

Attitudes pratiques

Intérêt des traitements par combinaisons fixes

P. Denis

Service d'ophtalmologie Pavillon C, Hôpital Édouard Herriot ; Place d'Arsonval, 69437 Lyon cedex 03.
Correspondance : philippe.denis@chu-lyon.fr

Practical measures

Advantages of fixed combination treatments

P. Denis

J. Fr. Ophtalmol., 2006; 29, Hors série 2, 2S45-2S48

Even if glaucoma treatment often begins with monotherapy, combined treatments are in fact frequent. However, they are associated with poorer compliance, which may lead to lower efficacy, notably if the delay between two eyedrops is too short. The main advantages of fixed combinations are better therapeutic compliance and a lesser effect of dilution of the first eyedrops by the second. Nevertheless, it is impossible to change the dosing interval of one or the other of the components and adverse side effects cannot be controlled. The fixed combinations available today or in the near future are based for the most part on the combination of timolol and a prostaglandin. Their efficacy is comparable to the efficacy of each of the components or of nonfixed combinations, but it is not strictly equivalent. This difference (on the order of 1 mmHg) could be explained by unsuitable frequency or poor timing of the instillation.

Key-words: Eyedrops, fixed combination, glaucoma, compliance, intraocular pressure, treatment.

Attitudes pratiques

Intérêt des traitements par combinaisons fixes

Même si le traitement du glaucome débute souvent par une monothérapie, les traitements multiples sont fréquents en pratique. Mais ils sont associés à une moins bonne observance pouvant être à l'origine d'une moins bonne efficacité, notamment si le délai entre 2 collyres est trop court. Les principaux avantages des combinaisons fixes sont ainsi une meilleure observance thérapeutique et un moindre effet de dilution du 1^{er} collyre par le second. Ils ont néanmoins pour inconvénients l'impossibilité de modifier la posologie de l'un ou l'autre des composants et de maîtriser les effets indésirables. Les combinaisons fixes disponibles, actuellement ou dans un futur proche, reposent surtout sur l'association du timolol avec une prostaglandine. Leur efficacité est comparable à celle de chacun des composants ou des combinaisons non fixes, mais cependant pas strictement équivalente. Cette différence (de l'ordre de 1 mmHg) pourrait s'expliquer par le rythme ou un moment inadéquat de l'instillation.

Mots-clés : Collyre, combinaison fixe, glaucome, observance, pression intra-oculaire, traitement.

INTRODUCTION

Le traitement médical du glaucome fait appel à des familles thérapeutiques dont la diversité mécanistique et l'efficacité clinique justifient leurs combinaisons. En cas d'insuffisance de contrôle pressonnier, il est possible de choisir une bithérapie, basée sur un bêta-bloquant associé à une prostaglandine ou éventuellement un inhibiteur local de l'anhydrase carbonique ou un agoniste alpha2-adrénergique. Même si le traitement débute souvent par une monothérapie, les traitements multiples sont fréquents en pratique et environ 40 % des patients sont traités par au moins 2 collyres dans l'OHTS (*ocular hypertension treatment study*) et près de 10 % par 3 collyres [1].

2S45

L'OBSERVANCE RIGOUREUSE DU TRAITEMENT EST ESSENTIELLE

La simplification du traitement est un enjeu important pour les patients. L'observance est meilleure en monothérapie qu'en bithérapie et se détériore franchement au-delà de 2 collyres par jour (49 % des patients étaient observants avec une monothérapie *versus* 32 % en bithérapie dans le travail de Patel et Spaeth [2]). La mauvaise observance thérapeutique est sûrement une explication à la progression de certains glaucomes dont la pression intra-oculaire (PIO) est apparemment contrôlée.

Par ailleurs, un second collyre instillé trop vite chasse le premier collyre, le diluant de près de la moitié (45 %) si le patient n'attend que 30 secondes et de 17 % s'il attend 2 minutes [3]. Le délai d'attente idéal entre 2 instillations serait de 5 minutes (0 % de dilution du premier collyre), ce qui est rarement respecté par le patient. Cette démonstration n'est pourtant pas que théorique : l'intervalle de temps entre 2 collyres modifie également leur efficacité, avec des différences moyennes de 2 mmHg selon que le patient attend 5 minutes ou pas [4].

L'ENJEU DES COMBINAISONS FIXES

Les combinaisons fixes apportent une réponse positive à ces problèmes techniques et à quelques autres. Le temps passé pour se traiter est réduit car le nombre de gouttes à instiller est inférieur et il n'y a plus de délai d'attente à respecter. L'exposition de la conjonctive aux conservateurs tel le chlorure de benzalkonium est logiquement moindre qu'avec deux collyres pris séparément, d'où une amélioration théorique de la tolérance locale et générale par un risque toxique moins important. En revanche, l'argument du coût (moindre) est sans doute plus contestable car le prix des bêta-bloquants, qui font partie de la plupart des combinaisons fixes, a beaucoup diminué ces dernières années.

Le profil de tolérance d'une combinaison fixe est globalement équivalent à celui des deux principes actifs qui le composent pris séparément, même si les études cliniques indiquent souvent une incidence moindre des effets indésirables, pour des raisons assez inexplicables. Ceci, combiné avec une meilleure observance thérapeutique, explique le bon contrôle pressionnel permis avec les combinaisons fixes.

Quelques inconvénients

Cependant, le bilan n'est pas que positif. Il est en effet impossible de modifier la posologie ou la concentration, la fréquence d'administration de l'un ou l'autre principe actif. Il est ainsi nécessaire que les deux composants soient donnés à la même fréquence d'instillation, ce qui est possible pour un bêta-bloquant avec une prostaglandine (1 fois par jour) mais beaucoup moins facile avec un inhibiteur local de l'anhydrase carbonique ou un agoniste α_2 -adrénergique qui doivent être instillés 2 à 3 fois par jour pour être pleinement efficaces. Enfin, en cas de survenue d'une intolérance médicamenteuse, il n'est pas possible de déterminer quel collyre est impliqué dans l'effet secondaire.

Les combinaisons fixes disponibles

Le choix des associations fixes a été pendant longtemps dominé par les associations de bêta-bloquants/myotiques,

mais plusieurs spécialités pharmaceutiques ont disparu du marché. Seuls Carpilo® (cartéolol 2 % + pilocarpine 2 %) et Pilobloq® (timolol 0,5 % + pilocarpine 2 %) sont encore disponibles sur le marché français.

Le choix repose aujourd'hui surtout sur Cosopt® (timolol 0,5 % + dorzolamide 2 %) et Xalacom® (timolol 0,5 % + latanoprost 0,005 %), mais devrait bientôt s'élargir avec l'arrivée de collyres associant le timolol 0,5 % avec une prostaglandine, soit le travoprost 0,004 % (Duo trav®) soit le bimatoprost 0,03 %. L'association timolol 0,5 % et brimonidine 0,2 % (Combigan®) devrait également être prochainement disponible.

ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ DES COMBINAISONS FIXES

Comparaison des combinaisons fixes à chacun des composants

La comparaison de Xalacom®, association de timolol et latanoprost en une prise quotidienne, à chacun de ses composants (latanoprost et Timolol) montre un écart pressionnel moyen de 1,9-2,9 mmHg avec le timolol et 1,0-1,2 mmHg avec le latanoprost (différence de PIO moyenne diurne durant les 6 premiers mois de traitement) [5,6]. Ce faible écart avec la prostaglandine a d'ailleurs motivé les autorités sanitaires américaines à refuser sa mise sur le marché aux Etats-Unis.

Le Cosopt® (timolol et dorzolamide), donné 2 fois par jour, a été comparé au Xalacom® [7]. La baisse pressionnelle s'avère un peu plus importante pour Xalacom®, avec des différences certes faibles mais statistiquement significatives, en moyenne de 1 mmHg sur l'ensemble de la courbe diurne et un peu plus autour de 16 heures. En effet, le dorzolamide contenu dans le Cosopt® doit être instillé 3 fois en monothérapie et 2 fois en bithérapie ; une double instillation de dorzolamide peut donc être insuffisante pour couvrir tout le nyctémère, notamment en fin d'après-midi. Cette particularité pharmacodynamique pourrait expliquer l'avantage de Xalacom® sur Cosopt® à ces heures.

Comparaison des combinaisons fixes à l'association des 2 composants

Les opinions sont partagées, mais le sentiment général est que les combinaisons fixes sont parfois moins efficaces que les associations non fixes.

Dans une étude en *cross-over*, 190 patients ont été inclus pour recevoir soit Xalacom® (timolol/latanoprost) le matin puis l'association Xalatan® (latanoprost) + Timolol soit l'inverse [8]. Chez les patients bien équilibrés sous Xalatan® et Timolol, la pression remontait ensuite un peu lorsque les patients recevaient la combinaison fixe.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4025657>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4025657>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)