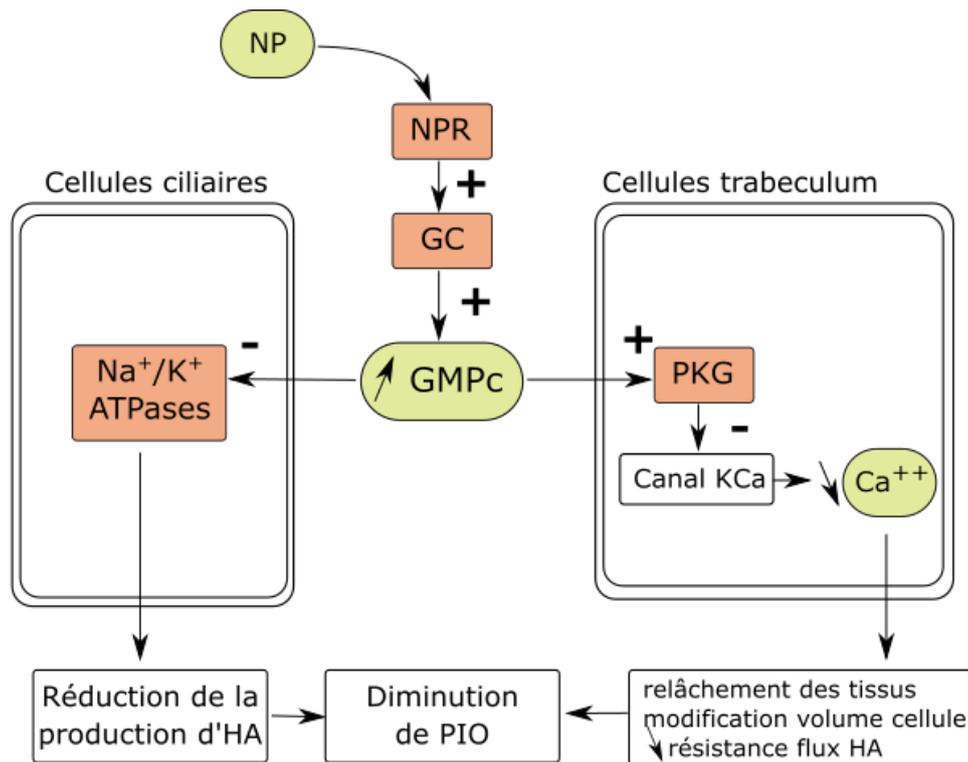


Figure 27 – Schéma des mécanismes d'action des peptides natriurétiques au niveau de l'œil<sup>[112]</sup>

Tout d'abord, il existe 3 peptides natriurétiques<sup>[113]</sup> (*natriuretic peptide (NP)*) : *brain natriuretic peptide (BNP)*, *atrial natriuretic peptide (ANP)* et *C-type natriuretic peptide (CNP)*.

Mais aussi, 3 récepteurs de peptide natriurétique (NPR) A, B et C : *natriuretic peptide receptor A (NPR-A)*, *natriuretic peptide receptor B (NPR-B)*, le *natriuretic peptide receptor C (NPR-C)*; CNP se lie préférentiellement à NPR-B et les ANP et BNP à NPR-A. Contrairement aux autres, NPR-C ne joue pas de rôle d'activation de GC mais plutôt dans le métabolisme de ces peptides.

Le mécanisme d'action de ceux-ci est multiple<sup>[112]</sup> : tout comme les donneurs de NO, les peptides natriurétiques activent GC et stimulent la production GMPc qui aura le même effet d'accroître le flux d'élimination de l'HA. De plus, un taux élevé de GMPc dans les corps ciliaires a pour effet de faire baisser la production de HA, selon toute vraisemblance par inhibition de Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-ATPase; et dans le trabéculum et le muscle ciliaire, ce taux augmenté diminue l'afflux de calcium, permet le relâchement des tissus et change le volume cellulaire, conduisant à un moindre résistance du flux d'HA (un peu comme les inhibiteurs de ROCK).

En résumé, les peptides natriurétiques, et notamment CNP, agissent sur la baisse de la PIO via les mécanismes liés au GMPc, par baisse des résistances au flux et baisse de production de ce même flux d'HA.

Mais il y aurait un 3e aspect, une baisse de la pression de la veine épisclérale via l'activation du NPR-B qui cause une relaxation des muscles lisses, notamment vasculaires, permettant une baisse de la pression veineuse à ce niveau également.

Parmi les trois peptides, au niveau oculaire et des procès ciliaires, le CNP ou peptide natriurétique de type C semble être le plus puissant, ce qui semble indiquer la présence plus importante de NPR-B, mais surtout faire de ce peptide le candidat idéal comme agent antihypertenseur oculaire.

Cependant, bien qu'efficace en injectable, une fois administré par voie topique, il ne peut pas pénétrer la cornée et n'affecte donc pas la PIO. Pour remédier à cet inconvénient, un analogue synthétique de CNP, pouvant traverser la cornée, a été développé dans l'indication de traiter le GPAO et l'HTO : TAK-639 (aussi connu sous le code SHP639) et ensuite étudié.

NB : Actuellement, un autre médicament, indiqué non pas dans le glaucome, mais dans l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite, utilise les propriétés des peptides natriurétiques. Il s'agit du sacubitril. Celui-ci est en association avec un autre antihypertenseur, le valsartan, dans la spécialité ENTRESTO®. Le sacubitril est une prodrogue dont le métabolite inhibe la neprilysine, qui est l'enzyme responsable de la dégradation de ces peptides. Ce faisant, la concentration de ceux-ci augmente, notamment BNP, qui va stimuler le NPR-A, accroître la production de GMPc et agissant par conséquent sur le système rénine-angiotension-aldostérone pour abaisser la tension artérielle.

### Résultats d'études<sup>[99]</sup>

Des essais précliniques sur TAK-639 ont permis de mettre en évidence le pouvoir antihypertenseur sur des souris<sup>[112]</sup> puis sur d'autres animaux<sup>[114]</sup> après instillation locale. Outre le passage cornéen de cet analogue de CNP, ces études initiales ont donc montré un potentiel prometteur pour l'abaissement de la PIO, avec un effet dose-dépendant suggéré.

Une étude clinique ultérieure de phase I<sup>[115]</sup> a montré que la prise bijnournalière de TAK-639 0,6% a permis de réduire la PIO chez les participants ; cette réduction était associée à une exposition systémique minimale. Quant aux EI, les plus fréquents étaient l'irritation oculaire et la coloration transitoire de la cornée mais ceux-ci ont été tolérés par les participants et n'ont entraîné aucun retrait de l'étude.

Évidemment, des études supplémentaires sont indispensables pour compléter ces recherches pour cette famille thérapeutique potentielle, avant de parler de mise sur le marché. Mais tout comme le FM-101, ces résultats sont encourageants.

Nous avons donc vu que, pour le traitement et prise en charge du GPAO, de nouvelles

classes médicamenteuses antihypertensives (la PIO restant la cible principale actuelle) faisaient encore leur apparition dans le monde, et que des molécules étaient toujours en développement ou du moins que la recherche dans ce domaine n'était pas figée, des idées de cibles d'actions apparaissant au fur et à mesure des découvertes. Au travers des exemples précédents, nous avons essayé de dresser un tableau non exhaustif de cet état de fait concernant la médication de la maladie qu'est le glaucome.

Mais de nouvelles idées et conceptions pour la thérapeutique semblent apparaître et même si cela est encore aux balbutiements, cela pourrait modifier dans le futur les soins apportés aux patients.

## **2.2 Développements récents dans les dispositifs médicaux**

Dans la suite de cette thèse, nous allons donc présenter quelques nouveautés, comme certains systèmes innovants d'administration de médicaments, ou des dispositifs médicaux originaux mais aussi les potentielles nouvelles approches thérapeutiques qui pourraient changer les paradigmes de soins à l'avenir pour le glaucome.

Car, récemment, outre des nouvelles familles médicamenteuses dont nous avons pu parler, des thérapeutiques originales ont vu le jour via plusieurs aspects : tout d'abord, par des recherches et l'invention de modes d'administration novateurs des médicaments et ensuite, grâce à des évolutions chirurgicales via l'incorporation des dispositifs de drainage.

### **2.2.1 Les nouveaux systèmes d'administration et dispositifs de libération contrôlée/prolongée**

En ce qui concerne l'administration des traitements antiglaucomateux, la forme galénique quasi monopolistique jusqu'à présent restait les collyres.

Mais, des nouveautés<sup>[116]</sup> commencent à émerger aussi à ce niveau<sup>[117]</sup> ; on retrouve une voie extra-oculaire, mais également, une voie intraoculaire (certes plus proche de la chirurgie) avec des implants, par exemple.

[Annexe 39 : Organigramme récapitulatif des nouveaux dispositifs d'administration]

Les objectifs de ses nouvelles formes sont, d'une part, de remporter et de renforcer l'adhésion du patient aux traitements et d'autre part, de favoriser une meilleure prise en charge pour les patients n'ayant pas facilement accès à des soins ophtalmologiques.

### 2.2.1.1 Route extra-oculaire

Au sujet de la “route” extra-oculaire, il existe principalement 3 options : les implants de surface (*surface implants*), les gouttes gélifiantes (*gel-forming drops*) et les bouchons ponctuels lacrymaux (*punctal plugs*)<sup>[99]</sup>.

Malheureusement, cette route extra-oculaire ne semble pas avoir un horizon dégagé.

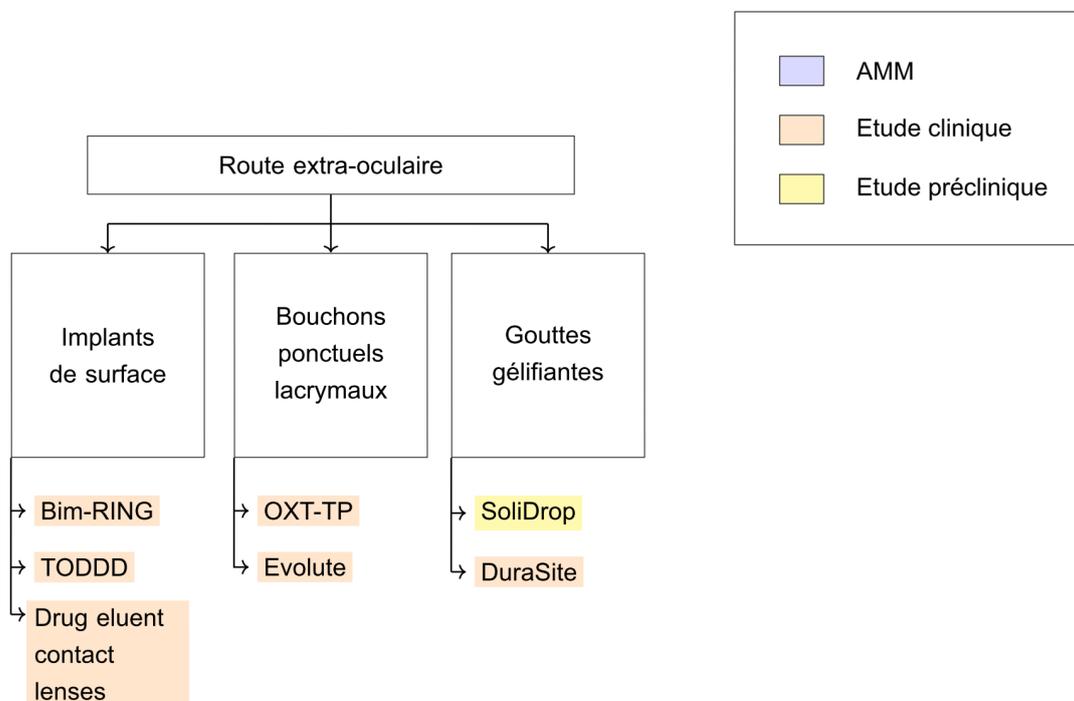


Figure 28 – Dispositifs à l'étude pour la route d'administration extra-oculaire<sup>[99]</sup>

Tout d'abord, parmi les implants de surface (*surface implants*), le dispositif de libération de médicaments ophtalmiques par voie topique TODDD semble à l'arrêt en termes de développement clinique, et les lentilles de contact “éluantes” (*Drug-eluent contact lenses*), bien que l'idée puisse être intéressante, sont seulement à leurs premiers pas avec une étude de phase I (NCT04500574) débutée en 2020.

Seul le *Bimatoprost Ocular Ring Insert* (BIM Ring), simple anneau de polymères imprégné de bimatoprost (et/ou de timolol) à faire placer autour de l'œil sous les paupières, a montré une certaine efficacité et une bonne tolérance jusqu'à présent lors d'études de phase II<sup>[118][119]</sup>.



Figure 29 – Présentation du BIM Ring<sup>[120]</sup>

Pour les gouttes gélifiantes (*gel-forming drops*), l'absence d'études récentes laisse à penser à un arrêt de développement pour DuraSite®<sup>[121]</sup> et SoliDrop® n'en est encore qu'à son commencement ou presque. Il s'agit d'un collyre non invasif, sans conservateur, dont la goutte administrée sous forme liquide se transforme en un dépôt de gel solide et non dégradable dans la conjonctive. Ce gel reste sous la paupière inférieure pendant toute la durée de la libération du médicament, qui peut aller jusqu'à un mois. De plus, les microsphères biodégradables peuvent être chargées d'une large gamme de médicaments et conçues pour les libérer à un rythme prédéterminé.

Et finalement, en ce qui concerne les bouchons ponctuels lacrymaux (*punctal plugs*), Evolute® n'est plus développé pour l'indication du glaucome ; les dernières études en date se portant sur son utilisation en post-chirurgie de la cataracte<sup>[122]</sup>. Et le dernier représentant de cette voie, malgré des essais de phase I (NCT01845038) et de phase II (NCT0212544) prometteurs, OXT-TP n'a pas réussi à valider complètement son étude de phase III<sup>[123]</sup>.

Option	Dispositif	Molécule active	Durée d'action	Etude clinique
implants de surface	Bimatoprost Ocular Ring Insert (BIM-ring)	Bimatoprost et/ou Timolol	6 mois	Phase I/II (2017)
	Topical Ophthalmic Drug Delivery Device (TODDD)	Timolol, Latanoprost, Brimonidine ou Pilocarpine	6 mois	Phase II (2014)
	Drug-eluent contact lenses	Latanoprost	1 semaine	Phase I (2020)
gouttes gélifiantes	SoliDrop®	Brimonidine etc ...	1 mois	Pré-clinique
	DuraSite® (ISV-215)	Bimatoprost	NC	Phase I (2013)
bouchons ponctuels lacrymaux	OXT-TP	Travoprost ou Latanoprost	2-3 mois	Phase III (2019)
	Evolute®	Latanoprost	3 mois	Phase II (2014)

Table 9 – Tableau non exhaustif représentant différents dispositifs extra-oculaires d'administration de médicaments à libération prolongée<sup>[99]</sup>

Nous avons vu que les dispositifs extra-oculaires n'étaient pas ceux présentant aujourd'hui le plus de probabilités de sortir rapidement sur le marché, malgré des nouveautés encore à l'étude ; des essais supplémentaires seront indispensables et seul l'avenir dira si cette option est digne d'intérêt pour le traitement du glaucome.

Cependant, il existe une seconde option, la voie intra-oculaire, dont des dispositifs pourraient s'avérer plus proche d'une arrivée sur le marché.

### 2.2.1.2 Route intra-oculaire

Cette route intra-oculaire est représentée par des médicaments injectables en sous-conjonctival (SC) et des implants intra-camérulaires (dans la partie avant de l'œil) ou en sous-conjonctival.

NB : pour être complet, il existe un type d'implant (implantable) intra-scléral, Ophthalmic Micro-Pump®, par la société Replenish, mais au stade préclinique avec une étude en 2014 ; aussi, nous n'en parlerons pas davantage.

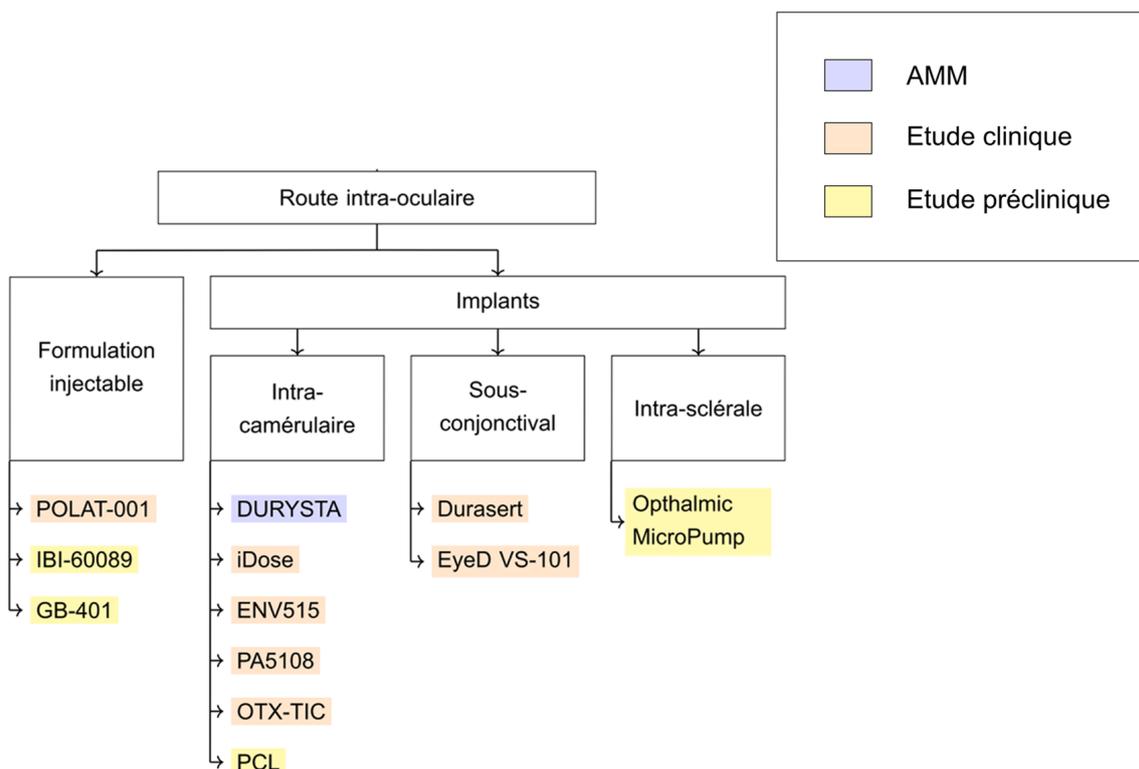


Figure 30 – Dispositifs à l'étude pour la route d'administration intra-oculaire<sup>[99]</sup>

Ces produits et implants intra-oculaires aux résultats prometteurs présentent plusieurs avantages : une délivrance prolongée de médicaments hypotonisants avec un risque diminué de fluctuations de la PIO, une possible meilleure observance, et pour la plupart une bonne tolérance (absence d'effets toxiques sur la surface oculaire). Cela « augure 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 »<sup>[124]</sup>.

Pour faire la distinction, les produits injectables sont des composés à libération prolongée qui peuvent être injectés dans différents sites, y compris les espaces sous-conjonctival, suprachoroïdien et intravitréen (IVT), sans réservoir solide de la drogue, à l'inverse des implants.

Ainsi l'une des différences entre produits injectables et implants, les premiers étant injectés directement à l'intérieur de l'œil, réside dans le fait que moins de médicament soit nécessaire pour atteindre les concentrations thérapeutiques, et les effets secondaires en sont réduits.

### 2.2.1.2.1 Formulations injectables et implants en sous-conjonctivale

Actuellement, avec plusieurs formulations injectables à l'étude, cette option reste à explorer, mais n'est pas encore prête d'arriver sur le marché. En effet, parmi celles-ci, seul POLAT-001 avec sa formulation de latanoprost liposomal à libération prolongée est en étude clinique.

Concernant les implants sous-conjonctivaux, le développement de Durasert™ a été stoppé pour l'indication du glaucome ; et Eye-D VS-101 reste en attente d'étude supplémentaires malgré des bons résultats à la phase I/II.

Option	Dispositif	Molécule active	Durée d'action	Etude clinique
Implant SC	Durasert™	Latanoprost	12 mois	Phase I/II (2011)
	Eye-D VS-101		3 mois	Phase I/II (2014) (NCT02129673)
Formulation en injection SC	POLAT-001		3 mois	Phase II (2016) (NCT2466399)
	IBI-60089			
Formulation en injection SC ou IVT	GB-401	prodrogue d'antagoniste $\beta$ -adrenergique	6 mois	Préclinique

Table 10 – Tableau non exhaustif représentant différents dispositifs injectables d'administration intra-oculaire de médicaments à libération prolongée<sup>[99]</sup>

#### 2.2.1.2.2 Implants intra-camérulaires

Voyons maintenant ce qu'il en est des implants intra-camérulaires<sup>[125]</sup>, c'est-à-dire des implants placés dans la partie avant de l'œil.

Outre un essai préclinique sur un implant en polycaprolactone (PCL) d'omidénapag isopropyl, plusieurs études et essais cliniques de différents implants intra-camérulaires d'analogues de prostaglandines ont été faits ou sont en cours.

Par exemple, l'implant *iDose*® *Travoprost Regulatory* présente des résultats intéressants en étude clinique de phase III.

De plus, une AMM obtenue en 2020 auprès de la FDA, pour le DURYSTA™ sur lequel nous nous intéresserons par la suite.

Dispositif	Molécule active	Durée d'action	Etude clinique
DURYSTA™ (BimSR)	Bimatoprost SR*	4 à 6 mois	AMM en 2020, validé par FDA
ENV515	Travoprost XR**	11 mois	Phase II (2015) (NCT0271746)
PA5108 ou LATA CS102	Latanoprost FA (free-acid) SR*	jusque 32 semaines	Phase I/II (2019) (NCT04060758) Phase I (2018) (NCT03604328)
OTX-TIC	Travoprost	6 mois	Phase I (2018) (NCT0436017)
iDose®	Travoprost	12 mois	Phase I (2016) (NCT02754596) Phase III (2018) (NCT03519386)
PCL	ODMI (DE-117)	6 mois	Préclinique

Table 11 – Tableau non exhaustif représentant différents dispositifs implantables d'administration intra-oculaire de médicaments à libération prolongée<sup>[99]</sup>

\*SR : *sustained-release* (libération ou délivrance contrôlée/prolongée)

\*\*XR : *extended-release* (libération ou délivrance étendue/prolongée)

Concernant ENV515, un implant biodégradable breveté, injecté par voie intracaméculaire, et qui contient une formulation à libération prolongée de travoprost sous forme de nanoparticules. Celui-ci a montré dans un essai de phase II, après une seule administration, une baisse de la PIO significative pendant toute la période d'évaluation. De plus, ENV515 a été bien toléré, sans aucun effet indésirable grave ni modification du nombre de cellules endothéliales de la cornée ou de son épaisseur<sup>[126]</sup>.

L'OTX-TIC a eu le droit à un essai clinique de phase I débuté en 2018<sup>[127]</sup> et pour PA5108, après des résultats prometteurs en phase I, une étude de phase I/II a été lancée en 2019<sup>[128]</sup>.

Parmi tous les implants intracaméculaires, il reste à parler des plus avancés en termes de commercialisations et d'étude : le Bimatoprost SR (BimSR) ou DURYSTA™ sur le marché américain mais aussi de iDose® actuellement en étude de phase III.

### Exemple : Bimatoprost SR (DURYSTA™)

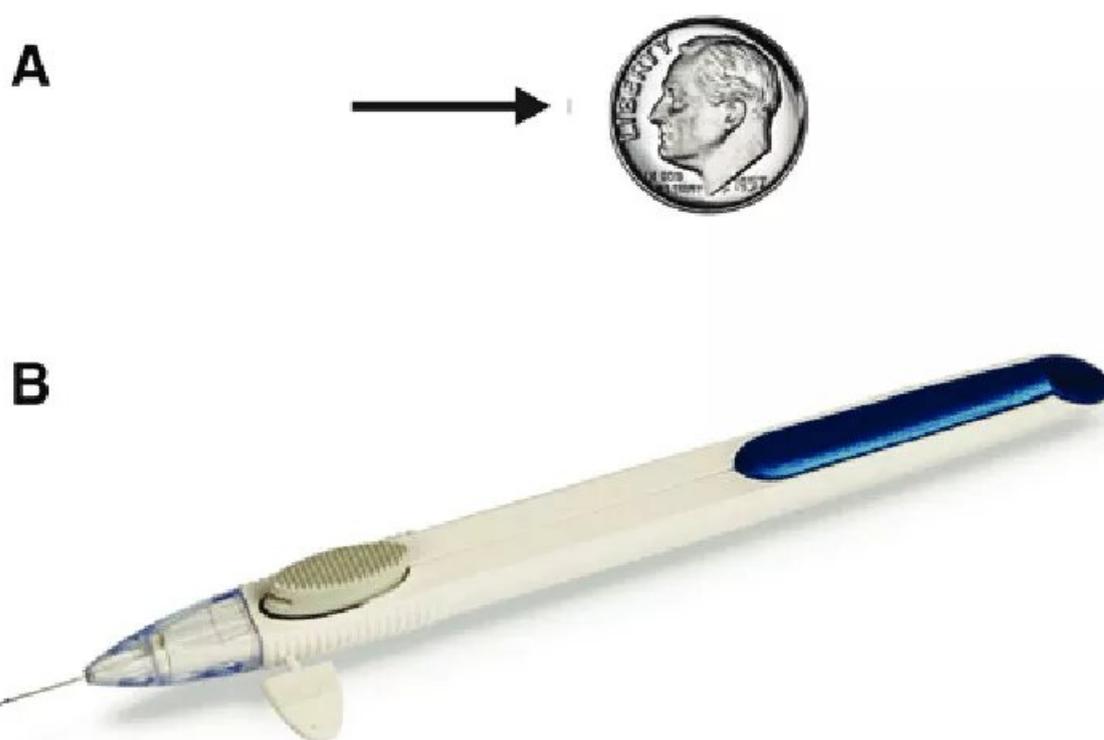


Figure 31 – Présentation du Bimatoprost SR (DURYSTA™)<sup>[129]</sup>

Développé par Allergan Inc., le DURYSTA™ qui reste un implant biodégradable à délivrance prolongée de bimatoprost libérant ce PG pendant une durée de 4 à 6 mois, a reçu l'AMM de la part de la FDA en Mars 2020 pour l'indication du GPAO ou HTO.

Plusieurs essais cliniques, notamment de phase III, ont permis de mettre en évidence l'efficacité et la bonne tolérance de ce médicament, ce qui a convaincu les autorités américaines.

De plus, d'autres études de phase III (comme par exemple, celles connues sous les codes NCT0850782, NCT0266946, NCT02507687 et NCT04285580) sont toujours en cours pour compléter les connaissances sur le BimSR DURYSTA™.

Les essais se penchent notamment sur la durée d'action chez des patients ne répondant pas ou mal aux collyres classiques, ou en comparaison aux interventions LASER chez ces mêmes patients avec les études ATHENA, pour mesurer l'effet hypotonisant après une seule administration ou encore pour regarder l'efficacité à long terme.

Cependant, nous ne résumerons et donnerons les conclusions dans cette partie seulement pour les études utilisées pour déterminer l'efficacité et la tolérance de cette molécule, et qui ont pu conduire à obtenir l'AMM.

*Phase I/II : APOLLO<sup>[130]</sup>* (à ne pas confondre avec l'étude de phase III pour le LBN VYZULTA®)

Cette étude prospective de 24 mois conçue pour évaluer la sûreté et l'effet hypotonisant sur la PIO de l'implant biodégradable de bimatoprost SR, mais aussi la dose la plus efficace, chez 75 patients. Après *wash-out*, les participants ont été répartis en groupe distincts selon le dosage de bimatoprost SR implantés (Bimatoprost SR 6µg, 10µg, 15µg, ou 20µg) dans un œil ; l'autre œil était traité par voie topique avec un collyre de bimatoprost 0,03%.

Le bimatoprost SR a permis une baisse rapide et soutenue de la PIO. Entre le début de l'étude et la semaine 16, la réduction moyenne globale de la PIO était de 7,2 ; 7,4 ; 8,1 et de 9,5 mmHg et avec les doses de 6µg, 10µg, 15µg et 20µg respectivement, contre 8,4 mmHg pour l'œil traité avec le bimatoprost topique.

De plus, après une administration unique, cette baisse a pu être constatée jusqu'à 6 mois, malgré le fait de la dégradation du bimatoprost SR en 4 mois selon des données précliniques.

Dans cet essai, la phase II a montré un effet de réduction de PIO significatif et les dosages de 10 et 15µg ont été conservés pour les études de phase III.

*Phase III : études ARTEMIS<sup>[131]</sup>*

On peut dire que l'implant de bimatoprost réduit la PIO via un effet de libération prolongée chez les patients GPAO ou HTO selon les informations recueillies des 2 essais cliniques de phase III ARTEMIS-1 (NCT02247804) et ARTEMIS-2 (NCT02250651).

Pour chacun de ces derniers, les patients (respectivement n= 594 et n= 528) ont été répartis aléatoirement en différents groupes pour recevoir soit l'implant de bimatoprost de 10 ou de 15µg par trois fois à J1, à semaine 16 et semaine 32, soit du timolol 0,5% topique deux fois par jour. Après une période de *wash-out* pour éliminer d'autres médicaments hypnotisantes, les essais cliniques d'un an de traitement et 8 mois de suivi ont débuté.

Selon l'analyse groupée des 2 essais, les deux doses de l'implant BimSR ont passé l'épreuve de non-infériorité par rapport au timolol pour abaisser la PIO à semaine 12, ce qui était un critère d'évaluation principal. Dans l'ensemble des essais, les réductions moyennes de la PIO par rapport au niveau de base de 24,5 mmHg chez les receveurs d'implants bimatoprost étaient de 7-8 mmHg aux semaines 2 et 6 et de 6-7 mmHg à la semaine 12.

D'après les données actuellement disponibles des essais sur une période plus longue (c'est-à-dire celles après que le dernier patient inscrit ait terminé la semaine 52 et la semaine 12 pour respectivement ARTEMIS-1 et -2), il semble que l'implant de bima-

toprost a un effet durable, comme en témoigne la probabilité de 82% et 86% que les bénéficiaires de l'implant de bimatoprost 10 et 15µg (regroupés dans les essais) n'aient pas ajouté de médicament abaissant la PIO dans les 360 jours suivants le 3e implant de bimatoprost.

De plus, les données provisoires, sur un an, issues des essais indiquent également que les yeux ayant reçu trois implants de bimatoprost ont subi une perte de champ visuel moindre que les yeux traités par timolol par voie topique.

Donc en termes d'efficacité, lors d'études de phase III, l'implant BimSR DURYSTA™ a montré une non-infériorité à un traitement de référence comme le timolol, des preuves de réductions significatives de PIO, de durabilité de ses effets dans le temps. Ces éléments ont motivé la décision de la FDA, mais aussi grâce à des bons résultats pour la tolérance, comme on le verra ensuite.

#### Tolérance et effets indésirables

En effet, un autre critère que cette institution prend en compte reste la tolérance, la sûreté et les effets indésirables d'un produit.

#### *Phase I/II :*

Au début, les patients ont rapporté davantage d'EI tels que des douleurs oculaires, une sensation de corps étrangers et de l'hyperhémie conjonctivale. Cependant, ces EI se sont généralement produits dans les deux jours suivant la procédure d'injection et ont été transitoires. Au-delà de ces deux jours et donc du début de l'étude, l'hyperhémie conjonctivale était plus fréquente avec le bimatoprost topique qu'avec le bimatoprost SR (17,3% contre 6,7% des yeux); les autres EI signalés restant similaires dans les deux cas et pas de différences de sécurité. De plus, à J8, 79,7% (59/74) des patients ont déclaré avoir trouvé la procédure moins lourde qu'anticipé; et à la semaine 8, 77,8% (56/72) se disaient prêts à subir une autre procédure d'implantation, et 83,3% (60/72) des patients susceptibles de recommander l'implant.

#### *Phase III :*

Lors d'essais cliniques précédents sur des patients atteints de GAO ou HTO, l'implant intracaméculaire de bimatoprost avait une sécurité et une tolérabilité acceptables. Ces résultats ont été confirmés par les études de phase III, ARTEMIS-1 et -2.

Par exemple, pour ARTEMIS-1, les réactions oculaires les plus fréquentes (>5% des patients) chez les porteurs d'implants de bimatoprost étaient l'hyperhémie conjonctivale, une sensation de corps étrangers, une douleur oculaire, une photophobie, des cas d'hémorragies conjonctivales, de kératite ponctuée, d'oedème cornéen et d'iritis. Mais tous ces EI étaient qualifiés de faible gravité et transitoires, puisqu'ils se sont majoritairement produits pendant les 2 premiers jours<sup>[132]</sup>.

	Implant BimSR 10µg (N=197)		Implant BimSR 15µg (N=193)		Timolol 0,5% (N=198)	
	<J2	>J2	<J2	>J2	<J2	>J2
Hyperhémie conj.	27.4	9.1	31.6	17.1	17.8	7.6
Irritation oculaire	7.5	1.5	11.9	2.1	10.2	0.5
Sensation de corps étrangers	9.6	2.5	11.4	6.2	5.6	0
Douleur oculaire	10.7	2.0	8.8	3.6	4.1	0.5
Photophobie	8.1	3.0	9.8	3.1	1.5	0.5
Hémorragie conj.	6.1	1.0	5.7	2.1	5.1	1.0
Kératite ponctuée	5.1	0.5	7.3	1.6	5.1	3.0
Oedème cornéen	0.5	3.0	0.5	6.7	0	1.0
Irritis	3.5	2.0	7.7	4.7	0	0.5

Table 12 – Tableau récapitulatif des pourcentages (%) d’EI les plus fréquents dans les cohortes lors de l’étude clinique ARTEMIS-1 lors des 2 premiers jours et après J2<sup>[131]</sup>

Des résultats similaires ont été rapportés pour la seconde étude ARTEMIS. Ainsi, la tolérance et la sécurité de DURYSTA™ ont été jugées acceptables lors de ces essais cliniques, d’autres ont été mis en route pour compléter les informations recueillies. De plus, l’évaluation des risques et des bénéfices est en faveur de l’implant 10µg par rapport à celui de 15µg, c’est à ce dosage-là que l’AMM a été délivrée.

### Recommandations<sup>[133]</sup>

#### *Administration :*

DURYSTA™ est administré par un spécialiste en ophtalmologie selon les règles de l’art. La procédure d’injection intracaméculaire doit être effectuée sous un grossissement qui permet une visualisation claire des structures de la chambre antérieure et doit être réalisée dans les conditions aseptiques standard des procédures intracaméculaires, avec la tête du patient en position stabilisée. L’œil ne doit pas être dilaté avant l’intervention. Le patient doit également rester debout ou droit au moins une heure après l’intervention pour que l’implant puisse se fixer correctement.

#### *Conservation :*

Pendant son stockage, DURYSTA™ doit être conservé réfrigéré entre 2°C et 8°C (36°F et 46°F).

### *Contre-indications et groupes à risques :*

Tout d'abord, même s'il ne s'agit pas d'une contre-indication formelle, l'implant bimatoprost de 1mm de long doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des angles irido-cornéens étroits ou une obstruction anatomique qui peut empêcher l'installation dans l'angle inférieur.

Ensuite, outre l'hypersensibilité au bimatoprost ou à d'autres composants de l'implant DURYSTA™, celui-ci est contre-indiqué dans plusieurs cas de figure :

- lors d'infections oculaires ou péri-oculaires, avérées ou suspectées
- chez les patients avec une dystrophie des cellules endothéliales de la cornée (comme la dystrophie de Fuchs) ou chez ceux ayant subi une transplantation cornéenne ou de cellules endothéliales
- en raison du risque de migration de l'implant dans le segment postérieur, l'implant bimatoprost est contre-indiqué chez les patients dont la capsule postérieure du cristallin est absente ou rompue

Enfin, concernant les femmes enceintes, comme pour le bimatoprost en voie topique, son utilisation n'est pas recommandée et ce traitement peut être mis en place pendant la grossesse uniquement si l'état de santé de la femme concernée l'exige.

Pour l'allaitement, il n'y a pas de données cliniques permettant d'assurer l'absence de métabolites dans le lait maternel, aussi une vigilance accrue est requise en cas d'utilisation chez une femme allaitante.

Aucune étude n'a été menée chez la population pédiatrique, aussi l'implant au BimSR n'a pas l'autorisation d'être utilisé chez des enfants.

### Place thérapeutique :

L'indication de l'AMM américaine pour DURYSTA™ est le GPAO ou HTO. En ce qui concerne sa place dans la stratégie de traitement, cela reste à l'appréciation des spécialistes en concertation avec le patient.

Il peut être utilisé dans différents cas de figure : le plus souvent en cas d'échec thérapeutique, c'est-à-dire insensibles ou peu réactifs aux traitements usuels, pour des patients peu compliants aux traitements usuels, ou n'ayant pas ou peu accès à des soins ophtalmologiques, tout comme chez des patients ne souhaitant pas subir de chirurgies invasives (trabéculoplastie par exemple).

Cela permettrait d'augmenter le taux de prise en charge du glaucome, d'aider et de traiter des patients qui en ont besoin.

Aujourd'hui, le BimSR DURYSTA™ est le seul implant intracaméculaire commercialisé pour l'indication qui nous intéresse, mais un autre semble en route pour le rejoindre.

## Exemple : iDose<sup>®</sup> Travoprost Regulatory (TR)



Figure 32 – Présentation du iDose<sup>[134]</sup>

Contrairement aux autres implants mentionnés précédemment, iDose<sup>®</sup> est le seul implant intra-camérulaire non-dégradable. Développé par Glaukos, en parallèle de son dispositif iStent<sup>®</sup> dont nous parlerons par la suite, cet implant est conçu pour assurer la libération prolongée du travoprost dans le segment antérieur de l'œil pendant des périodes pouvant aller jusqu'à 6 mois à 1 an.

Actuellement à l'étude dans des essais cliniques de phase III (comme NCT03519386) dont les résultats de ces études cliniques sont attendus pour 2022, iDose<sup>®</sup> semble un implant intracamérulaire tout aussi prometteur que le DURYSTA<sup>™</sup>. En effet, ce dispositif en titane de taille comparable à ceux de chirurgies micro-invasives du glaucome (*minimally glaucoma surgery* (MIGS)) a démontré des bons résultats en termes d'efficacité et de sécurité au cours des études précédentes de phase II<sup>[135][136]</sup>.

Si les résultats de phase III s'avéraient concluants, une approbation de la part de la FDA est espérée par Glaukos pour l'année 2023. Ainsi, ce dispositif pourrait arriver dans un futur proche sur le marché américain, et peut-être sur d'autres ensuite, comme en Europe et en France.

Dans les années à venir, il est probable qu'emboîteront le pas au DURYSTA<sup>™</sup> plusieurs plateformes de libération prolongée de médicaments antiglaucomateux, des dispositifs capables de délivrer les traitements pendant des durées de 3 à 6 mois, voire davantage. Bien qu'aujourd'hui, les implants, comme les exemples donnés, soient les plus développés en termes de commercialisation et d'essais cliniques, ces plateformes pourront tout aussi bien être des bouchons ponctuels lacrymaux ou des anneaux d'éluion médicamenteuse.

Cependant, même s'ils peuvent améliorer le contrôle de PIO, ils n'effaceront pas du paysage thérapeutique les collyres pour de nombreux patients. En effet, d'une part, certains dispositifs peuvent ne pas convenir au traitement des maladies à leur début. Et d'autre part, à cause du fait que de très nombreux patients ont besoin de plus d'un seul médicament pour réguler correctement la PIO, avec des bi- ou trithérapies. Évidemment, la combinaison de plusieurs médicaments dans un seul dispositif peut être une solution, mais leur mise au point pourrait mettre du temps à se faire et être difficile en raison des propriétés pharmacocinétiques différentes de chacun des traitements ; ce qui peut affecter leur disponibilité.

En conclusion, les nouveaux dispositifs d'administration et de délivrance des médicaments pour traiter le glaucome ont un avenir certain, comme l'a montré l'arrivée du BimSR DURYSTA™. Leur utilisation sera surveillée, encadrée par l'ophtalmologiste, et se fera selon le patient, selon le parcours de soin et si besoin, en association avec des traitements usuels type collyres, qui ne vont donc pas disparaître de sitôt.

D'autres dispositifs sont également en projets mais davantage orientés vers des progrès au niveau de la chirurgie.

## **2.2.2 Des dispositifs médicaux et améliorations chirurgicales**

En effet, en plus des plateformes de délivrance de médicaments, ont été développés des dispositifs de drainage de l'HA implantés au cours de MIGS et aussi des ceux de suivi de la PIO. Nous parlerons brièvement de ces types de dispositifs, étant donné qu'ils font partie de la prise en charge de la pathologie qui nous concerne et du parcours de soin possible pour les patients.

### **2.2.2.1 Chirurgies micro-invasives du glaucome et dispositifs de drainage**

Premièrement, il existe deux types de procédures chirurgicales pour abaisser la PIO<sup>[104]</sup> :

- la trabéculoplastie : traiter le trabéculum au LASER pour diminuer la résistance de l'HA et davantage drainer par les canaux collecteurs ou à l'extérieur de l'œil
- trabéculectomie : dans le but de réduire la résistance à l'écoulement, une partie du trabéculum est retirée

Ces approches diminuent généralement la PIO pour une période pouvant aller jusqu'à 5 ans, mais des interventions médicales ou chirurgicales supplémentaires sont souvent nécessaires après cette période en raison de la cicatrisation ou de complications secondaires.

Aujourd'hui, des améliorations et la miniaturisation dans la chirurgie permettent d'utiliser des canaux artificiels qui élargissent les voies de drainage ou les dérivations qui

contournent le trabéculum et drainent l'HA directement vers le canal de Schlemm ou vers l'espace suprachoroïdien, c'est l'objectif des chirurgies MIGS.

Ainsi, au cours de la dernière décennie, celles-ci ont connu un certain essor en raison de la destruction minimale des tissus, de la courte durée de l'opération et de la récupération post-opératoire rapide.

Nous présentons ici un aperçu rapide des dispositifs de drainage du glaucome utilisés ou en projet pour ces procédures<sup>[137]</sup>.

Ces dispositifs, faits de différents matériaux et selon plusieurs voies d'abord, peuvent être classés selon la voie d'augmentation de l'excrétion de l'HA via soit le filtre trabéculaire, soit l'espace suprachoroïdien ou soit l'espace sous-conjonctival.

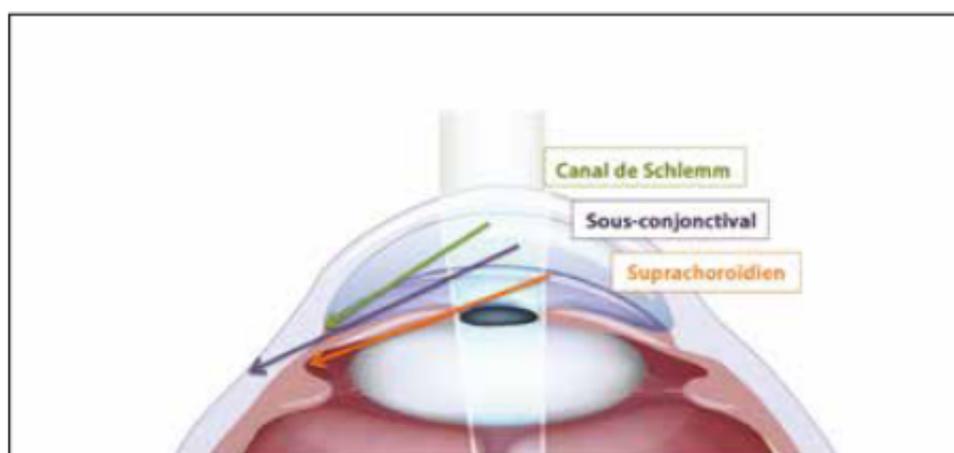


Figure 33 – Les trois possibilités d'augmentation d'excrétion d'HA<sup>[137]</sup>

Mais aussi selon d'autres critères d'ordre chirurgical en fonction de la voie employée :

- la voie d'abord interne, via la chambre antérieure, dite *ab interno*
- la voie d'abord externe, via la sclère, dite *ab externo*

[Voir Annexe 40 : Organigramme récapitulatif des nouveaux dispositifs de drainage utilisés en chirurgie]

#### **2.2.2.1.1 Augmentation de l'excrétion d'HA par la voie trabéculaire**

Chez l'Homme, 75% de la résistance à l'écoulement de l'HA se fait par le trabéculum, principalement par la partie juxtacanaliculaire et le dépôt de glycosaminoglycanes dans sa MEC<sup>[8]</sup>.

Ainsi, le contournement du trabéculum drainant le liquide vers le canal de Schlemm a été largement utilisé comme une approche visant à réduire une PIO élevée.

Des dispositifs utilisant cette approche existent. Ils ont pour objectif d'améliorer l'écoulement de l'HA pour diminuer la PIO en créant une ouverture dans le réseau trabéculaire,

permettant par la même occasion à l'HA de passer dans le canal de Schlemm et de sortir de l'œil.

Parmi ceux actuellement disponibles, tous sont dits *ab interno*, c'est-à-dire entièrement à l'intérieur de l'œil sans communication avec l'extérieur ; il s'agit des microstents iStent<sup>®</sup>, du iStent Inject<sup>®</sup> (et bientôt iStent Inject W<sup>®</sup>) et du Hydrus<sup>®</sup> microstent.

#### Les microstents type iStent :

- L'iStent<sup>®</sup> est un implant en forme de L en titane, d'une seule pièce et recouvert d'héparine, développé par Glaukos comme option de traitement pour les patients atteints de glaucome à angle ouvert léger ou modéré, également candidats à la chirurgie de la cataracte<sup>[138]</sup>. Ce microstent est marqué CE depuis 2004 et a été approuvé par la FDA en 2012.
- L'iStent Inject<sup>®</sup> est la deuxième génération de stent de pontage trabéculaire<sup>[139]</sup> qui a reçu l'approbation de la FDA en juin 2018. Celui-ci est le plus petit dispositif à être implanté -ici, injecté- dans le corps humain et, comme la première génération iStent, il est composé de titane non ferromagnétique revêtu d'héparine.
- La 3e génération, iStent Inject W<sup>®</sup> est disponible depuis une année et présente une efficacité similaire à ses prédécesseurs<sup>[140]</sup>.

#### Hydrus microstent

Le microstent Hydrus<sup>®</sup> développé par Ivantis Inc, et approuvé par la FDA en 2018 est un système intra-canaliculaire composé de nitinol (un alliage de nickel et de titane) qui est implanté chirurgicalement dans le canal de Schlemm lors de l'opération de la cataracte<sup>[141]</sup>. Ce dispositif est fabriqué pour suivre la courbe du canal et en élargir l'ouverture en angle droit tout en évitant son effondrement.

L'efficacité de ce dispositif a été étudiée chez des patients subissant une opération de la cataracte et les résultats montrent que la réduction de la PIO diurne était plus élevée dans le groupe ayant subi une implantation que dans le groupe ayant subi une opération de la cataracte seule, et ce 24 mois après chirurgie.

L'implantation du dispositif a également permis de réduire le recours à des médicaments hypotenseurs.

#### **2.2.2.1.2 Création d'un passage vers l'espace sous-conjonctival**

##### XEN<sup>®</sup>45 Gel Stent<sup>[142]</sup>

Le XEN<sup>®</sup>45 Gel Stent, développé par Allergan, est un implant souple et flexible ; ce dispositif est fabriqué en collagène gélatine réticulée avec du glutaraldéhyde. Injecté *ab interno* par la chambre antérieure dans l'espace sous-conjonctival, l'appareil se gonfle lors de l'hydratation. Cela crée ainsi le canal permanent à travers la sclère permettant un écoulement de l'HA de la chambre antérieure vers l'espace sous-conjonctival, et donc de contourner la résistance trabéculaire.

Disponible en trois modèles en fonction du diamètre de la lumière interne (45µm, 63 µm et 140 µm), le XEN<sup>®</sup>45 est approuvé en Europe, en Turquie, au Canada et en Suisse pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de GPAO où les traitements médicaux précédents ont échoué. Ce dispositif a été approuvé par la FDA aux USA en 2016.

De plus, en Europe, l'appareil peut être utilisé conjointement avec la chirurgie de la cataracte ou de manière autonome.

Les données obtenues à partir d'essais cliniques montrent une baisse de la PIO par rapport à celle préopératoire plus importante dans le cas de la procédure seule que lorsqu'elle est combinée à une chirurgie de la cataracte<sup>[143]</sup>.

Les principaux EI sont les suivants : hémorragies intra-opératoires au niveau SC ou dans la chambre antérieure, des saignements postopératoires dans la chambre antérieure de l'œil (hyphéma), et des cas d'épanchements choroïdiens. Le système de traitement du glaucome XEN<sup>®</sup> a fait ses preuves en termes d'efficacité et de sécurité, bien qu'un suivi régulier reste nécessaire.

#### MicroShunt PRESERFLO<sup>®</sup>

Aussi connu sous le nom Innfocus MicroShunt<sup>®</sup> ou MIDI Arrow, le drain MicroShunt PRESERFLO<sup>®</sup> est commercialisé en France depuis 2020<sup>[144]</sup>. Développé par Santen, ce dispositif (fabriqué en polystyrène-bloc-isobutylène-bloc-styrène, appelé aussi SIBS,) est un biomatériau élastomère thermoplastique synthétique qui ne provoque pas d'inflammation.

Le drain est un nouveau dispositif prometteur, implanté *ab externo*, qui offre des réductions substantielles de la PIO, rivalisant avec celles observées avec la trabéculéctomie, dans une procédure alternative, moins invasive et plus sûre.

Les EI de la procédure comprennent principalement une hypotonie transitoire et un épanchement choroïdien transitoire et de résolution spontanée.

#### **2.2.2.1.3 Augmentation de l'évacuation d'HA par la voie uvéosclérale**

Il existe de multiples dispositifs conçus pour drainer l'HA par la voie non conventionnelle, soit de la chambre antérieure vers l'espace suprachoroïdien, où le fluide est réabsorbé par les capillaires scléaux<sup>[145]</sup>. Ces dispositifs sont basés sur l'existence d'une différence de pression hydrostatique entre la chambre antérieure et l'espace suprachoroïdien ; cette différence favorise un écoulement unidirectionnel de l'un à l'autre (c'est-à-dire de la chambre antérieure vers l'espace suprachoroïdien), réduisant ainsi la PIO.

NB : les matériaux utilisés pour la fabrication de ces appareils varient de l'or aux polymères non biodégradables ; des matériaux inertes, non biodégradables et biocompa-

tibles pour assurer le bon fonctionnement du dispositif.

Voyons quels sont les dispositifs faisant donc pontage vers l'espace suprachoroïdien ; ceux-ci peuvent se distinguer selon l'approche chirurgicale employée.

Actuellement, en ce qui concerne l'approche *ab interno*, seul l'iStent Supra<sup>®</sup> est utilisé en France ; le CyPass<sup>®</sup> a été retiré du marché en 2019 à la suite d'une étude montrant une incidence élevée de perte de cellules endothéliales<sup>[146]</sup>. Et actuellement, le drain Miniject<sup>™</sup> est quant à lui à l'étude.

Les autres dispositifs, *ab externo*, sont soit commercialisés dans d'autres pays (comme SOLX Gold Shunt<sup>®</sup>) , soit en développement (comme Aquashunt<sup>®</sup> et Starflo<sup>®</sup>).

Nous ne parlerons pas du CyPass<sup>®</sup> du fait de son retrait et du Aquashunt<sup>®</sup> à cause de l'absence d'études récentes.

### **Par voie *ab interno***

#### — iStent Supra<sup>®</sup>

L'iStent Supra<sup>®</sup>, de la firme Glaukos, est un autre microstent suprachoroïdien, similaire à celui du CyPass<sup>®</sup>. Ce dispositif de 4mm de long est fabriqué en polyéthersulfone et en titane, avec une lumière héparinée de 165µm.

Les premiers rapports faisaient état de l'utilisation de travoprost en postopératoire et indiquaient une réduction de la PIO de 30 à 50% à 12 mois. Aucun événement indésirable majeur n'a été signalé et les EI les plus fréquents étaient l'hypotonie transitoire et les épanchements choroïdiens.

L'iStent Supra<sup>®</sup> a reçu le marquage CE en 2010, et est actuellement évalué dans le cadre d'un essai clinique randomisé en vue d'obtenir l'approbation de la FDA.

#### — Dispositif en projet : The Miniject<sup>™</sup>

Le Miniject<sup>™</sup> est un autre appareil suprachoroïdial (ou suprachoroïdien) faisant l'objet de recherches cliniques<sup>[147]</sup>.

Fabriqué à partir du matériau Star, un silicium biocompatible contenant une microstructure poreuse géométrique qui favorise l'intégration avec les tissus environnants et réduit la fibrose afin de préserver la fluidité, ce dispositif est implanté, et seule une très petite partie du dispositif est exposée à la chambre antérieure pour réduire les lésions des cellules endothéliales de la cornée.

L'essai STAR-I (NCT03996200) a recruté 25 patients atteints d'un GPAO léger à modéré qui ont subi l'implantation du Miniject<sup>™</sup>. Six mois après l'intervention lorsqu'il est implanté dans le cadre d'une procédure autonome, il a permis une baisse de 39% de la PIO et au bout d'un an, le dispositif a montré une réduction moyenne de la PIO de 32,6%. De plus, il est important de noter qu'aucun EI oculaire grave n'a été signalé.

L'essai STAR-II de 29 patients recrutés est toujours en cours mais les premiers résultats semblent prometteurs<sup>[148]</sup>.

### **Par voie *ab externo***

- SOLX Gold Shunt<sup>®</sup> : Le shunt SOLX Gold Shunt<sup>®</sup> est un implant en or biocompatible permettant de faire baisser la PIO sans la création d'une bulle de filtration, qui est souvent la source de complications postopératoires.

La création d'un volet scléral durant la procédure est nécessaire pour exposer l'espace supra-ciliaire dans lequel est inséré l'implant dont l'extrémité antérieure pénètre dans la chambre antérieure.

Actuellement, il est utilisé au Canada et dans quelques pays européens, mais pas aux USA ou en France. Les résultats pressionnels semblent corrects, mais les complications postopératoires restent toutefois importantes<sup>[145]</sup>.

- Dispositif en développement : The Starflo<sup>®</sup>

L'implant de glaucome STARflo<sup>®</sup><sup>[147]</sup> est constitué d'une membrane microporeuse d'élastomère de silicium et implanté dans l'espace suprachoroïdien. Bien qu'ayant le marquage CE, il n'est pas approuvé aux USA, des données cliniques sont encore nécessaires. En effet, une étude de 2013 montre une réduction de la PIO de 37,0 mmHg à 14,3 mmHg, 12 mois après l'implantation<sup>[149]</sup>.

Mais à l'inverse, une autre datant de 2019 n'a pas pu conclure à une efficacité du dispositif<sup>[150]</sup>.

D'ailleurs, deux études sont actuellement en cours, dont on attend les résultats.

L'avènement de la chirurgie micro-invasive du glaucome a permis de mieux traiter des patients atteints de glaucome léger à modéré, faisant des procédures MIGS une option de traitement particulièrement utile chez les patients qui présentent une mauvaise tolérance aux médicaments, une mauvaise observance et qui ont besoin d'une PIO plus basse par rapport à ce que les collyres ou la trabéculoplastie au laser peuvent fournir.

De plus, on peut voir qu'à l'image des arsenaux aussi bien médicamenteux que des dispositifs de libération, celui chirurgical s'est accru et continuera probablement de le faire dans le futur. Tout cela permettant ainsi un plus grand choix de traitement, d'où une prise en charge plus ciblée et spécifique du patient et de ses besoins.

#### **2.2.2.2 Des outils de contrôle et de mesure**

Aussi, bien qu'à proprement parler ne faisant pas partie des thérapeutiques, il convient de mentionner les dispositifs destinés au suivi, ce qui passe par des contrôles et de mesures de la PIO.

Il existe plusieurs méthodes pour la mesurer, comme celle reposant sur la loi d'Imbert-Fick avec le tonomètre de Goldmann considéré comme « l'étalon-or »<sup>[10]</sup>.

Mais aujourd'hui, quelques nouveautés ont vu le jour ou sont à l'étude ; dont voici quelques exemples :

- par des méthodes reposant sur des techniques invasives, avec l'implant Eyemate-IO<sup>®</sup>, qui bien que montrant des résultats prometteurs avec une bonne tolérance et des mesures similaires au tonomètre de référence, est toujours en cours de développement<sup>[151]</sup>.
- via des mesures de la variation de la courbure cornéenne, avec les capteurs de lentilles de contact Triggerfish<sup>®</sup> CLS, qui présentent des résultats intéressants et une bonne tolérance, mais son utilisation, comme pour beaucoup d'innovations récentes, est limitée par son coût élevé<sup>[152]</sup>
- ou par indentation et tonomètre à rebond : iCare Home<sup>®</sup>, qui est un modèle d'utilisation par le patient lui-même, en automesures. En effet, iCare<sup>®</sup> existe depuis 2003 pour les professionnels mais depuis 2014 pour les particuliers en Europe (2017 aux USA). Ce dispositif peut améliorer l'observance du patient en le rendant acteur de sa santé mais est critiqué pour le fait de fournir des valeurs légèrement sous-estimées par rapport au tonomètre de Goldman<sup>[153]</sup>.

## 2.3 Modalités nouvelles et quête de stratégies originales

Nous avons donc vu que le champ de découvertes de médicaments innovants, de modes de délivrance des traitements ainsi que le domaine des dispositifs de chirurgie étaient foisonnant de projets et de développements. Mais les possibilités alternatives restent ouvertes.

### 2.3.1 Au-delà des composés de faible poids moléculaire, d'autres idées

En effet, alors que les thérapies agissant sur la PIO, mais aussi les systèmes de libération contrôlée et prolongée, se développent de façon rapide et peuvent améliorer l'adhérence du patient au traitement, il restera toujours des limites et des besoins médicaux non satisfaits.

La recherche s'est donc intéressée à ce problème et s'est penchée sur l'idée de dépasser les traitements traditionnels de petites molécules appliquées ou libérées localement. Ainsi, avec de nouveaux mécanismes d'action et de nouvelles modalités de traitement médicamenteux susceptibles d'agir sur des cibles impliquées dans la régulation du flux d'écoulement d'HA, le but est d'obtenir des résultats potentiellement plus grands<sup>[154]</sup> que les médicaments actuels.

Parmi ces moyens inédits, on peut retrouver des composés oligonucléotidiques, comme les petits ARN interférents (ou *small interfering RNA* (siRNA)) et les oligonucléotides

antisens (ou *antisense oligonucleotides* (ASO)) ciblant respectivement les récepteurs adrénergiques  $\beta 2$  (ADRB2) et TGF- $\beta 2$  ; ceux-ci sont à ce jour les plus avancés en terme de recherche.

Mais des développements encourageants, bien qu'à leurs débuts, ont été constatés dans les domaines des thérapies géniques, avec l'édition de gènes grâce à la technologie CRISPR-Cas9, et des thérapies biologiques, notamment par l'usage d'anticorps.

### 2.3.1.1 Composés à base oligonucléotides

Les oligonucléotides peuvent être conçus pour cibler des gènes ou des ARN spécifiques dans le but de modifier l'expression génique ou d'exercer une interaction directe en se liant aux molécules.

Les principales classes d'oligonucléotides qui sont actuellement développées en tant qu'outils thérapeutiques pour le GPAO comprennent les siARN et les ASO.

L'avantage de ces composés est qu'ils modulent l'expression des gènes sans modifier le code génétique, et que leur action sur leur gène cible peut être rapidement modifiée.

NB : les aptamères, une "sous-classe" faisant partie des oligonucléotides, sont quant à eux davantage étudiés pour d'autres indications, comme par exemple la DMLA ou le glaucome néovasculaire.

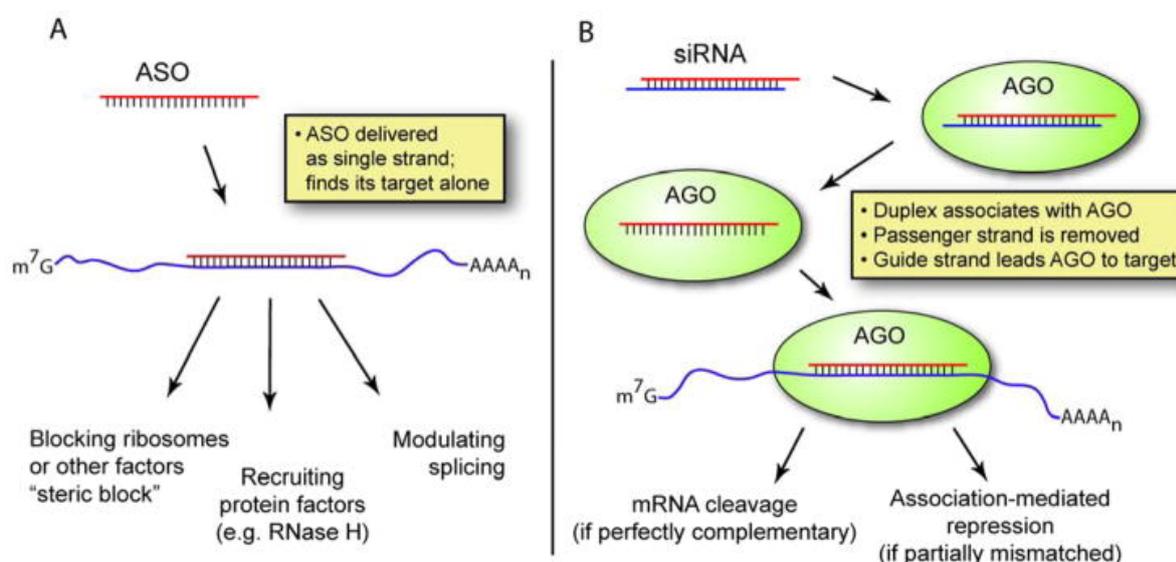


Figure 34 – Comparaison des mécanismes ASO et siRNA<sup>[155]</sup>

#### 2.3.1.1.1 *Small interfering RNA* (siRNA)

**Description et mécanisme d'action** Les siARN sont des molécules d'ARN double brin d'environ 19 à 25 paires de bases (pb) qui servent d'intermédiaires pour la neutralisation des gènes en bloquant la traduction d'ARNm spécifiques en leur protéine correspondante. Généralement plus grandes que les ASO, ces molécules sont, également en général, plus puissantes et plus stables que ces dernières.

Employée dans certaines maladies génétiques et infectieuses, cette technologie soulève de nombreux espoirs. En effet, elle pourrait être utilisée dans d'autres indications, le glaucome étant un candidat. Mais les thérapies à siRNA pourraient être une piste d'avenir au niveau oculaire, du fait du moindre niveau de ARNase.

En ce qui concerne son mode d'action, une fois que le petit ARN interférent a pénétré dans le "complexe de neutralisation par ARN" ou RISC (*RNA-induced silencing complex*), il déclenche l'interférence ARN (RNAi), un processus cellulaire endogène dans lequel peut être provoqué le silence physiologique des gènes dans les organismes. Cela pourrait être un gène impliqué dans l'expression ou la régulation de l'HA dans le cas du glaucome.

De plus, son action "inhibitrice" dure un certain temps, ce qui signifie qu'une seule molécule serait capable de médier la dégradation de plusieurs ARNm, amplifiant ainsi l'effet du composé. Cette action prolongée est particulièrement intéressante dans le cas du glaucome car elle pourrait éviter les augmentations soudaines de la PIO dues à des doses sautées ou oubliées.

Selon le tissu cible et le niveau d'expression du gène cible, ces composés peuvent être administrés dans des gouttes oculaires en évitant les méthodes d'administration invasives, et si des régions plus profondes doivent être accessibles, l'administration intra-vitréenne peut être nécessaire.

Mais actuellement, seul un siRNA est en développement avec l'indication du GPAO : le bamosiran (SYL040012), dont nous allons parler par la suite.

L'autre siRNA étudié dans les maladies ophtalmologiques, le cosdosiran (QPI-1007) l'est pour le traitement du GAF (ou CAF) aujourd'hui et pour d'autres pathologies oculaires ; aussi nous n'en discuterons pas davantage.

**Exemple du Bamosiran (SYL040012)** Le bamosiran, aussi connu sous le code SYL040012, est un siRNA non modifié de 21pb ayant pour cible ADRB2, c'est-à-dire le récepteur prédominant dans le corps iris-ciliaire<sup>[154][156]</sup>.

Il aurait une action inactivatrice ou de silençage génique spécifique pour ce récepteur. Ainsi, il influence à la baisse la production d'humeur aqueuse pour provoquer par conséquent une réduction de PIO, de façon similaire au timolol.

Contrairement aux bêta-bloquants traditionnels actuels (qui peuvent être absorbés dans la circulation systémique), le bamosiran n'agit que localement dans l'œil - car il est rapidement dégradé lorsqu'il atteint la circulation systémique, ce qui réduit les EI systémiques. Ainsi, ce siRNA est relativement sûr pour les patients atteints de glaucome présentant un risque de maladie cardiaque ou d'autres affections pour lesquelles les bêta-bloquants sont contre-indiqués.

En termes d'efficacité et de tolérance, les résultats provisoires d'un essai de phase IIb ont montré la non-infériorité du bamosiran dosé à 1,125% par rapport au timolol administré deux fois par jour, chez les patients dont la PIO de départ était supérieure à 25 mmHg. L'essai a également montré une excellente tolérance avec moins d'EI chez les patients du groupe bamosiran face au groupe timolol<sup>[157]</sup>. D'autres essais supplémentaires sont toutefois indispensables.

### 2.3.1.1.2 Oligonucléotides antisens (ASO)

**Description et mécanisme d'action** Bien que semblable aux siRNA, les ASO sont des oligonucléotides d'ARN ou d'ADN simple brin, d'environ 15-25pb jusqu'à 50pb, qui servent de médiateur pour la modification de l'expression ou l'inhibition de l'ARNm, voire sa dégradation par ARNase.

Ces composés ont été largement utilisés pour étudier la fonction cellulaire et récemment appliqués à la thérapeutique. En effet, par exemple, deux ASO parmi d'autres ont été approuvés par la FDA; l'un (fomivirsén, VITRAVENE®) pour le traitement de rétinopathie à cytomégalovirus chez les patients sidéens et l'autre (mipomersén, KYNAMRO®) dans le cas du traitement de l'hypercholestérolémie familiale.

Actuellement, deux ASO sont en cours de développement pour le traitement de différents types de glaucome : Aganirsén (GS-101) et ISTH0036.

Le premier, aganirsén, est un ASO de 25 pb ciblant le substrat 1 du récepteur de l'insuline (IRS-1) administré en collyres; ce composé est en cours de développement pour le traitement de la néovascularisation cornéenne et a également été testé dans le glaucome néovasculaire.

Aussi, nous ne parlerons que du second, l'ISTH0036, développé dans l'indication du glaucome primitif à angle ouvert.

**Exemple du ISTH0036** ISTH0036, un oligonucléotide antisens ciblant sélectivement le TGF- $\beta$ 2, est administré sous forme d'injection intravitréenne.

En effet, TGF- $\beta$ 2 est un antiprolifératif et facteur anti-inflammatoire qui est augmenté au niveau de l'HA des patients atteints de GPAO; cette augmentation est en corrélation avec le dépôt de la MEC fibrillaire dans le trabéculum. Ces dépôts entravent l'écoulement de l'HA et entraînent donc une augmentation de la PIO. Ainsi, l'idée est d'empêcher l'expression de TGF- $\beta$ 2 pour agir sur la PIO.

Une étude clinique de phase I (NCT02406833) a été complétée et les résultats sont tombés en 2017. Cette évaluation clinique de cette molécule a été faite en conjonction avec une chirurgie de filtration du glaucome (trabéculectomie), on ne peut donc conclure avec certitude que les effets de réduction de la PIO observés étaient dus à la chirurgie ou au traitement ASO.

Toutefois, il est possible que ce dernier ciblant le TGF- $\beta$ 2 soit efficace indépendamment de l'intervention chirurgicale.

En effet, bien que la méthode d'abaissement de la PIO par l'ISTH0036 dans cette étude puisse être critiquée, un abaissement potentiel de la PIO en fonction de la dose a été noté après une seule injection intravitréenne. Des doses de 67,5 $\mu$ g ou 225 $\mu$ g au moment de la trabéculéctomie ont entraîné des valeurs de PIO constamment <10 mmHg sur 3 mois chez les 6 patients évalués. En revanche, des doses plus faibles de 6,75 et 22,5 $\mu$ g ont été moins efficaces en termes de réduction de la PIO au moment de la trabéculéctomie à 3 mois<sup>[158][159]</sup>.

Cet ASO est toutefois encore à l'étude, il reste hypothétique et doit encore faire ses preuves dans d'autres essais cliniques avant d'espérer obtenir l'AMM.

### **2.3.1.2 Thérapies géniques et biologiques**

Concernant les thérapies géniques et biologiques, nous n'en présenterons que deux : CRISPR-Cas9 et sa possible utilisation en thérapie, pour la première, et le projet de faire usage d'anticorps monoclonaux en tant que traitement biologique potentiel, pour la seconde.

#### **2.3.1.2.1 Édition du génome avec CRISPR-Cas9**

**Principe** Rechercher, couper et modifier les gènes, pour simplifier, telle est la promesse que la technologie CRISPR-Cas9 fait aujourd'hui<sup>[160]</sup>.

Il s'agit d'un complexe formé de deux éléments : d'un côté, un brin d'ARN, de séquence homologue à celle de l'ADN que l'on veut exciser, et de l'autre, un enzyme endonucléase, le Cas9. Dans la cellule, le brin d'ARN va reconnaître la séquence homologue sur l'ADN et s'y placer. L'enzyme Cas9 se charge alors de couper la chaîne ADN complémentaire à ce brin ARN. L'espace laissé par le passage du CRISPR-Cas9 pourra alors être comblé par n'importe quel nouveau fragment d'ADN.

Cette technologie révolutionnaire laisse rêveur et peut-être même anxieux devant l'infinité de possibilités qui s'ouvre grâce à elle. On pourrait même se laisser aller à penser à de la science-fiction.

Pour l'instant, CRISPR-Cas9 n'a pour objectif que la recherche génétique et l'étude du génome sans toutefois exclure de possibles applications à l'avenir notamment pour lutter contre des maladies rares, héréditaires ou avec des gènes cibles spécifiques. L'espoir soulevé est grand pour de nombreuses personnes et familles touchées par ce genre de pathologies, comme par exemple, la mucoviscidose ou la maladie de Huntington.

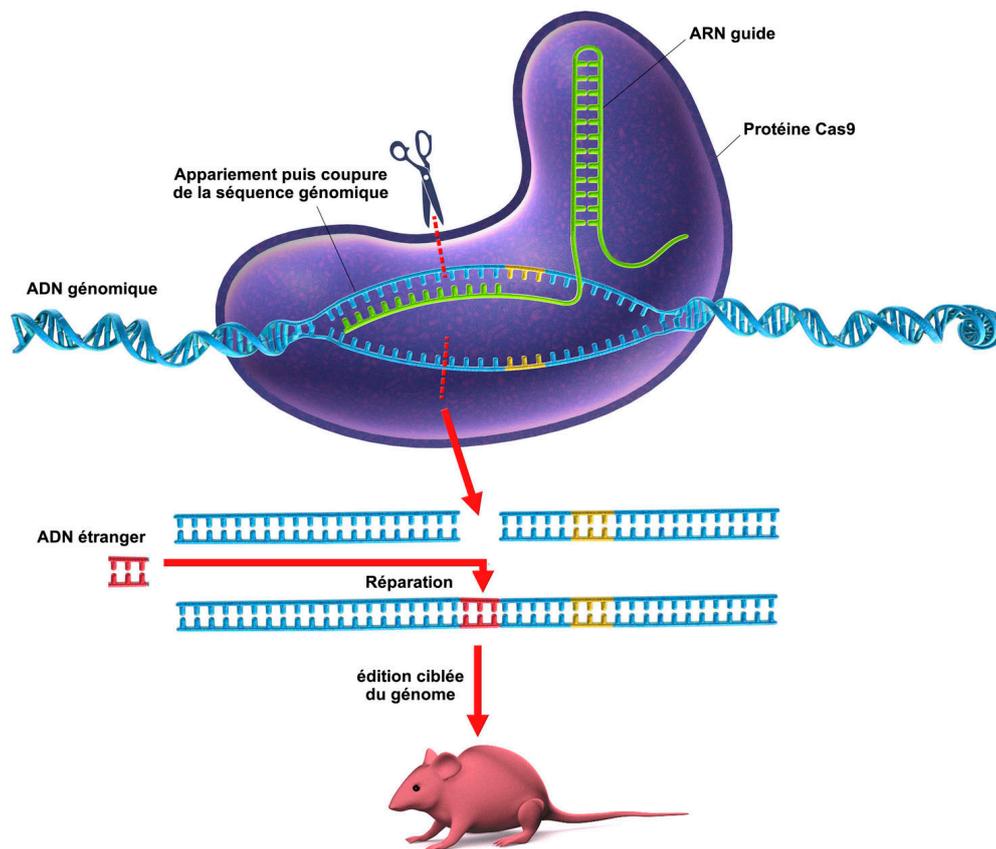


Figure 35 – Schéma expliquant les différentes étapes du processus d'édition génomique à l'aide du complexe CRISPR-Cas9<sup>[160]</sup>

**Utilisation pour le glaucome ?** En ce qui concerne le glaucome, bien que des antécédents familiaux et certains gènes puissent être susceptibles d'avoir un rôle dans son apparition, aucun traitement à ce jour n'a pour cible ceux-ci. Cependant, avec CRISPR-Cas9, les choses pourraient évoluer. En effet, des études précliniques ont été faites. Dans un essai, le gène ciblé était celui Aq1 des aquaporines du corps ciliaire et l'objectif était de réduire la production d'HA ; et les premiers résultats sont intéressants et encourageants<sup>[161]</sup>.

De nombreux autres essais sont bien évidemment nécessaires avant de développer un véritable traitement et que cela demandera beaucoup d'investissements, de temps et de recherches, mais cela n'est plus désormais inconcevable et pourrait être une piste à explorer à l'avenir.

Donc à la différence des siRNA et ASO qui ciblaient davantage l'expression, le but serait de cibler certains gènes directement. Cette idée pour soigner cette pathologie serait un véritable changement dans la prise en charge du glaucome, notamment grâce à l'utilisation de cette technologie en conjonction avec des vecteurs, comme des vecteurs viraux associés à adénovirus (AAV)<sup>[162]</sup>.

NB : les AAV sont employés dans les thérapies géniques depuis quelques temps maintenant, et on retrouve cette technique pour des traitements de maladies rares, avec des produits dont le coût et leur prix importants ont pu soulever des controverses ; comme par exemple, le LUXTURNA<sup>®</sup> (voretigène néparvovec) pour la dystrophie rétinienne héréditaire lié au gène RPE65 ou surtout le ZOLGENSMA<sup>®</sup> (onasemnogene abeparvovec) pour l'amyotrophie spinale 5q liée au gène SMN1 qui est le médicament le plus cher du monde à ce jour<sup>[163]</sup>.

Aujourd'hui, la thérapie génique est encore à son commencement, malgré des avancées importantes, et des traitements avec cette approche pour le glaucome ne sont toutefois pas encore imminents, mais pourraient voir le jour dans les années à venir.

### **2.3.1.2.2 Thérapies biologiques : exemple des anticorps**

A ce jour, l'avancée la plus probable à plus court terme dans ce domaine serait peut-être l'introduction de thérapies biologiques, avec des anticorps par exemple, dans l'arsenal thérapeutique destiné à abaisser la PIO.

Jusqu'à présent, les thérapies à base d'anticorps pour les maladies oculaires ont été reléguées aux thérapies systémiques (comme l'adalimumab (HUMIRA<sup>®</sup>) pour l'uvéïte), ou aux injections intravitréennes pour les maladies rétinienne (par exemple, le ranibizumab (LUCENTIS<sup>®</sup>) et l'aflibercept (EYLEA<sup>®</sup>) pour la DMLA néovasculaire et l'œdème maculaire diabétique)<sup>[3]</sup>, probablement en partie à cause de la perception que ces grosses molécules ne pénétreraient pas à travers la cornée si elles étaient appliquées de manière topique.

Cependant, il a été prouvé que les anticorps à fragment variable à chaîne unique (scFv) ( $\approx 25-30$  kDa), qui ont généralement environ 1/5 de la taille d'un IgG complet (aux alentours de 150 000 Da), peuvent être appliqués cliniquement sous forme de gouttes oculaires et permettent d'obtenir des niveaux efficaces dans l'humeur aqueuse, grâce à une étude de 2013 dans laquelle un anti-TNF $\alpha$  scFv (en l'occurrence, ESBA105) a été utilisé<sup>[164]</sup>.

Ainsi, cette découverte peut ouvrir la porte au développement de produits biologiques comme moyen d'abaisser la PIO avec l'usage d'anticorps dans la pathologie du GPAO. D'ailleurs, deux anticorps ont fait l'objet d'études préclinique et même clinique de phase I pour l'un d'entre eux : ANX-007 et ABTAA. Mais d'autres pourraient également suivre leur pas. De nombreuses recherches sont encore nécessaires dans ce secteur d'étude. Sans rentrer dans les détails, avec deux essais de phase I (et en particulier l'essai connu comme NCT04188016), ANX007 est un fragment de liaison à l'antigène (Fab) d'anticorps monoclonal expérimental formulé pour une administration intravitréenne, dont l'action repose sur l'inhibition du complément C1q.

Dans l'essai de phase 1b, l'ANX007 a été bien toléré et a entraîné un effet pendant au moins quatre semaines après un seul traitement intravitréen<sup>[165]</sup>.

Mais aussi l'anticorps ABTAA (Ang2-binding and Tie2-activating antibody) au cours d'un essai préclinique a pu montrer un effet de diminution de PIO chez des souris.

Nous avons donc appris qu'étaient en chantier des nouveautés dans diverses domaines, encore eux-mêmes à leurs débuts. Bien que l'on ne puisse pas dire aujourd'hui si cela portera ses fruits et aboutira à des traitements nouveaux dans un futur proche, on peut constater que la recherche reste active, ce dont nous avons essayé de montrer tout au long de ce mémoire de thèse d'ailleurs, et que l'on peut espérer des découvertes importantes et novatrices dans les années ou décennies à venir.

De plus, outre ces hypothèses de travail, une nouvelle idée commence à faire son chemin, celle de la neuroprotection.

### 2.3.2 Neuroprotection : introduction à une nouvelle approche

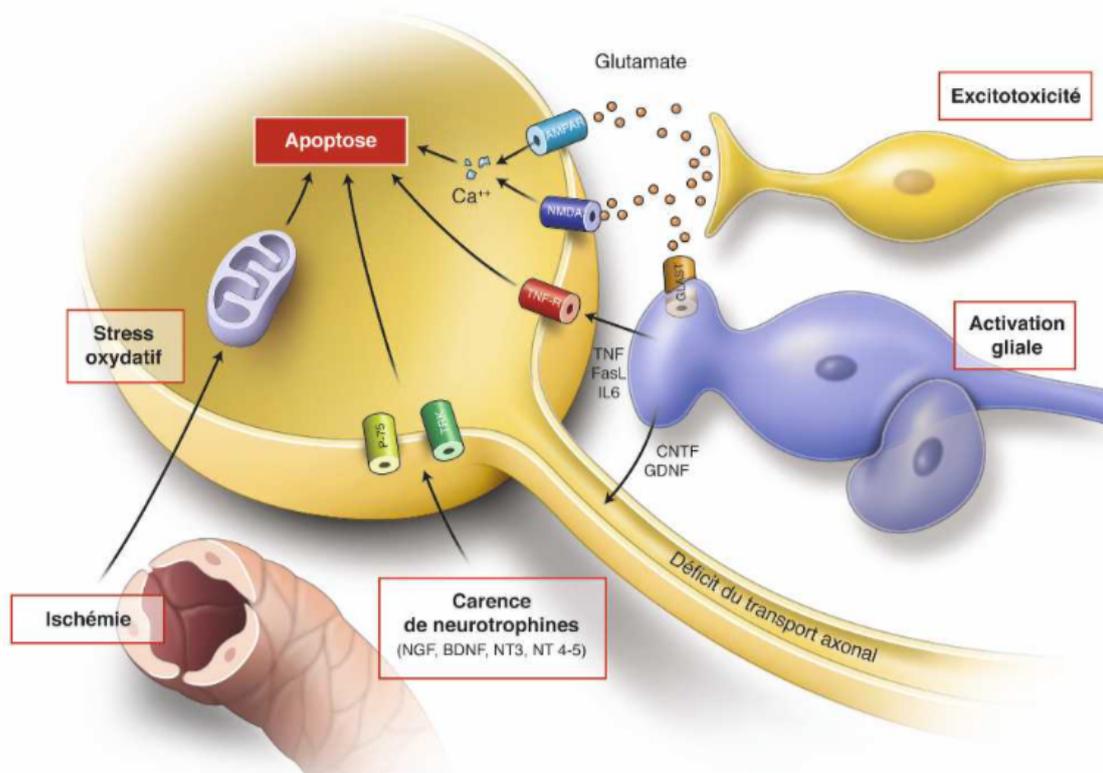


Figure 36 – Facteurs d'agression des CGR<sup>[16]</sup>

Etant donné que le glaucome est une maladie ayant une composante neuronale, du fait de l'atteinte de la rétine, avec la mort progressive de CGR, qui lui est pathognomonique, l'idée de recherche derrière le terme de neuroprotection n'est plus d'agir directement sur le facteur de risque principal qu'est la PIO, comme tout ce que l'on a pu décrire

et présenter précédemment, mais plutôt de tenter de protéger ou même essayer de régénérer les parties ciblées ou atteintes<sup>[156]</sup>.

Plusieurs hypothèses ont été émises et des études et essais précliniques et cliniques ont été menés sur certains candidats.

Mais cela repose sur quatre facteurs majeurs d'agression favorisant la neurodégénérescence rétinienne dans le glaucome identifiés à ce jour<sup>[16]</sup> :

- L'excitotoxicité du glutamate
- L'activation gliale neurodégénératrice
- La carence en neurotrophines
- Le stress oxydatif et l'ischémie

Donc, outre les éléments directs liés à l'apoptose, ces facteurs sont donc les cibles potentielles privilégiées d'une approche neuroprotectrice des cellules rétiniennes<sup>[19]</sup>.

En ce qui concerne le fait de cibler l'excitotoxicité du glutamate, le candidat le plus avancé dans les recherches était la mémantine (EBIXA<sup>®</sup>) principalement proposée dans le traitement de la maladie d'Alzheimer qui agit par blocage des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate). Mais il s'est avéré en phase III que cette piste n'a pas abouti avec des résultats défavorables qui ont conclu à l'absence de ralentissement du glaucome avec ce médicament pris *per os* deux fois par jour<sup>[16]</sup>.

Cet échec a permis d'entreprendre d'autres approches sur d'autres facteurs, et c'est pour cela que sont en cours d'étude des agents avec des propriétés neuroprotectrices, d'autres jouant sur les facteurs neurotrophiques et enfin, des antioxydants.

A l'heure actuelle, aucune étude ne semble en cours pour agir directement sur l'activation de la glie<sup>[166]</sup>.

### 2.3.2.1 Agents neuroprotecteurs

- Tout d'abord, pour agir, pour protéger et maintenir les nerfs et la rétine, certaines molécules connues et déjà utilisées comme hypotensives pourraient également avoir un effet neuroprotecteur, indépendamment de l'effet sur la PIO.

D'ailleurs, il est intéressant de noter qu'un essai de phase III intitulé « Stop Retinal Ganglion Cell Dysfunction Study » (NCT02390284) est actuellement en cours pour comparer l'effet protecteur de nombreux médicaments hypotenseurs couramment utilisés en clinique.

Comme par exemple, la brimonidine, un agoniste alpha2-adrénérique sélectif, qui a montré qu'elle protégeait des lésions du nerf optique, sans liens avec son effet de réduction de la PIO, très probablement en induisant la production des protéines anti-apoptotiques Bcl-2 et Bcl-XL<sup>[167]</sup>.

Ou encore le bêta-bloquant betaxolol qui interagit avec d'autres canaux tels que les canaux sodium et calcium de type L, une affinité qui a été proposée pour contribuer à la protection du champ visuel observé chez les patients traités<sup>[168]</sup>.

- Ensuite, une autre innovation récente est actuellement en étude de phase I, le ST-266, qui est un anti-inflammatoire à administrer par voie nasale et protégerait la myéline et les CGR<sup>[169]</sup>.

### 2.3.2.2 Facteurs neurotrophiques

Comme on l'a dit plus tôt, l'un des axes sur lequel on pourrait agir pour lutter contre la neurodégénérescence serait de contrer la carence en neurotrophines, qui est un des facteurs responsables de l'apoptose de CGR.

#### 2.3.2.2.1 Description et rôles de neuroprotection

Premièrement, les neurotrophines sont une famille de protéines de bas poids moléculaires qui est présente au niveau du cerveau et du système nerveux périphérique. Ces peptides régulent le développement, la viabilité et les diverses fonctions des neurones<sup>[16]</sup>.

Il en existe plusieurs types. Les quatre principales d'origine neuronale sont *nerve growth factor* (NGF) ou facteur de croissance nerveuse, le *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) pour facteur neurotrophique issu du cerveau, la neurotrophine 3 (NT-3) et la neurotrophine 4/5 (NT-4/5).

De plus, dans la rétine, deux autres facteurs ont été identifiés comme acteurs potentiels de l'apoptose au cours du glaucome : le *ciliary neurotrophic factor* (CNTF) pour facteur neurotrophique ciliaire et le *glial cell line derived neurotrophic factor* (GDNF) pour facteur neurotrophe dérivé de la glie. Ces derniers ne correspondent pas aux facteurs d'activation de la glie responsables de l'apoptose ; ce sont des neurotrophines synthétisées par des cellules gliales, pouvant avoir une action sur la survie de CGR, à l'instar de NGF et BDNF.

En ce qui concerne leurs actions vis-à-vis des CGR, sans entrer dans les détails, mais un apport en neurotrophines pourrait être une perspective de thérapie, notamment pour NGF, CNTF et BDNF.

En effet, d'après des études, l'élévation de la PIO inhiberait le transport axonal de BDNF, et que l'apport de ce dernier par injection intravitréenne ou par transfection de vecteurs viraux améliorerait la morphologie, la fonction et la survie des cellules ganglionnaires rétinienne.

Tout comme l'apport en voie topique de NGF réduirait l'apoptose neuronale et améliorerait la fonction visuelle.

Le CNTF, quant à lui, jouerait un rôle en favorisant la survie des CGR par activation de la voie de signalisation STAT3. L'ajout de CNTF exogène par transfection virale aurait permis de protéger la rétine lors d'ischémie et d'hypertonie chez l'animal, voire même de favoriser la repousse axonale.

A ce jour, des études sont, en effet, menées en essayant d'exploiter les propriétés de protection, de régénération et même de stimulation de ces facteurs auprès des CGR. Ces essais pourraient permettre le développement de nouvelles thérapeutiques pour le GPAO.

### 2.3.2.2.2 Développements en cours

Trois essais en cours semblent dignes d'être mentionnés. Pour l'heure, il s'agit de thérapies expérimentales sur des techniques, produits et dispositifs dont l'objectif serait d'amener davantage de neurotrophines aux cellules concernées et pour mieux assurer leur survie<sup>[154]</sup>

— Thérapie de cellules encapsulées : NT501 ECT (*Encapsuled Cell Therapy*)

Les chercheurs ont développé NT-501, un implant intravitréen de cellules humaines génétiquement modifiées pour sécréter et libérer du CNTF, qui est donc une cytokine avec des effets neuroprotecteurs, comme les études précliniques l'ont montré.

Dans un essai de phase I (NCT01408472), des résultats encourageants ont pu être observés et aucun EI grave n'est survenu.

Tout comme lors d'un essai de phase II (NCT02862938), où des effets positifs sur le moyen-terme (1,5-2 ans) ont été observés.

Neurotech mène actuellement de multiples recherches sur le NT-501 ECT, y compris des essais cliniques de phase II (NCT0457700) chez des patients atteints de glaucome et phase III pour une autre pathologie : les télangiectasies maculaires (ou MacTel) pour laquelle le nom de NT-501 est REXENUS®.

— Facteur humain recombinant de croissance nerveuse : rhNGF (*recombinant human nerve growth factor*)

L'administration oculaire topique du rhNGF, une forme de NGF issue de recombinaison génétique humaine, est également source de possibilités. En effet, d'après des données précliniques, rhNGF a montré une implication dans la promotion de la survie du CGR et dans un essai de phase I (NCT02855450), il était bien toléré jusqu'à 180 mg/mL jusqu'à 8 semaines de dosage trois fois par jour<sup>[170]</sup>.

Bien évidemment, d'autres études supplémentaires sont indispensables pour s'assurer de la capacité du produit à atteindre la rétine et être efficace pour le GPAO.

Car aujourd'hui, il existe déjà sur le marché en Europe depuis 2017 un exemple de rhNGF comme OVERXATE® (cenegermin) mais celui-ci n'est pas indiqué pour le GPAO, mais seulement dans le cas des kératites neurotrophiques<sup>[171]</sup>.

— Utilisation de la réalité virtuelle ou VR (*virtual reality*) : Eyetronic®<sup>[172]</sup>

Il existe également une thérapie non invasive disponible dans certains centres en Europe, qui utilise le potentiel de la stimulation visuelle ; son efficacité a pu être étudiée lors d'un essai<sup>[173]</sup>.

Du nom de Eyetronic®, cette thérapie est basée sur le fait que le tissu n'est pas complètement détruit lorsque le nerf optique est endommagé et que les CGR pourraient survivre sans fonctionner correctement.

Ainsi, ce dispositif sous forme de lunettes de casque VR améliorerait la réactivité des facteurs neurotrophiques et donc stimulerait le métabolisme des neurones dans le but de restaurer leur fonction et d'arrêter la dégénérescence cellulaire.

Toutefois, aucune recommandation officielle ne semble mise en œuvre à ce jour en France.



Figure 37 – Présentation du Eyetronic VR®<sup>[172]</sup>

NB : L'optogénétique, nouveau domaine de recherche qui n'a pas encore d'utilisation dans la thérapeutique du glaucome, reprend d'une certaine façon la stimulation visuelle dont on retrouve le principe avec Eyetronic® associée à la thérapie génique (mais avec un autre vecteur)

### 2.3.2.2.3 Agents antioxydants

Le dernier axe envisagé serait celui des antioxydants qui pourraient également représenter une alternative intéressante pour prévenir les dommages à long terme sur les cellules ganglionnaires rétiniennes.

En effet, ces dernières sont particulièrement sensibles au stress oxydatif, principalement chez les personnes âgées. D'ailleurs, des niveaux augmentés d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et des dommages associés à l'ADN ont été constatés chez des patients atteints de glaucome<sup>[174]</sup>.

Des études précliniques sur des modèles animaux de glaucome ont montré un bénéfice neuroprotecteur pour une grande variété d'antioxydants tels que la vitamine E, le coenzyme Q10, l'extrait de Ginkgo biloba et d'autres médicaments de la pharmacopée traditionnelle chinoise. Mais aujourd'hui, seul un essai clinique a montré un effet neuroprotecteur de la part du coenzyme Q10 (CoQ10)<sup>[175]</sup>.

Quant au Ginkgo, aucun résultat probant n'a pu être sorti des études cliniques concernant une protection sur la rétine.

Cette sorte de nouvelle frontière à explorer qu'est la neuroprotection pourrait peut-être un jour amener l'avènement d'une nouvelle catégorie de médicaments. Mais elle pourrait aussi être utile pour découvrir de nouvelles classes thérapeutiques. Cela soulève beaucoup d'enthousiasme et d'espoir de traitement à l'avenir.

Toutefois, aujourd'hui, bien que des traitements neuroprotecteurs ou neurorégénérateurs soient en cours d'évaluation, ceux-ci restent encore expérimentaux, sans utilisation en pratique chez l'homme ou d'arrivées sur le marché prochainement<sup>[124]</sup>.

En conséquence, à l'heure actuelle, le seul traitement prouvé à ce jour pour réduire la vitesse de progression d'un glaucome est, encore bel et bien, une baisse de la PIO. Aussi, une thérapeutique n'agissant pas sur la PIO ne peut donc pas actuellement être recommandée pour la prise en charge d'un glaucome.



# Conclusion

Le glaucome reste une neuropathie grave, pouvant entraîner jusqu'à une cécité, et dont l'incidence risque d'augmenter au cours du temps à cause du vieillissement de la population. Il est donc important de faire dépister tôt et de traiter au mieux cette pathologie qui reste toutefois incurable actuellement, malgré les traitements existants. Heureusement, l'arsenal thérapeutique et médicamenteux à la disposition des médecins ophtalmologistes pour traiter les patients atteints de GPAO ou d'hypertension oculaire devient, après des années sans nouveautés importantes, un champ d'espoir pour l'avenir.

Avec les outils supplémentaires que sont les nouvelles classes hypotonisantes ou antihypertensives, comme les analogues de PG donneurs de NO, les agonistes de EP ou même les inhibiteurs de Rho-kinases, la prise en charge du glaucome sera, on l'espère, plus adaptée au patient, plus efficace, plus simple d'utilisation et répondant mieux à ses besoins.

Évidemment, la recherche continue et demain, il n'est pas impossible que cet ensemble soit renforcé par de nouvelles découvertes ou approches thérapeutiques ou encore l'apparition de molécules et de dispositifs médicaux innovants, et ce dans l'intérêt des soins à offrir au patient.

Dans cet objectif, le rôle du pharmacien restera d'accompagner ce dernier dans ce parcours et de répondre à ses demandes, c'est pour cela que le métier de pharmacien d'officine requiert une constante exigence et une formation continue, afin de rester au fait des nouveautés de traitement, comme par exemple, ici, pour le GAO.

Dans cette thèse a été sélectionné et présenté un panel assez vaste mais non exhaustif de nouveautés, dont la cible jugée à ce jour la plus fiable et efficace reste la PIO. Pourtant, déjà, les possibilités semblent très vastes, rien que de par l'émergence de nouvelles classes thérapeutiques mais également de nouveaux dispositifs d'administration des traitements avec des libérations contrôlées; dont nous avons pu montrer des exemples.

En définitive, ces opportunités de thérapeutiques novatrices ont le but de traiter une pathologie ophtalmique à ne pas négliger et d'assurer l'adhésion mais aussi la qualité de vie du patient. Aussi, ces mêmes opportunités seront peut-être, dans quelques années, considérées comme des traitements d'usage courant; et suivies à l'avenir, par d'autres innovations inédites ou parmi celles énoncées ici qui ne sont aujourd'hui qu'à l'état d'hypothèses ou d'études. Avec tout cela à l'horizon, le futur de la prise en charge du glaucome à angle ouvert s'annonce prometteur.



# Table des figures

1	Schéma anatomique de l'œil <sup>[3]</sup> . . . . .	27
2	Structure de la cornée <sup>[4]</sup> . . . . .	29
3	Schéma d'une coupe de l'uvée de l'œil <sup>[5]</sup> . . . . .	30
4	Schéma de l'angle irido-cornéen <sup>[2]</sup> . . . . .	31
5	Schéma de la rétine <sup>[6]</sup> . . . . .	32
6	Schéma représentatif des voies de drainage de l'humeur aqueuse <sup>[9]</sup> . .	34
7	Schéma de production de l'HA par l'épithélium ciliaire <sup>[8]</sup> . . . . .	36
8	Schéma représentant les deux voies d'excrétion de l'HA <sup>[11]</sup> . . . . .	38
9	Logigramme récapitulatif des recommandations de PEC du GPAO <sup>[14]</sup> .	48
10	Mécanismes d'action des collyres anti-glaucomeux actuels <sup>[25]</sup> . . . . .	53
11	Schéma du mécanisme d'action de la pilocarpine (représentant des myo- tiques parasymphomimétiques ou cholinergiques) <sup>[11][30]</sup> . . . . .	55
12	Schéma du mécanisme d'action des analogues de PG actuellement sur le marché en France <sup>[30]</sup> . . . . .	56
13	Cascade biologique (à gauche) induite par la stimulation catécholami- nergique d'un récepteur membranaire $\beta$ -adrénergique, dont le déclen- chement n'est plus possible lorsqu'une molécule $\beta$ -bloquante se fixe sur ce récepteur (à droite) <sup>[11]</sup> . . . . .	59
14	Schéma du mécanisme d'action des agonistes $\alpha$ 2-adrénergiques <sup>[30]</sup> . .	63
15	Schéma du mécanisme d'action des inhibiteurs de l'anhydrase carbo- nique <sup>[30]</sup> . . . . .	64
16	Nouvelles thérapeutiques . . . . .	71
17	Schéma du mécanisme d'action principal du NO dans les cellules endo- théliales du trabéculum <sup>[41][43]</sup> . . . . .	74
18	Présentation de la spécialité VYZULTA <sup>®</sup> <sup>[44]</sup> . . . . .	76
19	Schéma des mécanismes d'action putatifs de LBN <sup>[46]</sup> . . . . .	77
20	Schéma résumant rôle et régulation de Rho-kinase dans le cytosquelette actinique <sup>[43]</sup> . . . . .	84
21	Présentation de la spécialité GLANATEC <sup>®</sup> <sup>[59]</sup> . . . . .	85
22	Présentation de la spécialité RHOPRESSA <sup>®</sup> <sup>[70]</sup> . . . . .	92
23	Présentation de la spécialité ROCKLATAN <sup>®</sup> <sup>[70]</sup> . . . . .	96
24	Schéma des voies d'activation des prostaglandines E2 et F2 $\alpha$ sur les récepteurs prostanoides EP et les récepteurs FP <sup>[81]</sup> . . . . .	99

25	Présentation de la spécialité EYBELIS® <sup>[85]</sup> . . . . .	100
26	Schéma des différents mécanismes d'action des récepteurs adénosine sur la production et l'écoulement de l'HA <sup>[106]</sup> . . . . .	108
27	Schéma des mécanismes d'action des peptides natriurétiques au niveau de l'œil <sup>[112]</sup> . . . . .	111
28	Dispositifs à l'étude pour la route d'administration extra-oculaire <sup>[99]</sup> . . .	114
29	Présentation du BIM Ring <sup>[120]</sup> . . . . .	114
30	Dispositifs à l'étude pour la route d'administration intra-oculaire <sup>[99]</sup> . . .	116
31	Présentation du Bimatoprost SR (DURYSTA™) <sup>[129]</sup> . . . . .	119
32	Présentation du iDose <sup>[134]</sup> . . . . .	124
33	Les trois possibilités d'augmentation d'excrétion d'HA <sup>[137]</sup> . . . . .	126
34	Comparaison des mécanismes ASO et siRNA <sup>[155]</sup> . . . . .	132
35	Schéma expliquant les différentes étapes du processus d'édition génomique à l'aide du complexe CRISPR-Cas9 <sup>[160]</sup> . . . . .	136
36	Facteurs d'agression des CGR <sup>[16]</sup> . . . . .	138
37	Présentation du Eyetronic VR® <sup>[172]</sup> . . . . .	142
38	Nouvelles classes thérapeutiques . . . . .	179
39	Organigramme récapitulatif des nouveaux dispositifs d'administration .	181
40	Organigramme récapitulatif des nouveaux dispositifs de drainage utilisés en chirurgie . . . . .	182

# Liste des tableaux

1	Mécanismes de régulation sympathique et parasympathique de l'excrétion aqueuse <sup>[2][11]</sup> . . . . .	39
2	Exemples de GAO selon des éléments étiologiques <sup>[16]</sup> . . . . .	42
3	Exemples de GAF selon des critères d'étiologie <sup>[16]</sup> . . . . .	43
4	Les différentes classes thérapeutiques actuelles selon leur mode d'action <sup>[29]</sup> . . . . .	52
5	Effets du blocage des différents récepteurs $\beta$ selon leur localisation <sup>[2]</sup> . . . . .	59
6	Récapitulatif des EI et CI des inhibiteurs de anhydrase carbonique <sup>[2]</sup> . . . . .	65
7	Récapitulatif des associations fixes et leurs molécules associées <sup>[2]</sup> . . . . .	65
8	Tableau récapitulatif des différences de PIO (en mmHg) avant instillation (9AM) et après celle-ci (11AM) dans les cohortes au cours de l'étude clinique <sup>[64]</sup> . . . . .	88
9	Tableau non exhaustif représentant différents dispositifs extra-oculaires d'administration de médicaments à libération prolongée <sup>[99]</sup> . . . . .	115
10	Tableau non exhaustif représentant différents dispositifs injectables d'administration intra-oculaire de médicaments à libération prolongée <sup>[99]</sup> . . . . .	117
11	Tableau non exhaustif représentant différents dispositifs implantables d'administration intra-oculaire de médicaments à libération prolongée <sup>[99]</sup> . . . . .	118
12	Tableau récapitulatif des pourcentages (%) d'EI les plus fréquents dans les cohortes lors de l'étude clinique ARTEMIS-1 lors des 2 premiers jours et après J2 <sup>[131]</sup> . . . . .	122
13	Spécialités commercialisées des collyres antiglaucomateux parasymphomimétique <sup>[2]</sup> . . . . .	171
14	Spécialités commercialisées des collyres antiglaucomateux analogues de prostaglandines <sup>[2][25]</sup> . . . . .	172
15	Spécialités commercialisées des collyres antiglaucomateux $\beta$ -bloquants <sup>[2]</sup> (1/2) . . . . .	173
16	Spécialités commercialisées des collyres antiglaucomateux $\beta$ -bloquants <sup>[2]</sup> (2/2) . . . . .	174
17	Spécialités commercialisées des collyres antiglaucomateux agonistes $\alpha$ -adrénergiques sélectifs <sup>[2]</sup> . . . . .	175
18	Spécialités commercialisées des collyres antiglaucomateux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique <sup>[2][25]</sup> . . . . .	175

19	Spécialité commercialisée d'antiglaucomeux inhibiteur de l'anhydrase carbonique <i>per os</i> <sup>[2]</sup> . . . . .	176
20	Spécialités commercialisées d'associations d'antiglaucomeux <sup>[2]</sup> (1/2)	177
21	Spécialités commercialisées d'associations d'antiglaucomeux <sup>[2]</sup> (2/2)	178
22	Récapitulatif des différentes spécialités des nouvelles classes thérapeutiques hypotensives émergentes . . . . .	180

# Bibliographie

- [1] Causes de la cécité et des déficiences visuelles. OMS. URL <https://www.who.int/blindness/causes/fr/>.
- [2] de Rasily, M. Prise en charge thérapeutique du glaucome : rôle du pharmacien d'officine. Thèse de Pharmacie. 2016, Université d'Angers.
- [3] Loy, L. Role du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient atteint de DMLA. Thèse de Pharmacie. 2016, Université de Lille.
- [4] Centre de la Cornée et du Kératocône. La cornée. URL <https://www.centre-cornee-keratocone.com/content/la-corn%C3%A9e>.
- [5] Cornut, P-L. Anatomie de l'oeil - module 0. URL <https://www.remede.org/librairie-medicale/pdf/e9782729852542.pdf>.
- [6] C. Deluzarche, Futura, d'après Designua, Fotolia. La rétine est constituée de couches de cellules photoréceptrices chargées de capter la lumière et de cellules nerveuses chargées de transmettre l'information au cerveau.
- [7] Aptel, F. Mécanismes de l'écoulement de l'humeur aqueuse. Rapport SFO 2014, . URL [https://www.em-consulte.com/em/SFO/2014/html/file\\_100018.html](https://www.em-consulte.com/em/SFO/2014/html/file_100018.html).
- [8] Goel, M. Aqueous humor dynamics : A review. 2010, 4(1) :52–59. ISSN 18743641. doi : 10.2174/1874364101004010052. URL <http://benthamopen.com/ABSTRACT/TOOPHTJ-4-52>.
- [9] Weinreb, R.N. et al. Matrix metalloproteinases and glaucoma treatment. 36(4) : 208–228, . ISSN 1080-7683, 1557-7732. doi : 10.1089/jop.2019.0146. URL <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jop.2019.0146>.
- [10] Bachet, V. Intérêts et faisabilité en pratique clinique de la courbe de PIO dans la prise en charge des patients atteints de glaucome. Thèse de Médecine. 2016, Université de Lille.
- [11] Renard J-P. et Sellem E. Rapport Société Française d'ophtalmologie 2014. URL [https://www.em-consulte.com/em/SFO/2014/html/file\\_100003.html](https://www.em-consulte.com/em/SFO/2014/html/file_100003.html).
- [12] McDougal, D.H. and Gamlin, P.D. Autonomic control of the eye. In *Comprehensive Physiology*, pages 439–473. ISBN 978-0-470-65071-4. doi : 10.1002/cphy.c140014. URL <http://doi.wiley.com/10.1002/cphy.c140014>.
- [13] Dépistage et diagnostic précoce du glaucome : problématique et perspectives en france. Rapport HAS. Novembre 2006, .

- [14] Vidal - glaucome chronique à angle ouvert : la maladie, . URL [https://www.vidal.fr/recommandations/1747/glaucome\\_chronique\\_a\\_angle\\_ouvert/](https://www.vidal.fr/recommandations/1747/glaucome_chronique_a_angle_ouvert/).
- [15] European glaucoma society. *Guide et terminologie pour les glaucomes*. Publi-comm. ISBN 978-88-98320-11-0. OCLC : 1045952777.
- [16] Boulain, A. Prise en charge du glaucome primitif a angle ouvert, les traitements actuels. Thèse de Pharmacie, 2018. Université Aix-Marseille.
- [17] Tham, Y.C. et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040. 121(11) :2081–2090. ISSN 01616420. doi : 10.1016/j.optha.2014.05.013. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642014004333>.
- [18] Villain, M. et al. Enquête française glaucome et hypertension 1 jour. 29(5) :520–525. ISSN 01815512. doi : 10.1016/S0181-5512(06)73805-0. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0181551206738050>.
- [19] Glaucome chronique. chapitre 14 (item 82) - Collège des Ophtalmologistes Universitaires de France (COUF) 2017. .
- [20] Wiggs, J.L. and Pasquale, L.R. Genetics of glaucoma. 26 :R21–R27. ISSN 0964-6906, 1460-2083. doi : 10.1093/hmg/ddx184. URL <https://academic.oup.com/hmg/article/26/R1/R21/3827806>.
- [21] Weinreb, R.N., Aung, T. and Medeiros, F.A. The pathophysiology and treatment of glaucoma : A review. 311(18) :1901. ISSN 0098-7484. doi : 10.1001/jama.2014.3192. URL <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2014.3192>.
- [22] Wareham, L.K., Buys, E.S. and Sappington, R.M. The nitric oxide-guanylate cyclase pathway and glaucoma. 77 :75–87. ISSN 10898603. doi : 10.1016/j.niox.2018.04.010. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1089860318300545>.
- [23] Schweitzer, C. Analyse épidémiologique du glaucome dans une population âgée : l'étude ALIENOR (antioxydants, lipides essentiels, nutrition et maladies oculaires). Université de Bordeaux, 2016. URL <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01674251>.
- [24] Bertaud, S. et al. Le glaucome primitif à angle ouvert. 40(7) :445–452. ISSN 02488663. doi : 10.1016/j.revmed.2018.12.001. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0248866318311883>.
- [25] Moniteur des pharmaciens n°3261 fev 2019. (3261), .

- [26] Société européenne du glaucome and Hitchings, R. *Guide pour les glaucomes*. Ed. Dogma. ISBN 978-88-87434-33-0. OCLC : 910306088.
- [27] Prum, B.E. et al. Primary open-angle glaucoma suspect preferred practice pattern® guidelines. 123(1) :P112–P151. ISSN 01616420. doi : 10.1016/j.optha.2015.10.055. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642015012786>.
- [28] Antiglaucomateux - grossesse et allaitement, . URL [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=795](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=795).
- [29] Weinreb, R.N. et al. Latanoprostene bunod, a dual-acting nitric oxide donating prostaglandin analog for lowering of intraocular pressure. 09 (2) :80, . ISSN 1756-1752. doi : 10.17925/USOR.2016.09.02.80. URL <http://www.touchophthalmology.com/articles/latanoprostene-bunod-dual-acting-nitric-oxide-donating-prostaglandin-analog-lowering>.
- [30] Yadav, K.S., Rajpurohit, R. and Sharma, S. Glaucoma : Current treatment and impact of advanced drug delivery systems. 221 :362–376. ISSN 00243205. doi : 10.1016/j.lfs.2019.02.029. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0024320519301195>.
- [31] Remy, V. Médicaments et glaucome. actualités sur la pharmacovigilance des analogues de la prostaglandine F2 $\alpha$ . Thèse de Pharmacie. 2011, Université de Nancy. URL <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733303>.
- [32] Winkler, N.S. and Fautsch, M.P. Effects of prostaglandin analogues on aqueous humor outflow pathways. 30(2) :102–109. ISSN 1080-7683, 1557-7732. doi : 10.1089/jop.2013.0179. URL <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jop.2013.0179>.
- [33] Hoy, S.M. Latanoprostene bunod ophthalmic solution 0.024% : A review in open-angle glaucoma and ocular hypertension, 2018. 78(7) :773–780, . ISSN 0012-6667, 1179-1950. doi : 10.1007/s40265-018-0914-6. URL <http://link.springer.com/10.1007/s40265-018-0914-6>.
- [34] Renard, J. et al. L'adhérence au traitement dans le glaucome. 33(4) : 291–295. ISSN 01815512. doi : 10.1016/j.jfo.2010.02.004. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0181551210000677>.
- [35] Newman-Casey, P.A. et al. The most common barriers to glaucoma medication adherence. 122(7) :1308–1316. ISSN 01616420. doi : 10.1016/j.optha.2015.03.026. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642015003073>.

- [36] Okeke, C.O. et al. Adherence with topical glaucoma medication monitored electronically. 116(2) :191–199. ISSN 01616420. doi : 10.1016/j.ophtha.2008.09.004. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642008008919>.
- [37] Rose, M. Glaucomes acquis de l'adulte : préciser les besoins des patients afin d'affiner le conseil pharmaceutique et proposer une schematisation des glaucomes a l'usage du pharmacien. Thèse de Pharmacie. 2017, Université de Lille.
- [38] Dugast, P. et al. Faut-il une éducation thérapeutique des patients atteints de glaucome à angle ouvert? enquête préliminaire des connaissances et de l'observance auprès des patients. 39(6) :527–534. ISSN 01815512. doi : 10.1016/j.jfo.2016.02.004. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0181551216300687>.
- [39] Sun, C.Q. and Ou, Y. New developments in the medical treatment of glaucoma. 6(2) :73–78. ISSN 2167-4868. doi : 10.1007/s40135-018-0166-3. URL <http://link.springer.com/10.1007/s40135-018-0166-3>.
- [40] Impagnatiello, F. et al. Prostaglandin analogues and nitric oxide contribution in the treatment of ocular hypertension and glaucoma. 176(8) :1079–1089, . ISSN 0007-1188, 1476-5381. doi : 10.1111/bph.14328. URL <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bph.14328>.
- [41] Genestier, M. Avancées thérapeutiques des dérivés nitrés et donneurs de monoxyde d'azote. Thèse d'exercice, 2016. Université de Lorraine. URL <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731814>.
- [42] Mottet, B. et al. Facteurs vasculaires du glaucome. 38(10) :983–995. ISSN 01815512. doi : 10.1016/j.jfo.2015.08.006. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0181551215003381>.
- [43] Chang, R. and Wang, S. An emerging treatment option for glaucoma : Rho kinase inhibitors. page 883. ISSN 1177-5483. doi : 10.2147/OPHTH.S41000. URL <http://www.dovepress.com/an-emerging-treatment-option-for-glaucoma-rho-kinase-inhibitors-peer-reviewed-article-OPHTH>.
- [44] Bausch+Lomb et Nicox annoncent l'approbation de la FDA pour VYZULTA™ (solution ophtalmique de latanoprostÈne bunod), 0,024%, . URL <https://www.nicox.com/fr/actualites-et-media/bausch-lomb-et-nicox-annoncent-lapprobation-de-la-fda-pour-vyzulta-solution-ophtalmique-de-latanoprostene-bunod-0024-2/>.
- [45] Bausch Health annonce l'approbation de VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostene bunod), 0,024% dans sept pays a ce jour, . URL <https://www.globenewswire.com/fr/news-release/2020/09/24/2098416/0/fr/BAUSCH->

- [46] Garcia, G. et al. Critical evaluation of latanoprostene bunod in the treatment of glaucoma. Volume 10 :2035–2050. ISSN 1177-5483. doi : 10.2147/OPTH.S103985. URL <https://www.dovepress.com/critical-evaluation-of-latanoprostene-bunod-in-the-treatment-of-glauco-peer-reviewed-article-OPTH>.
- [47] Addis, V.M. and Miller, E. Latanoprostene bunod ophthalmic solution 0.024% in the treatment of open-angle glaucoma : design, development, and place in the-rapy. Volume 12 :2649–2657. ISSN 1177-5483. doi : 10.2147/OPTH.S156038. URL <https://www.dovepress.com/latanoprostene-bunod-ophthalmic-solution-0024-in-the-treatment-of-open-peer-reviewed-article-OPTH>.
- [48] Weinreb, R.N. et al. A randomised, controlled comparison of latanoprostene bunod and latanoprost 0.005% in the treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma : the VOYAGER study. 99(6) :738–745, . ISSN 0007-1161, 1468-2079. doi : 10.1136/bjophthalmol-2014-305908. URL <https://bjo.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjophthalmol-2014-305908>.
- [49] Medeiros, F.A. et al. Comparison of latanoprostene bunod 0.024% and timolol maleate 0.5% in open-angle glaucoma or ocular hypertension : The LUNAR study. 168 :250–259, . ISSN 00029394. doi : 10.1016/j.ajo.2016.05.012. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939416302239>.
- [50] JUPITER Study Group et al. Long-term safety and efficacy of latanoprostene bunod 0.024% in japanese subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension : The JUPITER study. 33(9) :1612–1627. ISSN 0741-238X, 1865-8652. doi : 10.1007/s12325-016-0385-7. URL <http://link.springer.com/10.1007/s12325-016-0385-7>.
- [51] Weinreb, R.N. et al. Latanoprostene bunod 0.024% in subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension : Pooled phase 3 study findings. 27(1) :7–15, . ISSN 1057-0829. doi : 10.1097/IJG.0000000000000831. URL <https://journals.lww.com/00061198-201801000-00002>.
- [52] Monographie de VYZULTA : Prescribing information, url = <https://www.vyzulta.com/about-vyzulta>, .
- [53] Impagnatiello, F. et al. Intraocular pressure–lowering activity of NCX 470, a novel nitric oxide–donating bimatoprost in preclinical models. 56(11) :6558, . ISSN 1552-5783. doi : 10.1167/iovs.15-17190. URL <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.15-17190>.

- [54] Nicox SA. Nicox's end-of-phase 2 meeting with the FDA sets stage for NCX 470 phase 3 program in glaucoma. URL <https://eyewire.news/articles/nicoxs-end-of-phase-2-meeting-with-the-fda-sets-stage-for-ncx-470-phase-3-program-in-glaucoma/>.
- [55] Stacy, R. et al. A randomized, controlled phase I/II study to evaluate the safety and efficacy of MG354 for ocular hypertension or glaucoma. 192 : 113–123. ISSN 00029394. doi : 10.1016/j.ajo.2018.05.015. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939418302332>.
- [56] Mandell, K.J., Kudelka, M.R. and Wirostko, B. Rho kinase inhibitors for treatment of glaucoma. 6(6) :611–622. ISSN 1746-9899, 1746-9902. doi : 10.1586/eop.11.65. URL <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/eop.11.65>.
- [57] Nourinia, R. et al. ROCK inhibitors for the treatment of ocular diseases. 102(1) : 1–5. ISSN 0007-1161, 1468-2079. doi : 10.1136/bjophthalmol-2017-310378. URL <https://bjo.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjophthalmol-2017-310378>.
- [58] Tanna, A.P. and Johnson, M. Rho kinase inhibitors as a novel treatment for glaucoma and ocular hypertension. 125(11) :1741–1756. ISSN 01616420. doi : 10.1016/j.ophtha.2018.04.040. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642018304202>.
- [59] Ripasudil eye drop (JAPAN). URL [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ripasudil\\_eye\\_drop\(JAPAN\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ripasudil_eye_drop(JAPAN).jpg).
- [60] Garnock-Jones, K.P. Ripasudil : First global approval. 74(18) :2211–2215. ISSN 0012-6667, 1179-1950. doi : 10.1007/s40265-014-0333-2. URL <http://link.springer.com/10.1007/s40265-014-0333-2>.
- [61] Inoue, T. and Tanihara, H. Ripasudil hydrochloride hydrate : targeting rho kinase in the treatment of glaucoma. 18(15) :1669–1673. ISSN 1465-6566, 1744-7666. doi : 10.1080/14656566.2017.1378344. URL <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14656566.2017.1378344>.
- [62] Tanihara, H. et al. Intra-ocular pressure-lowering effects of a rho kinase inhibitor, ripasudil (k-115), over 24 hours in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension : a randomized, open-label, crossover study. 93(4) :e254–e260, . ISSN 1755375X. doi : 10.1111/aos.12599. URL <http://doi.wiley.com/10.1111/aos.12599>.
- [63] Tanihara, H. et al. Additive intraocular pressure-lowering effects of the rho kinase inhibitor ripasudil (k-115) combined with timolol or latanoprost : A report of 2 randomized clinical trials. 133(7) :755, . ISSN 2168-6165. doi : 10.1001/jamaophthalmol.2015.0525. URL <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaophthalmol.2015.0525>.

- [64] Tanihara, H. et al. One-year clinical evaluation of 0.4% ripasudil (k-115) in patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension. 94(1) :e26–e34, . ISSN 1755375X. doi : 10.1111/aos.12829. URL <http://doi.wiley.com/10.1111/aos.12829>.
- [65] Komizo, T. et al. Additive intraocular pressure-lowering effects of the rho kinase inhibitor ripasudil in japanese patients with various subtypes of glaucoma. 63(1) : 40–45. ISSN 0021-5155, 1613-2246. doi : 10.1007/s10384-018-0635-0. URL <http://link.springer.com/10.1007/s10384-018-0635-0>.
- [66] Tanihara, H. et al. Safety and efficacy of ripasudil in japanese patients with glaucoma or ocular hypertension : 3-month interim analysis of ROCK-j, a post-marketing surveillance study. 36(2) :333–343, . ISSN 0741-238X, 1865-8652. doi : 10.1007/s12325-018-0863-1. URL <http://link.springer.com/10.1007/s12325-018-0863-1>.
- [67] Inazaki, H. et al. Efficacy of the additional use of ripasudil, a rho-kinase inhibitor, in patients with glaucoma inadequately controlled under maximum medical therapy. 26(2) :96–100. ISSN 1057-0829. doi : 10.1097/IJG.0000000000000552. URL <https://journals.lww.com/00061198-201702000-00003>.
- [68] Rhopressa 0.02% FDA advisory committee briefing document, . URL <https://www.fda.gov/media/108389/download>.
- [69] European Medicines Agency. Rhokiinsa - EMA, . URL <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rhokiinsa>.
- [70] Présentation 2019 - Aerie Pharmaceuticals, Inc, . URL <https://www.jefferies.com/CMSFiles/Jefferies.com/files/Aerie%20Pharmaceuticals.pdf>.
- [71] European Medicines Agency. Roclanda - EMA, . URL <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/roclanda>.
- [72] Lin, C.W. et al. Discovery and preclinical development of netarsudil, a novel ocular hypotensive agent for the treatment of glaucoma. 34(1) :40–51. ISSN 1080-7683, 1557-7732. doi : 10.1089/jop.2017.0023. URL <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jop.2017.0023>.
- [73] Wang, R.F. et al. Effect of 0.04% AR-13324, a ROCK, and norepinephrine transporter inhibitor, on aqueous humor dynamics in normotensive monkey eyes : 24(1) :51–54. ISSN 1057-0829. doi : 10.1097/IJG.0b013e3182952213. URL <http://journals.lww.com/00061198-201501000-00009>.
- [74] Hoy, S.M. Netarsudil ophthalmic solution 0.02% : First global approval. 78(3) : 389–396, . ISSN 0012-6667, 1179-1950. doi : 10.1007/s40265-018-0877-7. URL <http://link.springer.com/10.1007/s40265-018-0877-7>.

- [75] Levy, B. et al. Ocular hypotensive safety and systemic absorption of AR-13324 ophthalmic solution in normal volunteers. 159(5) :980–985.e1. ISSN 00029394. doi : 10.1016/j.ajo.2015.01.026. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939415000550>.
- [76] Bacharach, J. et al. Double-masked, randomized, dose–response study of AR-13324 versus latanoprost in patients with elevated intraocular pressure. 122(2) : 302–307. ISSN 01616420. doi : 10.1016/j.ophtha.2014.08.022. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016164201400760X>.
- [77] Serle, J.B. 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). 186 :116–127. ISSN 00029394. doi : 10.1016/j.ajo.2017.11.019. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939417305135>.
- [78] Khouri, A.S. et al. Once-daily netarsudil versus twice-daily timolol in patients with elevated intraocular pressure : The randomized phase 3 ROCKET-4 study. 204 :97–104. ISSN 00029394. doi : 10.1016/j.ajo.2019.03.002. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939419300984>.
- [79] Lewis, R.A. et al. Fixed-dose combination of AR-13324 and latanoprost : a double-masked, 28-day, randomised, controlled study in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. 100(3) :339–344. ISSN 1468-2079. doi : 10.1136/bjophthalmol-2015-306778.
- [80] Schlötzer-Schrehardt, U., Zenkel, M. and Nüsing, R.M. Expression and localization of FP and EP prostanoid receptor subtypes in human ocular tissues. 43(5) : 1475–1487. ISSN 0146-0404.
- [81] Doucette, L.P. and Walter, M.A. Prostaglandins in the eye : Function, expression, and roles in glaucoma. 38(2) :108–116. ISSN 1381-6810, 1744-5094. doi : 10.3109/13816810.2016.1164193. URL <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13816810.2016.1164193>.
- [82] Prasanna, G. et al. Effect of PF-04217329 a prodrug of a selective prostaglandin EP2 agonist on intraocular pressure in preclinical models of glaucoma. 93(3) : 256–264. ISSN 00144835. doi : 10.1016/j.exer.2011.02.015. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014483511000728>.
- [83] Woodward, D.F. et al. Antiglaucoma EP<sub>2</sub> agonists : A long road that led somewhere. 35(9) :469–474. ISSN 1080-7683, 1557-7732. doi : 10.1089/jop.2019.0041. URL <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jop.2019.0041>.

- [84] Duggan, S. Omidenepeg isopropyl ophthalmic solution 0.002% : First global approval. 78(18) :1925–1929. ISSN 0012-6667, 1179-1950. doi : 10.1007/s40265-018-1016-1. URL <http://link.springer.com/10.1007/s40265-018-1016-1>.
- [85] Ube Industries Ltd. Santen and Ube industries announce launch of glaucoma and ocular hypertension treatment EYBELIS ophthalmic solution 0.002% in japan. URL [https://www.ube-ind.co.jp/ube/en/news/2018/20181127\\_01.html](https://www.ube-ind.co.jp/ube/en/news/2018/20181127_01.html).
- [86] Aihara, M. et al. Pharmacokinetics, safety, and intraocular pressure-lowering profile of omidenepeg isopropyl, a selective, nonprostaglandin, prostanoid EP2 receptor agonist, in healthy japanese and caucasian volunteers (phase I study). 35(10) :542–550, . ISSN 1080-7683, 1557-7732. doi : 10.1089/jop.2019.0044. URL <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jop.2019.0044>.
- [87] Aihara, M. et al. Phase 2, randomized, dose-finding studies of omidenepeg isopropyl, a selective EP2 agonist, in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension :. 28(5) :375–385, . ISSN 1057-0829. doi : 10.1097/IJG.0000000000001221. URL <http://journals.lww.com/00061198-201905000-00003>.
- [88] Ihekoromadu, N. et al. Safety and efficacy of DE-117, a selective EP2 agonist in a phase 2a study. 56(7) :5708–5708. ISSN 1552-5783. URL <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2335769>. Publisher : The Association for Research in Vision and Ophthalmology.
- [89] Aihara, M. et al. Omidenepeg isopropyl versus latanoprost in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. 220 :53–63, . ISSN 00029394. doi : 10.1016/j.ajo.2020.06.003. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939420302889>.
- [90] Aihara, M. et al. Six-month efficacy and safety outcomes of a novel selective EP2 agonist omidenepeg isopropyl : the RENGE study (phase 3). 59 (9) :1229–1229, . ISSN 1552-5783. URL <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2689726>. Publisher : The Association for Research in Vision and Ophthalmology.
- [91] Aihara, M. et al. Intraocular pressure-lowering effect of omidenepeg isopropyl in latanoprost non-/low-responder patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension : the FUJI study. 64(4) :398–406, . ISSN 0021-5155, 1613-2246. doi : 10.1007/s10384-020-00748-x. URL <http://link.springer.com/10.1007/s10384-020-00748-x>.
- [92] E, T. et al. Time course of conjunctival hyperemia induced by omidenepeg isopropyl ophthalmic solution 0.002% : a pilot, comparative study versus ripasudil 0.4. 5 (1) :e000538–e000538. ISSN 2397-3269. doi : 10.1136/bmjophth-2020-000538. URL <https://europepmc.org/article/MED/32818152>.

- [93] Santen Pharmaceutical Co.,Ltd. Notice d'information EYBELIS ophthalmic solution 0.002% (japon). URL <https://www.rad-ar.or.jp/siori/english/kekka.cgi?n=40664>.
- [94] Yamane, S. et al. IOP-lowering effect of ONO-9054, a novel dual agonist of prostanoid EP3 and FP receptors, in monkeys. 56(4) :2547. ISSN 1552-5783. doi : 10.1167/iovs.14-16181. URL <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.14-16181>.
- [95] Suto, F. et al. A novel dual agonist of EP3 and FP receptors for OAG and OHT : Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ONO-9054 in healthy volunteers. 56(13) :7963. ISSN 1552-5783. doi : 10.1167/iovs.15-18166. URL <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.15-18166>.
- [96] Berlin, M.S. et al. EP3/FP dual receptor agonist ONO-9054 administered morning or evening to patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension : results of a randomised crossover study. 100(6) :843–847. ISSN 0007-1161, 1468-2079. doi : 10.1136/bjophthalmol-2015-307000. URL <https://bjo.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjophthalmol-2015-307000>.
- [97] Harris, A. et al. Ocular hypotensive effect of ONO-9054, an EP3/FP receptor agonist : Results of a randomized, placebo-controlled, dose escalation study. 25 (10) :e826–e833. ISSN 1057-0829. doi : 10.1097/IJG.0000000000000449. URL <https://journals.lww.com/00061198-201610000-00018>.
- [98] Miller Ellis, E. et al. Ocular hypotensive effect of the novel EP3/FP agonist ONO-9054 versus Xalatan : results of a 28-day, double-masked, randomised study. 101 (6) :796–800. ISSN 0007-1161, 1468-2079. doi : 10.1136/bjophthalmol-2016-309023. URL <https://bjo.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjophthalmol-2016-309023>.
- [99] Jayanetti, V., Sandhu, S. and Lusthaus, J.A. The latest drugs in development that reduce intraocular pressure in ocular hypertension and glaucoma. Volume 12 :539–548. ISSN 1179-1454. doi : 10.2147/JEP.S281187. URL <https://www.dovepress.com/the-latest-drugs-in-development-that-reduce-intraocular-pressure-in-oc-peer-reviewed-article-JEP>.
- [100] Cioffi, C. Drug delivery challenges and novel therapeutic approaches for retinal diseases. URL <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-56619-7>.
- [101] Rasmussen, C.A. et al. Latrunculin b reduces intraocular pressure in human ocular hypertension and primary open-angle glaucoma. 3(5) :1. ISSN 2164-2591. doi : 10.1167/tvst.3.5.1. URL <http://tvst.arvojournals.org/Article.aspx?doi=10.1167/tvst.3.5.1>.

- [102] Taskar, P.S. et al.  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol derivative-loaded nanoformulation lowers intraocular pressure in normotensive rabbits. 8(5) :15. ISSN 2164-2591. doi : 10.1167/tvst.8.5.15. URL <https://tvst.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2751570>.
- [103] Rafuse, P. and Buys, Y.M. Utilisation médicale du cannabis pour le glaucome. 54(1) :9–10. ISSN 00084182. doi : 10.1016/j.jcjo.2018.11.002. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0008418218311645>.
- [104] Bleau, A.M. et al. Managing intraocular pressure : Innovation in glaucoma management. In Ichhpujani, P., editor, *Glaucoma - Intraocular Pressure and Aqueous Dynamics*. InTech. ISBN 978-953-51-2849-6 978-953-51-2850-2. doi : 10.5772/65972. URL <http://www.intechopen.com/books/glaucoma-intraocular-pressure-and-aqueous-dynamics/managing-intraocular-pressure-innovation-in-glaucoma-management>.
- [105] Spinozzi, E. et al. Adenosine receptors as promising targets for the management of ocular diseases. 30(2) :353–370. ISSN 1054-2523, 1554-8120. doi : 10.1007/s00044-021-02704-x. URL <http://link.springer.com/10.1007/s00044-021-02704-x>.
- [106] Borea, P.A. et al. Pharmacology of adenosine receptors : The state of the art. 98(3) :1591–1625. ISSN 0031-9333, 1522-1210. doi : 10.1152/physrev.00049.2017. URL <https://www.physiology.org/doi/10.1152/physrev.00049.2017>.
- [107] Andrés-Guerrero, V., García-Feijoo, J. and Konstas, A.G. Targeting schlemm's canal in the medical therapy of glaucoma : Current and future considerations. 34 (5) :1049–1069. ISSN 0741-238X, 1865-8652. doi : 10.1007/s12325-017-0513-z. URL <http://link.springer.com/10.1007/s12325-017-0513-z>.
- [108] Laties, A. et al. A randomized phase 1 dose escalation study to evaluate safety, tolerability, and pharmacokinetics of trabodenoson in healthy adult volunteers. 32 (8) :548–554. ISSN 1080-7683, 1557-7732. doi : 10.1089/jop.2015.0147. URL <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jop.2015.0147>.
- [109] Myers, J.S. 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. 32 (8) :555–562. ISSN 1080-7683, 1557-7732. doi : 10.1089/jop.2015.0148. URL <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jop.2015.0148>.
- [110] Rich Kirkner. After phase III disappoints, inotek looks to fixed-dose combination | ophthalmology innovation summit - OIS. URL <https://ois.net/phase-iii-disappoints-inotek-looks-fixed-dose-combination/>.

- [111] APMnews. APMnews - nouvelle étude décevante pour le trabodénoson d'inotek dans le glaucome. URL <https://www.apmnews.com/freestory/10/306364/nouvelle-etude-decevante-pour-le-trabodénoson-d-inotek-dans-le-glaucome>.
- [112] Millar, J.C. et al. Effects of TAK-639, a novel topical c-type natriuretic peptide analog, on intraocular pressure and aqueous humor dynamics in mice. 188 : 107763. ISSN 00144835. doi : 10.1016/j.exer.2019.107763. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014483519303835>.
- [113] Natriuretic peptides : Their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. In *cGMP : Generators, Effectors and Therapeutic Implications*, volume 191, pages 341–366. ISBN 978-3-540-68960-7 978-3-540-68964-5. URL [http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-68964-5\\_15](http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-68964-5_15).
- [114] Savinainen, A. et al. Pharmacokinetics and intraocular pressure–lowering activity of TAK-639, a novel c-type natriuretic peptide analog, in rabbit, dog, and monkey. 189 :107836. ISSN 00144835. doi : 10.1016/j.exer.2019.107836. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014483519303550>.
- [115] Martin, P. et al. Randomized, double-masked, placebo-controlled dose escalation study of TAK-639 topical ophthalmic solution in subjects with ocular hypertension or primary open-angle glaucoma. Volume 14 :885–896. ISSN 1177-5483. doi : 10.2147/OPHTH.S242932. URL <https://www.dovepress.com/randomized-double-masked-placebo-controlled-dose-escalation-study-of-t-peer-reviewed-article-OPHTH>.
- [116] Singh, R.B. et al. Promising therapeutic drug delivery systems for glaucoma : a comprehensive review. 12 :251584142090574. ISSN 2515-8414, 2515-8414. doi : 10.1177/2515841420905740. URL <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2515841420905740>.
- [117] Varma, D.K. Sustained release drug delivery : Closer than you think. *Glaucoma Today*, juin 2018. page 3.
- [118] Brandt, J.D. et al. Long-term safety and efficacy of a sustained-release bimatoprost ocular ring. 124(10) :1565–1566, . ISSN 1549-4713. doi : 10.1016/j.optha.2017.04.022.
- [119] Brandt, J.D. et al. Six-month intraocular pressure reduction with a topical bimatoprost ocular insert. 123(8) :1685–1694, . ISSN 01616420. doi : 10.1016/j.optha.2016.04.026. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642016302032>.

- [120] Justin A. Schweitzer, Od, F. and Mitch Ibach, Od, F. Sustained-release drug delivery : the future of glaucoma treatment. URL [http://v2.glaucomatoday.com/pdfs/gt1116\\_F\\_Schweitzer.pdf](http://v2.glaucomatoday.com/pdfs/gt1116_F_Schweitzer.pdf).
- [121] Bowman, L. et al. Ocular pharmacokinetics of ISV-215 (bimatoprost 0.03%) formulated in a DuraSite delivery system compared to lumigan in rabbits. 54(15) :765–765. ISSN 1552-5783. URL <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2151568>.
- [122] Business Wire. Mati therapeutics phase II nepafenac Evolute® clinical trial results show significant post-operative pain reduction in cataract surgery patients. URL <https://www.businesswire.com/news/home/20190507005004/en/Mati-Therapeutics-Phase-II-Nepafenac-Evolute%C2%AE-Clinical-Trial-Results-Show-Significant-Post-Operative-Pain-Reduction-in-Cataract-Surgery-Patients>.
- [123] Vantipalli, S. et al. Evaluation of the safety and efficacy of OTX-TP, an intracanalicular travoprost insert, for the treatment of patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension : A phase 3 study. 61(7) :3488–3488. ISSN 1552-5783. URL <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2768087>.
- [124] Aptel, F. Le traitement médical du glaucome en 2018. réalités ophtalmologiques – n° 250. mars 2018. .
- [125] Ophthalmology Dept., University Hospitals Cleveland Medical Center, Cleveland, OH 44106, USA et al. Sustained-release drug delivery systems for the treatment of glaucoma. 14(1) :148–159. ISSN 22223959, 22274898. doi : 10.18240/ijo.2021.01.21. URL [http://ies.ijo.cn/gjyken/ch/reader/view\\_abstract.aspx?file\\_no=20210121&flag=1](http://ies.ijo.cn/gjyken/ch/reader/view_abstract.aspx?file_no=20210121&flag=1).
- [126] Envisia Therapeutics. Envisia therapeutics releases interim ENV515 (travoprost XR) phase 2 data demonstrating 11-month duration-of-action after a single dose in patients with glaucoma. URL <https://eyewire.news/articles/envisia-therapeutics-releases-interim-env515-travoprost-xr-phase-2-data-demonstrating-11-month-duration-of-action-after-a-single-dose-in-patients-with/>.
- [127] Therapeutix, O. Ocular therapeutix presents interim topline data from the phase 1 clinical trial of OTX-TIC in patients with glaucoma. URL <https://eyewire.news/articles/ocular-therapeutix-presents-interim-topline-data-from-the-phase-1-clinical-trial-of-otx-tic-in-patients-with-glaucoma/>.
- [128] PolyActiva Pty Ltd. PolyActiva completes initial clinical trial with latanoprost FA SR ocular implant for 6-month glaucoma treatment. URL <https://eyewire.news/articles/polyactiva-completes-initial-clinical->

trial-with-latanoprost-fa-sr-ocular-implant-for-6-month-glaucoma-treatment/.

- [129] Seal, J.R. et al. Intracameral sustained-release bimatoprost implant delivers bimatoprost to target tissues with reduced drug exposure to off-target tissues. 35 (1) :50–57. ISSN 1080-7683, 1557-7732. doi : 10.1089/jop.2018.0067. URL <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jop.2018.0067>.
- [130] Bimatoprost SR Study Group et al. 24-month phase I/II clinical trial of bimatoprost sustained-release implant (bimatoprost SR) in glaucoma patients. 80(2) :167–179. ISSN 0012-6667, 1179-1950. doi : 10.1007/s40265-019-01248-0. URL <http://link.springer.com/10.1007/s40265-019-01248-0>.
- [131] Shirley, M. Bimatoprost implant : First approval. 37(6) :457–462. ISSN 1170-229X, 1179-1969. doi : 10.1007/s40266-020-00769-8. URL <http://link.springer.com/10.1007/s40266-020-00769-8>.
- [132] Medeiros, F.A. et al. Phase 3, randomized, 20-month study of bimatoprost implant in open-angle glaucoma and ocular hypertension (ARTEMIS 1). 127(12) :1627–1641, . ISSN 01616420. doi : 10.1016/j.ophtha.2020.06.018. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642020305558>.
- [133] DURYSTA™. DURYSTA™ (bimatoprost implant) for intracameral administration | HCP site. URL <http://www.durystahcp.com/>.
- [134] Glaukos Corporation. Glaukos january 2018 presentation, . URL <https://www.slideshare.net/glaukos/glaukos-january-2018-presentation>.
- [135] Glaukos Corporation. Glaukos' iDose® TR demonstrates sustained IOP reduction and favorable safety profile over 24 months in phase 2b study., . URL <http://investors.glaukos.com/investors/press-releases/press-release-details/2021/Glaukos-iDose-TR-Demonstrates-Sustained-IOP-Reduction-and-Favorable-Safety-Profile-Over-24-Months-in-Phase-2b-Study/default.aspx>.
- [136] Glaukos Corporation. Glaukos' iDose travoprost achieves sustained IOP reduction and favorable safety profile in 12-month interim cohort, . URL <https://eyewire.news/articles/glaukos-corporations-idose-travoprost-achieves-sustained-iop-reduction-and-favorable-safety-profile-in-12-month-interim-cohort/>.
- [137] Grise-Dulac, D.A. Chirurgies mini-invasives du glaucome. 10 :7. URL [https://ophtalmologies.fr/files/2017/09/P097\\_P81A87\\_COR.pdf](https://ophtalmologies.fr/files/2017/09/P097_P81A87_COR.pdf).
- [138] Chansangpetch, S. et al. Comparison of 1-year effectiveness of trabecular microbypass stent implantation (iStent) in conjunction with phacoemulsification

- among mild, moderate, and severe primary open-angle glaucoma patients. 29 (7) :542–549. ISSN 1057-0829. doi : 10.1097/IJG.0000000000001542. URL <https://journals.lww.com/10.1097/IJG.0000000000001542>.
- [139] Haute Autorité de Santé. iStent inject : Avis commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé, . URL [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5629\\_iSTENT%20INJECT\\_12\\_juin\\_2018\\_\(5629\)\\_avis\\_occultation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5629_iSTENT%20INJECT_12_juin_2018_(5629)_avis_occultation.pdf).
- [140] Légifrance. Arrêté du 14 février 2020 portant inscription du stent de micro-pontage trabéculaire iSTENT INJECT W de la société GLAUKOS France au titre III [...]. URL <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041601086>.
- [141] Samet, S., Ong, J.A. and Ahmed, I.I.K. Hydrus microstent implantation for surgical management of glaucoma : a review of design, efficacy and safety. 6 (1) :32. ISSN 2326-0254. doi : 10.1186/s40662-019-0157-y. URL <https://eandv.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40662-019-0157-y>.
- [142] Fouquart, A. Evaluation du profil d'efficacité et de sécurité de l'implant XEN : Etude prospective observationnelle au CHRU de Lille. Thèse de Médecine, 2019. Université de Lille.
- [143] Cutolo, C.A. et al. Early postoperative intraocular pressure is associated with better pressure control after XEN implantation. 29(6) :456–460. ISSN 1057-0829. doi : 10.1097/IJG.0000000000001501. URL <https://journals.lww.com/10.1097/IJG.0000000000001501>.
- [144] Sng, Chelvin and Barton, Keith. Minimally invasive glaucoma surgery. URL <http://link.springer.com/10.1007/978-981-15-5632-6>.
- [145] Jeffrey Bruce Kennedy, MD. Suprachoroidal devices - EyeWiki. URL [https://eyewiki.aao.org/Suprachoroidal\\_Devices](https://eyewiki.aao.org/Suprachoroidal_Devices).
- [146] ANSM, Alcon. Retrait volontaire de produit (FSCA, field safety corrective action) : Micro-stent CyPass® 241. URL <https://ansm.sante.fr/content/download/148753/1959815/version/1/file/rlp-180831-Cypass-Alcon.pdf>.
- [147] iStarMedical. URL <https://www.istarmed.com/products/>.
- [148] García Feijoó, J. et al. A european study of the performance and safety of MINIject in patients with medically uncontrolled open-angle glaucoma (STAR-II). 29(10) :864–871. ISSN 1057-0829. doi : 10.1097/IJG.0000000000001632. URL [https://journals.lww.com/glaucomajournal/Fulltext/2020/10000/A\\_European\\_Study\\_of\\_the\\_Performance\\_and\\_Safety\\_of.6.aspx](https://journals.lww.com/glaucomajournal/Fulltext/2020/10000/A_European_Study_of_the_Performance_and_Safety_of.6.aspx).

- [149] Pourjavan, S., Collignon, N. and De Groot, V. STARflo™ glaucoma implant : 12 month clinical results. 91 :0–0. ISSN 1755375X. doi : 10.1111/j.1755-3768.2013.3723.x. URL <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1755-3768.2013.3723.x>.
- [150] Fili, S. et al. The STARflo™ glaucoma implant : a single-centre experience at 24 months. 257(12) :2699–2706. ISSN 0721-832X, 1435-702X. doi : 10.1007/s00417-019-04461-5. URL <http://link.springer.com/10.1007/s00417-019-04461-5>.
- [151] Enders, P. and Cursiefen, C. Device profile of the EYEMATE-IO™ system for intraocular pressure monitoring : overview of its safety and efficacy. 17(6) :491–497. ISSN 1743-4440, 1745-2422. doi : 10.1080/17434440.2020.1761788. URL <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17434440.2020.1761788>.
- [152] Dunbar, G.E., Shen, B. and Aref, A. The sensimed triggerfish contact lens sensor : efficacy, safety, and patient perspectives. Volume 11 : 875–882. ISSN 1177-5483. doi : 10.2147/OPHTH.S109708. URL <https://www.dovepress.com/the-sensimed-triggerfish-contact-lens-sensor-efficacy-safety-and-patie-peer-reviewed-article-OPHTH>.
- [153] iCare. Bringing glaucoma management HOME. URL <https://theophthalmologist.com/subspecialties/bringing-glaucoma-management-home>.
- [154] Adams, C.M. et al. Glaucoma - next generation therapeutics : Impossible to possible. 36(2) :25. ISSN 0724-8741, 1573-904X. doi : 10.1007/s11095-018-2557-4. URL <http://link.springer.com/10.1007/s11095-018-2557-4>.
- [155] Watts, J.K. and Corey, D.R. Silencing disease genes in the laboratory and the clinic. 226(2) :365–379. ISSN 00223417. doi : 10.1002/path.2993. URL <http://doi.wiley.com/10.1002/path.2993>.
- [156] Nuzzi, R. and Tridico, F. Glaucoma : Biological trabecular and neuroretinal pathology with perspectives of therapy innovation and preventive diagnosis. 11 :494. ISSN 1662-453X. doi : 10.3389/fnins.2017.00494. URL <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2017.00494/full>.
- [157] Gonzalez, V. et al. Results of phase IIB SYLTAG clinical trial with bamosiran in patients with glaucoma. 57(12) :3023–3023. ISSN 1552-5783. URL <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2561359>.
- [158] Pfeiffer, N. et al. First-in-human phase I study of ISTH0036, an antisense oligonucleotide selectively targeting transforming growth factor beta 2 (TGF-β2), in subjects with open-angle glaucoma undergoing glaucoma filtration surgery. 12

- (11) :e0188899. ISSN 1932-6203. doi : 10.1371/journal.pone.0188899. URL <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0188899>.
- [159] Voykov, B. et al. A phase I first-in human single ascending dose study of ISTH0036, a potent and selective antisense oligonucleotide targeting transforming growth factor beta 2 (TGF- $\beta$ 2) for the treatment of primary open-angle glaucoma. 57(12) :3029–3029. ISSN 1552-5783. URL <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2561365>.
- [160] Léa Galanopoulo. CRISPR-cas9 : des ciseaux génétiques pour le cerveau. URL <https://lejournel.cnrs.fr/articles/crispr-cas9-des-ciseaux-genetiques-pour-le-cerveau>.
- [161] Wu, J. et al. Gene therapy for glaucoma by ciliary body aquaporin 1 disruption using CRISPR-cas9. 28(3) :820–829. ISSN 15250016. doi : 10.1016/j.jymthe.2019.12.012. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525001620300071>.
- [162] He, X. et al. Evolving AAV-delivered therapeutics towards ultimate cures. ISSN 0946-2716, 1432-1440. doi : 10.1007/s00109-020-02034-2. URL <http://link.springer.com/10.1007/s00109-020-02034-2>.
- [163] Haute Autorité de Santé. ZOLGENSMA, . URL [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3224937/fr/zolgensma](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3224937/fr/zolgensma).
- [164] Thiel, M.A. et al. Penetration of a topically administered anti-tumor necrosis factor alpha antibody fragment into the anterior chamber of the human eye. 120(7) :1403–1408. ISSN 0161-6420, 1549-4713. doi : 10.1016/j.ophtha.2012.12.015. URL [https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(12\)01196-7/abstract](https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(12)01196-7/abstract). Publisher : Elsevier.
- [165] Annexon, Inc. Annexon biosciences reports top-line phase 1b results for novel c1q inhibitor ANX007 in glaucoma. URL <https://www.biospace.com/article/-annexon-biosciences-reports-top-line-phase-1b-results-for-novel-c1q-inhibitor-anx007-in-glaucoma/>.
- [166] Rusciano, D. et al. Neuroprotection in glaucoma : Old and new promising treatments. 2017 :1–19. ISSN 1687-6334, 1687-6342. doi : 10.1155/2017/4320408. URL <https://www.hindawi.com/journals/aps/2017/4320408/>.
- [167] Tatton, W. et al. Hypothesis for a common basis for neuroprotection in glaucoma and alzheimer’s disease. 48(2) :S25–S37. ISSN 00396257. doi : 10.1016/S0039-6257(03)00005-5. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039625703000055>.

- [168] Osborne, N.N., Wood, J.P. and Chidlow, G. *Invited Review* : neuroprotective properties of certain  $\beta$ -adrenoceptor antagonists used for the treatment of glaucoma. 21(3) :175–181. ISSN 1080-7683, 1557-7732. doi : 10.1089/jop.2005.21.175. URL <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jop.2005.21.175>.
- [169] Noveome Biotherapeutics. ST266—a next-generation anti-inflammatory and neuroprotective platform biologic. URL <https://www.nature.com/articles/d43747-020-00837-3>.
- [170] Guo, L. et al. Topical recombinant human nerve growth factor (rh-NGF) is neuroprotective to retinal ganglion cells by targeting secondary degeneration. 10(1) :3375. ISSN 2045-2322. doi : 10.1038/s41598-020-60427-2. URL <https://www.nature.com/articles/s41598-020-60427-2>. Nature Publishing Group.
- [171] Haute Autorité de Santé. OXERVATE (cenegermin), recombinant human nerve growth factor, . URL [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2820103/en/oxervate-cenegermin-recombinant-human-nerve-growth-factor](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2820103/en/oxervate-cenegermin-recombinant-human-nerve-growth-factor).
- [172] Eyetronic. Eyetronic presentation OIS@AAO 2019. URL <https://ois.net/wp-content/uploads/2019/10/Eyetronic-Presentation-OIS-2019-Final.pdf>.
- [173] Gall, C. et al. Alternating current stimulation for vision restoration after optic nerve damage : A randomized clinical trial. 11(6) :e0156134. ISSN 1932-6203. doi : 10.1371/journal.pone.0156134. URL <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0156134>.
- [174] Payne, A. et al. Antioxidant drug therapy approaches for neuroprotection in chronic diseases of the retina. 15(2) :1865–1886. ISSN 1422-0067. doi : 10.3390/ijms15021865. URL <http://www.mdpi.com/1422-0067/15/2/1865>.
- [175] Martucci, A. and Nucci, C. Evidence on neuroprotective properties of coenzyme q10 in the treatment of glaucoma. 14(2) :197. ISSN 1673-5374. doi : 10.4103/1673-5374.244781. URL <http://www.nrronline.org/text.asp?2019/14/2/197/244781>.

# Annexes



Dénomination Commune Internationale (DCI)	Nom de spécialités (nom commercial)	Nombre usuel d'ins- tillations	Conditions de conservations du flacon
Pilocarpine	ISOPTO- PILOCARPINE 2% Collyre FI/10mL	Une seule goutte suf- fit, à instiller dans l'œil malade bien ouvert. Le nombre d'instilla- tions est défini par votre médecin.	15 jours après ouver- ture du flacon
	PILOCARPINE FAURE 1% Collyre sol en récipient uni- dose 100Unid/0,4mL  PILOCARPINE FAURE 2 % Collyre en récipient unidose 100Unid/0,4mL	1 goutte 3 à 4 fois par jour	Jeter après utilisation

Table 13 – Spécialités commercialisées des collyres antiglaucomateux parasympho-  
mimétique<sup>[2]</sup>

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Nom de spécialités (nom commercial)	Nombre d'ins-tillations	Conditions de conservations du flacon
Bimatoprost	LUMIGAN 0,1 mg/mL Collyre sol FI/3mL <u>Générique :</u> BIMATOPROST 0,1 mg/mL, collyre en solution FI/3mL  LUMIGAN 0,3 mg/mL Collyre en sol FI/3mL <u>Générique :</u> BIMATOPROST 0,3 mg/mL collyre en solution FI/3mL	Une goutte, une fois par jour - le soir	28 jours après ouverture du flacon, à T° ambiante
Latanoprost	MONOPROST 50 µg/mL Collyre en sol en récipient unidose 30Unid/0,2mL	Une goutte, une fois par jour - le soir	Jeter après utilisation
	VIZILATAN 50 microgrammes/mL, collyre en solution  XALATAN 50 µg/ml Collyre sol FI/2,5mL <u>Générique :</u> LATANOPROST 50µg/ml Collyre en solution FI/2,5ml	Une goutte, une fois par jour - le soir	28 jours après ouverture du flacon, à T° ambiante
Travoprost	TRAVATAN® 40µg/mL (collyre solution) <u>Générique :</u> TRAVOPROST 40µg/mL Collyre sol FI/2,5ml	Une goutte, une fois par jour - le soir	28 jours après ouverture du flacon, à T° ambiante

Table 14 – Spécialités commercialisées des collyres antiglaucomeux analogues de prostaglandines<sup>[2][25]</sup>

Dénomination Commune Internationale	Nom de spécialités (nom commercial)	Nombre d'ins-tillations	Conditions de conservations du flacon
Bétaxolol	BETOPTIC 0,5% collyre	1 goutte, 2 fois par jour (matin et soir).	15 jours après ouverture du flacon, à T° ambiante (t<25°C)
Cartéolol	CARTEOL 1% Collyre sol FI/3mL CARTEOL 2% Collyre sol FI/3mL	1 goutte dans l'œil malade, 2 fois par jour (matin et soir).	15 jours après ouverture du flacon, à T° ambiante
	CARTEOL LP 1% Collyre CARTEOL LP 2% Collyre	1 goutte dans l'œil (les yeux) malade(s) une fois par jour, le matin	28 jours après ouverture du flacon, à T° ambiante pour les flacons
Levobunolol	BETAGAN 0,5% collyre sol en récipient unidose	1 goutte dans l'œil malade, 2 fois par jour	Jeter après utilisation. Maximum 15 jours après ouverture du flacon, à T° ambiante

Table 15 – Spécialités commercialisées des collyres antiglaucomateux  $\beta$ -bloquants<sup>[2]</sup>  
(1/2)

Dénomination Commune Internationale	Nom de spécialités (nom commercial)	Nombre d'ins-tillations	Conditions de conservations du flacon
Maléate de timolol	GELTIM LP 1 mg/g, gel ophtalmique en récipient unidose	1 goutte, une fois par jour, le matin	Jeter après utilisation
	OPHTIM 0,25%® (collyre solution en récipient unidose) OPHTIM 0,50%® (collyre solution en récipient unidose)	1 goutte dans l'œil malade, 2 fois par jour (matin et soir)	Jeter après utilisation
	TIMABAK 0,25% Collyre sol FI/5mL TIMABAK 0,5% Collyre sol FI/5mL	1 goutte dans l'œil malade, 2 fois par jour (matin et soir).	8 semaines après ouverture du flacon, à T° ambiante
	TIMOCOMOD 0,25% Collyre en sol FI/5mL TIMOCOMOD 0,50% Collyre en sol FI/5mL	1 goutte dans l'œil malade, 2 fois par jour (matin et soir)	12 semaines après ouverture du flacon, à T° ambiante
	TIMOPTOL 0,25 <u>Générique</u> : TIMOLOL 0,25% (collyre solution) TIMOPTOL 0,50% (collyre solution) <u>Générique</u> : TIMOLOL 0,50% (collyre solution)	1 goutte dans l'œil malade, 2 fois par jour (matin et soir).	28 jours après ouverture du flacon, à T° ambiante
	TIMOPTOL LP 0,25% Collyre sol FI/2,5mL TIMOPTOL LP 0,50% Collyre sol FI/2,5mL	1 goutte dans l'œil malade, 1 fois par jour	28 jours après ouverture du flacon, à T° ambiante

Table 16 – Spécialités commercialisées des collyres antiglaucomateux  $\beta$ -bloquants<sup>[2]</sup>  
(2/2)

Dénomination Commune Internationale	Nom de spécialités (nom commercial)	Nombre d'ins-tillations	Conditions de conservations du flacon
Apraclonidine	IOPIDINE 0,5% Collyre FI/5mL	1 goutte 2 à 3 fois par jour	28 jours après ouverture du flacon, à T° ambiante
Brimonidine	ALPHAGAN 0,2% (2 mg/ml) Collyre sol FI/5mL  Générique : Brimonidine 0,2% (collyre solution)	1 goutte dans l'œil malade, 2 fois par jour (matin et soir).	28 jours après ouverture du flacon, à T° ambiante

Table 17 – Spécialités commercialisées des collyres antiglaucomateux agonistes  $\alpha$ -adrénergiques sélectifs<sup>[2]</sup>

Dénomination Commune Internationale	Nom de spécialités (nom commercial)	Nombre d'ins-tillations	Conditions de conservations du flacon
Brinzolamide	AZOPT 10mg/ml (collyre en suspension) Générique : BRINZOLAMIDE 10mg/ml (collyre susp) FI/5mL	1 goutte dans l'œil ou les yeux atteint(s), deux fois par jour, matin et soir	28 jours après ouverture du flacon, à T° ambiante
Dorzolamide	TRUSOPT 20mg/ml (collyre solution) Générique : DORZOLAMIDE 20mg/ml® (collyre solution)	1 la dose habituelle est d'une goutte dans l'œil (les yeux) atteint(s) trois fois par jour, par exemple le matin, l'après-midi et le soir	28 jours après ouverture du flacon, à T° ambiante

Table 18 – Spécialités commercialisées des collyres antiglaucomateux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique<sup>[2][25]</sup>

<b>Dénomination Commune Internationale</b>	<b>Nom de spécialités (nom commercial)</b>	<b>Posologie</b>
Acétazolamide	DIAMOX 250 mg cp séc	<p>Adulte : la posologie usuelle est de 1 à 2 comprimés par jour. Elle peut être augmentée jusqu'à 4 comprimés par jour.</p> <p>Enfant de plus de 6 ans : 5 à 10 mg/kg/jour</p>

Table 19 – Spécialité commercialisée d'antiglaucomeux inhibiteur de l'anhydrase carbonique *per os*<sup>[2]</sup>

Associations de classes	DCI	Nom de spécialités (nom commercial)	Nb d'instillations	Conservation
bêta-bloquant + inhibiteur de l'anhydrase carbonique	timolol maléate + brinzolamide	AZARGA 10mg/mL+5mg/mL Col susp FI/5mL Générique : BRINZOLAMIDE / TIMOLOL 10mg/5mg par mL collyre en solution	Une goutte dans l'œil ou les yeux atteint(s), deux fois par jour	28 jours après ouverture du flacon, à T° ambiante
		COSIDIME 20mg/mL+5mg/mL Collyre FI/5mL	1 goutte matin et soir	28 jours après ouverture du flacon
	timolol maléate + dorzolamide	COSOPT 20mg/mL+5mg/mL Collyre fi/5mL Générique : DORZOLAMIDE / TIMOLOL 20mg/5mg par mL collyre en solution	1 goutte matin et soir	28j une fois flacon ouvert, à T° ambiante
		DUALKOPT 20mg/mL+5mg/mL Coll. FI/10mL	1 goutte, matin et soir	60j après ouverture, à T° ambiante
		COSTEC 20mg/mL+5mg/mL Coll. FI/10mL	1 goutte, matin et soir	60j après ouverture, à T° ambiante
		XALACOM 50µg/mL+5mg/mL FI. 2,5mL Générique : LATANOPROST / TIMOLOL 50µg/5mg par mL, collyre en solution	1 goutte, 1 fois/j, le matin ou le soir	28j, une fois flacon ouvert, à T° ambiante (à l'abri de la lumière)
bêta-bloquant + analogue de prostaglandines	timolol maléate + bimatoprost	GANFORT 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Collyre (solution en flacon ou en récipient unidose)	1 goutte, 1 fois/j, le matin ou le soir	28j, une fois flacon ouvert, à T° ambiante
		DUOTRAV 40 µg/ml+5 mg/ml Collyre sol FI PP Générique : TRAVOPROST / TIMOLOL 40µg/5mg par mL, collyre en solution	1 goutte, le matin ou le soir	28 j, après ouverture, à T° ambiante

Table 20 – Spécialités commercialisées d'associations d'antiglaucmateux<sup>[2]</sup> (1/2)

Associations de classes	DCI	Nom de spécialités (nom commercial)	Nb d'instillations	Conservation
bêta-bloquant + sympathomimétiques agonistes sélectifs alpha-2	timolol maléate + brimonidine	COMBIGAN 2mg/mL + 5mg/mL Collyre sol FI/5mL Générique : BRIMONIDINE / TIMOLOL 2mg/5mg par mL, collyre en solution	Une goutte dans l'œil ou les yeux atteint(s), une fois par jour, le matin ou le soir	28 jours après ouverture du flacon, à T° ambiante
inhibiteur de l'anhydrase carbonique + analogue de prostaglandines	brinzolamide + brimonidine	SIMBRINZA 10mg/mL + 2mg/mL Collyre en suspension FI/5mL	1 goutte 2 fois par jour	28 jours après ouverture du flacon, à T° ambiante

Table 21 – Spécialités commercialisées d'associations d'antiglaucomeux<sup>[2]</sup> (2/2)

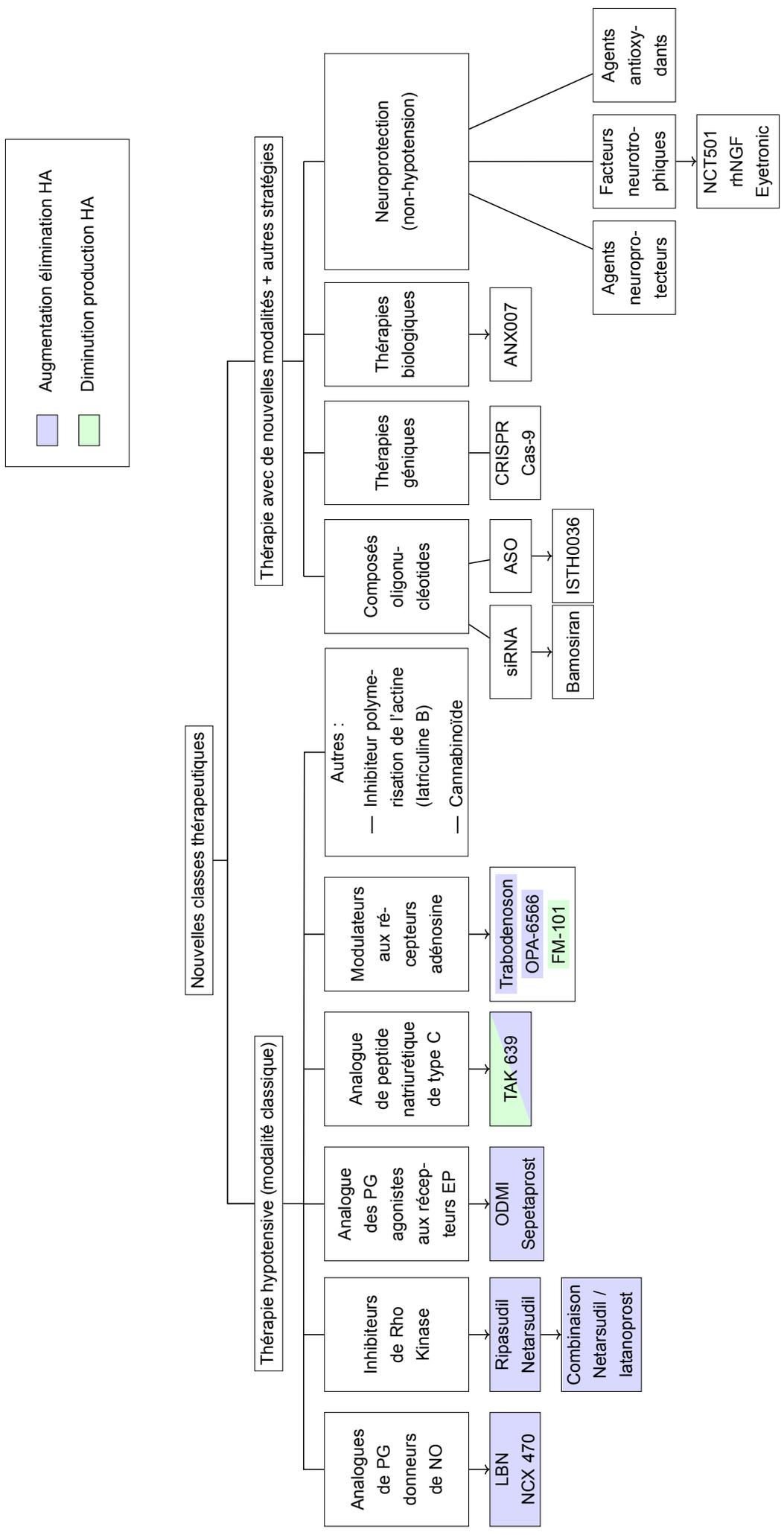


Figure 38 – Nouvelles classes thérapeutiques

<b>Classe thérapeutique</b>	<b>DCI</b>	<b>Nom de spécialités</b>	<b>Nombre d'ins-tillations</b>	<b>Conditions de conservation</b>
Analogues de PG donneurs de NO	LBN	VYZULTA	Une goutte, une fois par jour $\rightarrow$ le soir, dans l'œil ou les yeux atteint(s)	Entre 2 et 8°C, quand le flacon reste fermé. 8 semaines après ouverture du flacon, à T° ambiante
Inhibiteurs de Rho kinase	Ripasudil	GLANATEC	1 goutte dans l'œil malade, 2 fois par jour	28 jours après ouverture du flacon, à T° ambiante
	Netarsudil	RHOPRESSA RHOKIINSA	Une goutte, une fois par jour le soir, dans l'œil ou les yeux atteints	Entre 2 et 8°C, quand le flacon reste fermé. 28 jours après ouverture du flacon, à T° ambiante
	Association Netarsudil + Latanoprost	ROCKLATAN ROCLANDA	Une goutte, une fois par jour le soir, dans l'œil ou les yeux atteints	Entre 2 et 8°C, quand le flacon reste fermé. 6 semaines après ouverture du flacon, à T° ambiante
Agonistes des récepteurs prostanoïdes	OMDI	EYBELIS	Une goutte, une fois par jour le soir, dans l'œil ou les yeux atteints	Entre 2 et 8°C, quand le flacon reste fermé. 28 jours après ouverture du flacon, à T° ambiante

Table 22 – Récapitulatif des différentes spécialités des nouvelles classes thérapeutiques hypotensives émergentes

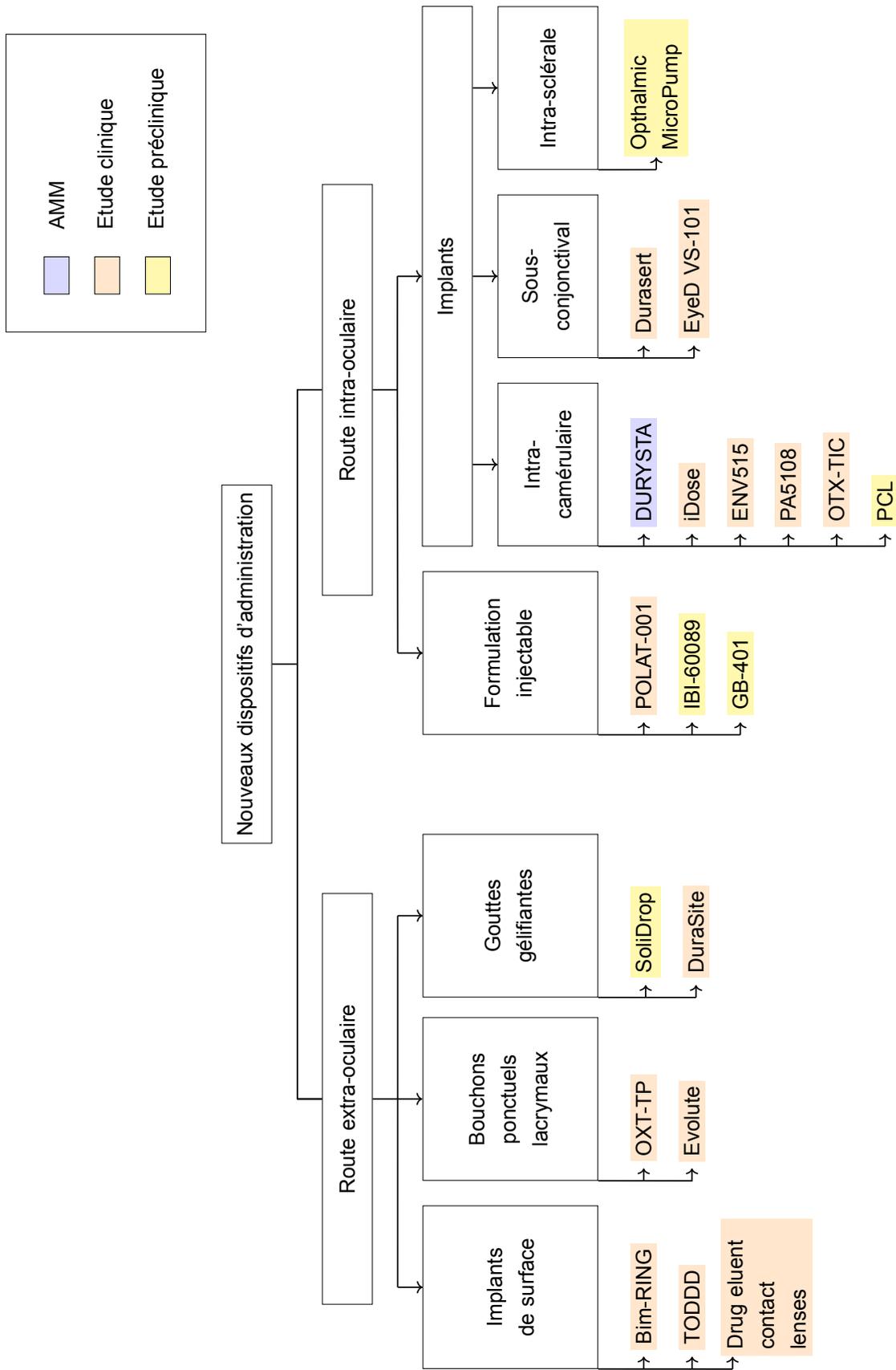


Figure 39 – Organigramme récapitulatif des nouveaux dispositifs d'administration

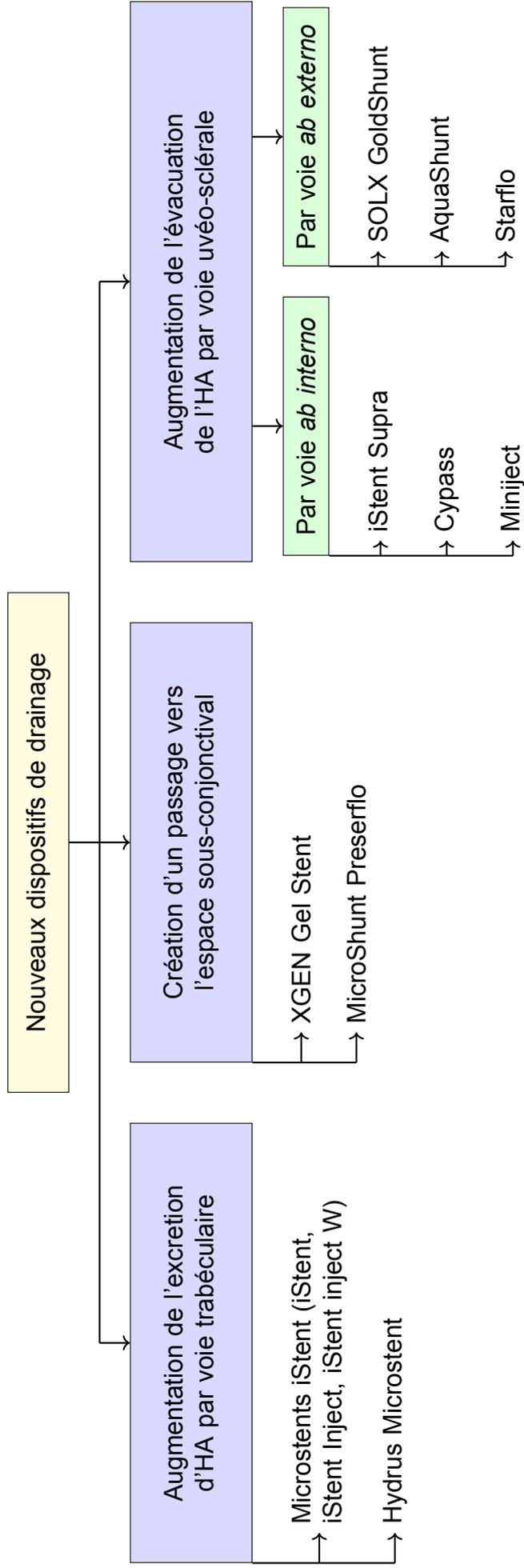


Figure 40 – Organigramme récapitulatif des nouveaux dispositifs de drainage utilisés en chirurgie

**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : LANDAIS Grégoire      INE : 0904045624M

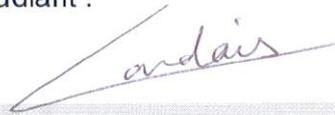
Date, heure et lieu de soutenance :

Le | 1 | 4 | | 0 | 9 | | 2 | 0 | 2 | 1 | à 18 h 15 Amphithéâtre ou salle : Amie

**Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat**

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :



**Avis du directeur de thèse**

Nom : GRESSIER

Prénom : Bernard

- Favorable  
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 8/6/21  
Signature:

**Professeur B. GRESSIER**  
**Professeur des Universités**  
**Praticien Hospitalier**

**REÇU le**  
**15 JUN 2021**  
Rép: .....

**Avis du président du jury**

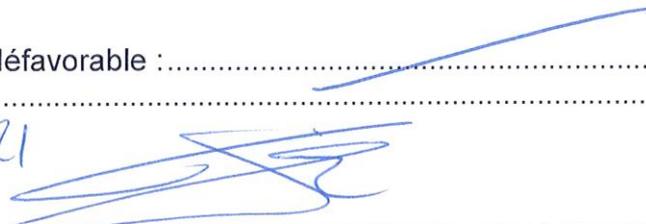
Nom : DINE

Prénom : Thierry

- Favorable  
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 8/6/21  
Signature:



**Décision du Doyen**

- Favorable  
 Défavorable

Le 17/6/21

Le Doyen

  
B. DÉCAUDIN



# SERMENT DE GALIEN



**E**n présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;
- De coopérer avec les autres professionnels de santé.

**Q**ue les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date :

Signature de l'étudiant(e) et du Président du jury



Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2020/2021

**Nom :** LANDAIS  
**Prénom :** Grégoire

**Titre de la thèse :** Le glaucome à angle ouvert : prise en charge et nouvelles thérapeutiques

**Mots-clés :** Glaucome à angle ouvert ; physiopathologie ; stratégies thérapeutiques ; rôle du pharmacien d'officine ; nouvelles classes médicamenteuses ; donneurs de NO ; inhibiteurs de Rho kinase ; agoniste des récepteurs prostanoïdes ; dispositifs d'administration innovants ; chirurgies micro-invasives du glaucome ; composés oligonucléotidiques ; thérapies géniques et biologiques ; neuroprotection.

---

**Résumé :**

Selon les estimations actuelles, avec entre 80 et 100 millions d'individus touchés dans le monde, dont 1,5 millions en France, le glaucome est la 2<sup>e</sup> cause de cécité dans les pays développés. Cette famille de neuropathies optiques comprend en particulier le glaucome à angle ouvert. Celui-ci, d'évolution lente, est caractérisé par une hypertension intraoculaire, une altération du champ visuel et une atrophie du nerf optique. Cela est le plus souvent lié à une gêne à l'écoulement de l'humeur aqueuse.

Pour l'heure, il n'existe aucun traitement pour guérir de cette pathologie, mais seulement des thérapeutiques au long cours pour abaisser et stabiliser la pression intraoculaire. Les pharmaciens d'officine ont alors le rôle d'écouter et de conseiller au mieux les patients sur leur prise en charge et sur l'usage des traitements actuels.

La recherche continue afin de trouver des nouveautés et accroître l'arsenal thérapeutique dans cette indication. En effet, de nouvelles thérapeutiques sont à l'étude aujourd'hui. Et de nouvelles molécules et des classes médicamenteuses innovantes devraient arriver sur le marché européen et français à l'avenir. Parmi celles-ci, on peut citer, par exemple, le latanoprostene bunod comme chef de file des analogues de prostaglandines donneurs de NO ou encore le ripasudil ou netarsudil en tant que représentants de la famille des inhibiteurs de Rho kinase.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Professeur **DINE Thierry**, Praticien Hospitalier, Groupe Hospitalier Loos-Haubourdin, Faculté de Pharmacie de Lille

**Assesseur(s) :** Professeur **GRESSIER Bernard**, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier d'Armentières, Faculté de Pharmacie de Lille

**Membre(s) extérieur(s) :**

- **Madame VERMES-VANHEEMS Corinne**, Docteur en pharmacie, Pharmacien titulaire d'officine "Pharmacie de la Mitterie" – Lomme
- **Monsieur GELLENS Pierre-Luc**, Docteur en pharmacie, Pharmacien adjoint - Dunkerque