

Nouveautés et thérapies émergentes pour le glaucome



Chris Wroten, D.O., dipl. ABO, est diplômé du Southern College of Optometry et associé et chef de l'exploitation des Bond-Wroten Eye Clinics. Le Dr Wroten a participé à des recherches cliniques, rédigé des rapports d'observations cliniques et des articles sur les soins oculovisuels, donné des conférences en tant que conférencier de formation continue et présenté des affiches et des ateliers éducatifs dans le cadre de conférences optométriques régionales et nationales. Outre les soins oculovisuels primaires, ses domaines d'intérêt particuliers sont le traitement et la prise en charge des maladies oculaires et les lentilles cornéennes.

On ne sait au juste quand la neuropathie optique progressive qu'est le glaucome a été découverte, mais elle est décrite dans la documentation médicale depuis les temps anciens. Hippocrate a évoqué la cécité des personnes âgées qu'il a appelée « glaykoseis ». Bien plus tard, un ophtalmologue anglais, Richard Banister, a été le premier à constater un rapport de corrélation avec une pression intraoculaire (PIO) élevée. L'invention de l'ophtalmoscope par Hermann von Helmholtz au milieu des années 1800 a permis une première visualisation in vivo des changements glaucomateux du nerf optique et, en 1862, Franciscus Donders a inventé le terme « Glaukoma simplex » pour décrire la cécité résultant d'une PIO élevée. Peu après, l'invention du tonomètre, le développement de la périmétrie et l'utilisation de la cocaïne comme anesthésique ont fait progresser le diagnostic du glaucome.¹

Les premières thérapies contre le glaucome étaient en fait des interventions chirurgicales; Friedrich von Graefe a réalisé la première iridectomie en 1856. Depuis, la trabéculotomie, la trabéculoplastie et l'implantation de tubes de drainage, ainsi que les interventions chirurgicales microinvasives plus récentes contre le glaucome (MIGS), ont vu le jour comme moyens de traitement efficaces. Chose peut-être un peu surprenante, le traitement pharmaceutique du glaucome n'a commencé qu'en 1875 avec la découverte de la pilocarpine, puis a progressé plutôt lentement au cours des 120 années suivantes avec la mise au point de bêta-bloquants topiques, d'agonistes alpha et d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. Le lancement des analogues topiques de la prostaglandine vers le tournant du XXI^e siècle a marqué une autre étape dans le traitement du glaucome en réduisant la fréquence des doses et en améliorant en même temps l'effet hypotensif oculaire.¹

Pourtant, la prévalence du glaucome, souvent décrit comme « le voleur furtif de la vue », continue de s'accroître. En fait, d'ici l'an 2020, la prévalence mondiale du glaucome chez les personnes âgées de 40 à 80 ans devrait atteindre 76 millions selon les prévisions, avec une nouvelle augmentation à 112 millions d'ici 2040, ce qui aura un impact disproportionné sur les populations d'Afrique et d'Asie (figure 1).²

À l'échelle mondiale, on estime que 4,5 millions de patients sont atteints de cécité glaucomateuse,³ ce qui en fait la deuxième cause de cécité dans le monde selon l'Organisation mondiale de la Santé. Malgré une éducation accrue des patients, de nouvelles technologies de diagnostic, une meilleure compréhension de la pathophysiologie du glaucome, un plus grand choix de thérapies pharmaceutiques et une amélioration des options et des résultats chirurgicaux, le nombre de cas de cécité due au glaucome devrait monter à 11,2 millions d'ici 2020.³ Ajoutons qu'il est estimé que, même dans les pays développés, jusqu'à la moitié de ses victimes n'en sont même pas conscientes à cause de son caractère insidieux; ce pourcentage pourrait atteindre les 90 % dans les pays sous-développés.⁴ Vu ces chiffres effarants, on poursuit la recherche dans l'espoir de découvrir un jour un remède à cette maladie, tandis que les options pharmaceutiques et thérapeutiques continuent d'évoluer et de s'améliorer. En tant que docteurs en optométrie, nous avons joué un rôle primordial en sauvant la vue d'innombrables patients atteints de glaucome au cours des dernières décennies. Examinons brièvement quelques nouveaux traitements du glaucome qui pourraient encore améliorer la qualité de vie et réduire la morbidité chez nos patients atteints de cette maladie.

AGENTS PHARMACEUTIQUES

Il s'était écoulé plus de deux décennies depuis l'avènement d'une catégorie vraiment nouvelle de médicaments contre le glaucome et, en décembre 2017, deux nouveaux agents antiglaucome dotés de mécanismes d'action uniques ont été homologués par la Food and Drug Administration aux États-Unis. Le premier est le bunod de latanoprostène (Vyzulta^{MC}, Bausch & Lomb, Rochester, NY), médicament topique qui est administré une fois par jour et qui se décompose en acide de latanoprost, analogue bien établi de la prostaglandine qui remodèle la matrice extracellulaire du muscle ciliaire pour améliorer l'écoulement uvéoscléral aqueux, et en un nouveau donneur d'oxyde nitrique qui agit directement sur le trabéculum pour détendre le muscle lisse et encore favoriser l'écoulement de l'humeur aqueuse (figure 2).^{5,6}

Figure 1 : On prévoit que la prévalence mondiale du glaucome chez les gens âgés de 40 à 80 ans devrait atteindre les 112 millions d'ici 2040.²

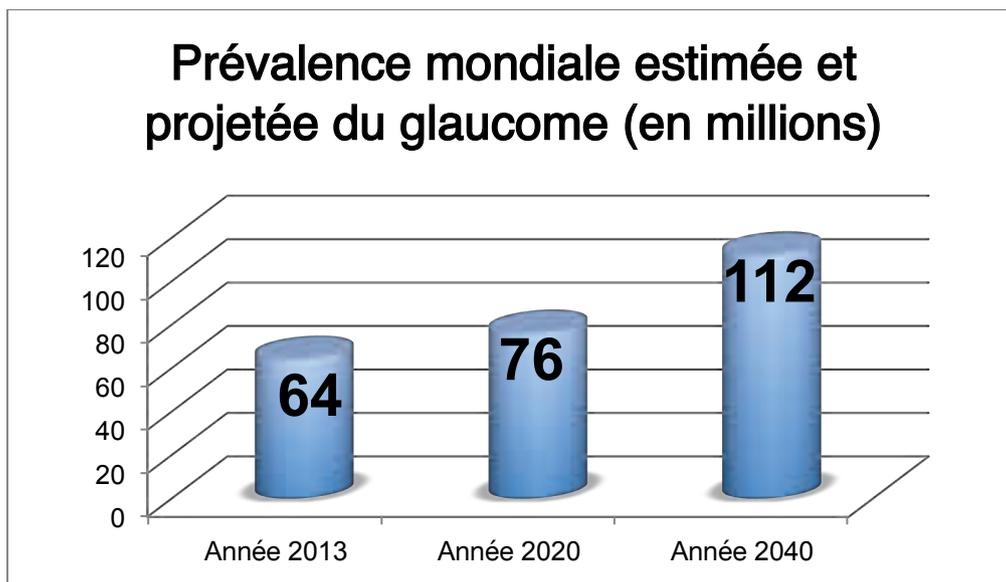
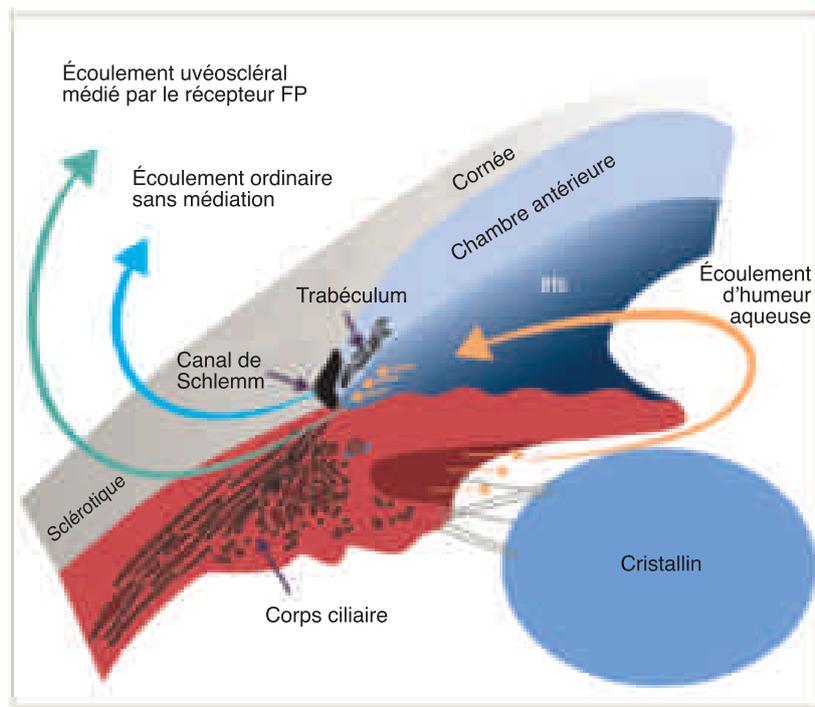


Figure 2 : Le double mécanisme d'action du bunod de latanoprostène (VyzultaMC) comprend l'effet classique de l'analogue de la prostaglandine sur l'écoulement uvéoscléral par l'acide de latanoprost et l'effet d'un donneur d'oxyde nitrique agissant directement sur le trabéculum et le canal de Schlemm pour encore faciliter l'écoulement de l'humeur aqueuse. (Voir réf. 6)



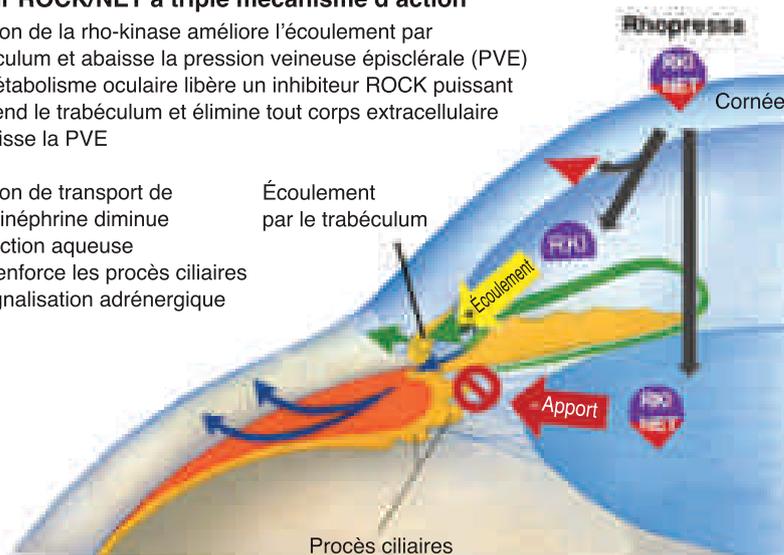
FP = récepteur F de la prostaglandine; ON = oxyde nitrique

Le second médicament nouvellement homologué contre le glaucome, le netarsudil (Rhopressa^{MC}, Aerie Pharmaceuticals, Durham, NC), représente une toute nouvelle catégorie de médicaments appelés inhibiteurs de la rho-kinase (ROCK). Les inhibiteurs ROCK relâchent le muscle lisse dans le trabéculum pour augmenter l'écoulement d'humeur aqueuse, tout en réduisant la pression veineuse épisclérale et en facilitant encore l'écoulement. Ce sont là deux mécanismes d'action uniques qui n'ont rien en commun avec les autres médicaments actuellement disponibles contre le glaucome. Le netarsudil comprend un inhibiteur de transport de la norépinéphrine (NET) qui supprime la production aqueuse pour ainsi constituer un troisième mécanisme d'action (fig. 3).⁷

Figure 3 : Le triple mécanisme d'action du netarsudil (Rhopressa^{MC}) comprend la détente du trabéculum, l'inhibition de la production aqueuse et l'abaissement de la pression veineuse épisclérale (PVE). (Source : Aerie Pharmaceuticals)

Inhibiteur ROCK/NET à triple mécanisme d'action

1. L'inhibition de la rho-kinase améliore l'écoulement par le trabéculum et abaisse la pression veineuse épisclérale (PVE)
 - Le métabolisme oculaire libère un inhibiteur ROCK puissant
 - Il détend le trabéculum et élimine tout corps extracellulaire
 - Il abaisse la PVE
2. L'inhibition de transport de la norépinéphrine diminue la production aqueuse
 - Elle renforce les procès ciliaires de signalisation adrénérergique



Des préparations en combinaison d'inhibiteurs ROCK et NET, jointes à un analogue de la prostaglandine à des fins d'accroissement de l'écoulement uvéoscléral, créeront un quadruple mécanisme d'action que l'on est en train de mettre au point et qui pourrait être disponible dans le commerce dans la prochaine année.

Les recherches se poursuivent en vue d'améliorer l'administration des agents pharmaceutiques hypotensifs existants de l'œil et diverses entreprises signalent de premiers succès dans des essais portant sur les lentilles cornéennes à élution médicamenteuse contre le glaucome, les insertions à base de fornix de la paupière, les bouchons lacrymaux et les inserts intracaniculaires. On étudie aussi des préparations d'agents pharmaceutiques actuellement disponibles sous une forme injectable à l'intérieur et autour de l'œil contre le glaucome, ainsi que l'impression tridimensionnelle de produits pharmaceutiques existants et de leurs équivalents nanométriques pour une amélioration considérable de l'efficacité et une réduction de la fréquence posologique et, en même temps, des concentrations médicamenteuses.

Une autre molécule entièrement nouvelle qui offre un potentiel d'utilisation contre le glaucome est l'aminoguanidine créée à l'origine pour le traitement de la néphropathie diabétique. Il s'agit d'un inhibiteur de la synthétase de l'oxyde nitrique, enzyme présente en forte concentration dans le nerf optique des patients atteints de glaucome. Dans une première étude sur des rats de laboratoire souffrant d'une PIO chronique modérément élevée et auxquels on a donné de l'eau potable avec ce médicament, les sujets traités à l'aminoguanidine ont perdu 10 % des cellules de leurs ganglions rétinien, alors que le groupe témoin non traité en perdait 36 %.¹¹ Ce qu'il faut retenir avant tout, c'est que l'aminoguanidine n'avait aucun effet sur la PIO, mais semblait tout de même assurer une certaine forme de neuroprotection. Jusqu'à présent, il n'y a pas eu d'essais cliniques sur des êtres humains, et un débat s'est engagé au sein de la communauté de recherche sur le rôle que peut jouer ou non la synthétase de l'oxyde nitrique dans le glaucome.

Les composés que nous avons évoqués ne donnent qu'une modeste idée de ce qu'on peut trouver dans la filière de la recherche et du développement dans ce qui demeure une recherche pleine d'espoir sur des médicaments plus abordables et plus efficaces contre le glaucome.

PROCÉDURES THÉRAPEUTIQUES

Les procédures de thérapie antiglaucome continuent d'être étudiées. On examine notamment un implant intraoculaire du cristallin qui pourrait assurer un monitoring continu d'une pression intraoculaire « pseudo » comme la lentille cornéenne Triggerfish^{MC}. De plus, deux entreprises sont en voie de mettre au point un appareil à ultrasons de faible puissance et à basse fréquence contre le glaucome. L'un d'eux, appelé « Therapeutic Ultrasound for Glaucoma » (TUG^{MC} qui vient d'Eye Sonix à Long Beach en Californie; figure 4), vise à provoquer une réaction inflammatoire dans la chambre antérieure et le trabéculum pour améliorer l'écoulement d'humeur aqueuse. Dans un premier essai, on a constaté une diminution de 20 % de la PIO pendant au moins un an chez 74 % des patients ayant une PIO élevée avant traitement.¹²

Figure 4 : Le « Therapeutic Ultrasound for Glaucoma » (TUG^{MC} de Eye Sonix) est l'une des deux technologies antiglaucome aux ultrasons qui ne procède pas par incision pour stimuler l'écoulement de l'humeur aqueuse. (source : Eye Sonix)



Figure 5 : Les lunettes Balance Goggles^{MC} mises au point par Berdahl créeraient un petit vide devant les yeux des patients atteints de glaucome pour régler la différence de pression PIO-PIC. (source : Equinox)



Enfin, Berdahl a émis l'hypothèse que le glaucome est le résultat d'un déséquilibre entre la pression intracrânienne (PIC) d'un patient et sa PIO et que, lorsque la seconde est beaucoup plus grande que la première, une altération glaucomeuse résulte de cette différence de pression et de son effet sur le métabolisme du nerf optique.¹³ Berdahl est à mettre au point des lunettes spéciales appelées « Balance Goggles^{MC} » (Equinox, Sioux Falls, SD), qui sont semblables aux lunettes de natation munies d'un petit dispositif à vide qu'un patient atteint de glaucome porterait la nuit pour créer un petit vide devant ses yeux et ainsi agir sur la différence de pression PIO-PIC (figure 5). Des essais cliniques de ce nouveau concept chez les humains sont en cours, et il pourrait s'agir du premier traitement du glaucome qui n'est pas chirurgical ni ne fait appel aux produits pharmaceutiques.

Bien sûr, nous ne donnons ici qu'une petite idée du courant d'innovation dans le traitement du glaucome. À mesure que s'étend la filière oculo-visuelle des traitements et des technologies dans la prise en charge de cette affection et ailleurs dans notre profession, notre tâche demeure d'examiner chaque nouveauté en toute responsabilité, de défendre les patients contre celles qui ne répondent pas aux normes de soins établies et d'adopter et appliquer comme il se doit les technologies et traitements qui améliorent la qualité de vie de nos patients et accroissent la portée de nos soins. On peut espérer que, dans nos efforts en ce sens et tant qu'une cure du glaucome ne sera pas découverte, le « voleur furtif de la vue » continuera à être pris en flagrant délit et arrêté plus souvent que jamais. ●

RÉFÉRENCES

1. Grewe, R. The history of glaucoma. *Klin Monbl Augenheilkd*; février 1986; 188(2) : 167-169.
2. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*; novembre 2014; 121(11): 2081-90.
3. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*; mars 2006; 90:262-7.
4. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et coll. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol*; août 1991; 109(8): 1090-5.
5. Weinreb RN, Liebmann JM, Martin KR, Kaufman PL, Vittitow JL. Latanoprostene bunod 0.024% in subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension: pooled phase 3 study findings. *J Glaucoma*; janvier 2018; 27(1):7-15.
6. Weinreb RN, Realini T, Varma R. Latanoprostene bunod, a dual-acting nitric oxide donating prostaglandin analog for lowering of intraocular pressure. *US Ophthalmic Rev*; 2016;9(2):80-7.
7. Ren R, Li G, Le TD, Kopczynski C, Stamer WD, Gong H. Netarsudil increases outflow facility in human eyes through multiple mechanisms. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 1^{er} novembre 2016;57(14):6197-209.
8. Lusthaus JA, Goldberg I. Emerging drugs to treat glaucoma: targeting prostaglandin F and E receptors. *Expert Opin Emerg Drugs*; 2016; 21(1):117-28.
9. Hui A, Willcox M. In vivo studies evaluating the use of contact lenses for drug delivery. *Optom Vis Sci*; avril 2016; 93(4):367-76.
10. Chen H. Recent developments in ocular drug delivery. *J Drug Target*; 2015; 23(78):597-604.
11. Neufeld AH, Sawada A, Becker B. Inhibition of nitric-oxide synthase 2 by aminoguanidine provides neuroprotection of retinal ganglion cells in a rat model of chronic glaucoma. *Proc Natl Acad Sci USA*; 1999; 96 (17): 9944-8.
12. Schwartz D, Samples J, Korosteleva O. Therapeutic ultrasound for glaucoma: clinical use of a low-frequency low-power ultrasound device for lowering intraocular pressure. *J Ther Ultrasound*; 2014; 2: 15.
13. Berdahl J. The eye in space. *US Ophthalmic Rev*; 26 septembre 2016; 9(2):76-7.