

GLAUCOMES DES CARNIVORES DOMESTIQUES : REVUE ACTUALISÉE DU TRAITEMENT MÉDICAL ET INTÉRÊT DES PROSTAGLANDINES

CANINE AND FELINE GLAUCOMA: UPDATE ON MEDICAL TREATMENT AND ROLE OF PROSTAGLANDINS

Par Jean-Pierre JEGOU⁽¹⁾
(communication présentée le 5 avril 2007)

RÉSUMÉ

Depuis le 19^e siècle et l'introduction de la pilocarpine, des médicaments appartenant à plusieurs classes thérapeutiques ont été utilisés dans le traitement médical des glaucomes. Ce furent successivement les cholinergiques, les agonistes adrénergiques, les médicaments osmotiques, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, les β bloquants adrénergiques, les agonistes α 2 adrénergiques et récemment les analogues des prostaglandines. Caractérisées par un mode d'action original et inédit sur la voie annexe uvéosclérale d'élimination de l'humeur aqueuse, les prostaglandines présentent un progrès notable dans le traitement médical du glaucome primaire chez le chien.

Mots-clés : glaucome, chien, chat, prostaglandines.

SUMMARY

Since the 19th century and the availability of pilocarpine, different classes of glaucoma medication have appeared. In chronological order they are cholinergics, adrenergic agonists, hyperosmotics, carbonic anhydrase inhibitors, β 2 adrenergic blockers, α 2 adrenergic agonists and more recently prostaglandins. With their original mechanism of action involving uveoscleral drainage of the aqueous humor, prostaglandins have substantially improved canine primary glaucoma medical treatment.

Key-words: glaucoma, dog, cat, prostaglandins.

(1) DMV, 39 rue Rouelle, 75015 Paris. Web : <http://www.ophtanimal.fr>. E-mail: jegoueyclinic@wanadoo.fr

INTRODUCTION

Le traitement des glaucomes du chien et du chat demeure un défi majeur pour le vétérinaire. Dans ce domaine, les analogues des prostaglandines constituent la dernière avancée thérapeutique déterminante. En améliorant bien souvent le pronostic, leur place est devenue primordiale parmi les différentes molécules disponibles dans l'arsenal thérapeutique des glaucomes. L'usage des médicaments de cette nouvelle classe thérapeutique s'impose au fur et à mesure que leurs indications se précisent.

DÉFINITION ET PHYSIOPATHOLOGIE DES GLAUCOMES

Le mot glaucome est un terme générique qui s'applique à de nombreuses affections oculaires. Un glaucome s'installe quand suite à un ou plusieurs événements oculaires, un déficit de l'évacuation de l'humeur aqueuse (HA) hors de l'œil aboutit à une augmentation de la pression intra-oculaire (PIO). Celle-ci entraîne, par des facteurs multiples, la dégénérescence des cellules ganglionnaires avec pour conséquence la neuropathie dégénérative antérieure et l'atrophie du nerf optique. L'atteinte du champ visuel peut aller jusqu'à la cécité (Gelatt & Brooks, 1999). Ont été évoqués les effets mécaniques de la compression sur le flux axoplasmique et la propagation de l'influx nerveux le long des fibres du nerf optique, sur la microcirculation, les conséquences de l'ischémie, les modifications de l'environnement des cellules ganglionnaires (déficit en neurotrophine, effet délétère des augmentations locales de monoxyde d'azote ou de glutamate) (Brooks *et al.* 1989; Béchetole 1997, Brooks *et al.* 1999).

En l'absence d'effet délétère sur la vision, on parle d'hyperpression intra-oculaire. Dans les glaucomes primaires, l'augmentation de la pression intraoculaire a pour origine une difficulté d'écoulement de l'humeur aqueuse à travers la fente ciliaire constitutionnellement anormale (angle étroit, goniodysgénésie, goniodystrophie). Ces glaucomes sont souvent reconnus comme héréditaires avec prédisposition raciale (Cocker américain, Basset-hound, Griffon Korthal, Teckel...). Les chiens sont généralement atteints sur un œil avant de connaître une évolution similaire sur l'œil adelphe dans environ 50 % des cas (Slater 1986). Le glaucome à angle étroit est déclenché par la fermeture de l'angle irido-cornéen, initialement ouvert, qui se ferme progressivement jusqu'à son occlusion par un pli de la base de l'iris avec collapsus brutal de la fente ciliaire (B. P. Wilcock, communication personnelle). Parmi les goniodysgénésies, la goniodysplasie du ligament pectiné est la plus fréquente chez le chien. Elle résulte d'un défaut de résorption de la bande de tissu mésodermique dont la persistance détermine une moindre perméabilité du ligament pectiné (Gelatt & Brooks, 1999). Le diagnostic s'effectue par l'examen de l'angle irido-cornéen en gonioscopie ou en échographie haute fréquence. Exceptionnel chez le chien, le glaucome par goniodystrophie correspond au glaucome le plus répandu chez l'homme, le glaucome chronique à angle ouvert. Il est dû à une pertur-

bation de l'excrétion de l'HA. Alors que l'angle irido-cornéen apparaît anatomiquement normal, sa physiologie est modifiée (Knepper *et al.* 1996; Kubota *et al.* 1997).

Dans les glaucomes secondaires, l'augmentation de la pression intraoculaire est liée à une autre affection oculaire qui perturbe la circulation de l'humeur aqueuse. C'est un obstacle au passage de l'humeur aqueuse à travers la pupille ou une gêne à son élimination à travers la fente ciliaire obstruée ou comprimée. Les causes sont variées: luxation antérieure du cristallin, iridocyclite, traumatisme contusif ou perforant, intumescence du cristallin, décollement de rétine rhégmotogène, tumeur intra-oculaire, infiltration par des mélanocytes (Smith *et al.* 1993, Jégou & Laforge, 2007). Pour les glaucomes secondaires, le terme de glaucome peut déroger à la stricte définition d'un glaucome puisque la cécité connaît bien souvent une cause autre que la neuropathie optique comme c'est le cas lors de décollement de rétine et que la dominante est l'hyperpression intra-oculaire.

OBJECTIF ET PRINCIPES DANS LE TRAITEMENT DES GLAUCOMES

L'objectif majeur du traitement d'un glaucome est de diminuer la pression intra-oculaire afin de la ramener à une valeur compatible avec un fonctionnement normal de la papille optique (Brooks *et al.* 1989; Hamard & Hamard, 1997). Si la vision est irrémédiablement abolie, il s'agit de conserver un globe oculaire d'aspect convenable et non douloureux. L'œil adelphe d'un œil ayant subi une crise aiguë de glaucome primaire doit quant à lui bénéficier d'un traitement préventif.

Les structures oculaires visées par le traitement médical ou chirurgical d'un glaucome en vue de baisser la pression intra-oculaire sont:

- les procès ciliaires: des médicaments permettent la diminution de l'ultrafiltration et/ou l'inhibition de la sécrétion active de l'HA; la cyclocryothérapie et la cyclophotocoagulation au laser assurent leur destruction chirurgicale;
- les voies d'élimination de l'HA: le drainage de l'HA à travers la voie principale et/ou l'annexe uvéo-sclérale d'élimination de l'HA, est favorisé par des méthodes médicales ou chirurgicales (chirurgies fistulisantes de trabéculéctomie ou de drainage par implant tubulaire).

Dans la phase initiale aiguë, lorsque les valeurs de la PIO sont de 50 mm de mercure ou plus, le traitement du glaucome est généralement symptomatique. La fente ciliaire est souvent fermée. Il s'agit de déshydrater les milieux intra-oculaires, de diminuer la sécrétion de l'humeur aqueuse, de favoriser sa circulation dans l'œil ou son drainage à travers la fente ciliaire et/ou la voie annexe uvéo-sclérale. Une fois la phase initiale contrôlée, avec un retour à une PIO normale, le diagnostic étiologique peut être plus aisément précisé. Un traitement spécifique en résulte. Pour un glaucome primaire, il s'agit de favoriser le drainage de l'humeur aqueuse à travers l'angle irido-cornéen et de

diminuer sa sécrétion à un niveau compatible avec les capacités de son évacuation. Dans les glaucomes secondaires, certaines décisions médicales (traitement anti-inflammatoire lors d'uvéite) ou chirurgicales (exérèse d'un cristallin luxé, énucléation lors de tumeur intra-oculaire) s'imposent. Le traitement médical nécessite souvent l'association de plusieurs principes actifs. En cas d'échec du traitement médical, un traitement chirurgical peut s'imposer, sans exclure le maintien d'un traitement médical.

MOLÉCULES DISPONIBLES DANS LE TRAITEMENT MÉDICAL DES GLAUCOMES

Des médicaments de diverses classes thérapeutiques, ont été proposés depuis l'introduction des agents cholinergiques (ésérine, pilocarpine) dans la deuxième moitié du 19^e siècle. Ce furent successivement les agonistes adrénergiques, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC), les β bloquants adrénergiques, les agonistes α_2 adrénergiques et récemment les prostaglandines. Le mode d'action de ces différents médicaments, leur efficacité, leur tolérance, l'observance thérapeutique qu'ils favorisent, sont variables, de même que leur coût (Béchetoile 1997, Soltau & Zimmerman, 2002).

Agents osmotiques

Le Mannitol, polyalcool de six atomes de carbone, est la seule molécule utile de cette classe thérapeutique. Médicament de l'urgence, il est administré en perfusion intra-veineuse et l'augmentation d'osmolarité du plasma installe un gradient osmotique entre les liquides extra- et intra-oculaires (humeur aqueuse et vitré), de part et d'autre des barrières semi-perméables hémato-oculaires. L'eau intra-oculaire regagne le plasma sanguin. Parallèlement, on observe une diminution de l'ultrafiltration et un meilleur drainage de l'humeur aqueuse à travers la fente ciliaire. Ce fut longtemps le moyen le plus efficace d'obtenir un retour à la normale de la pression intra-oculaire, qui apparaît au bout de 30 à 60 minutes et qui persiste de six à 12 heures environ. (Smith & Drance, 1962; Smith *et al.* 1993; Brooks *et al.* 1989). Les effets secondaires redoutés sont l'œdème pulmonaire chez l'insuffisant cardiaque et la déshydratation cérébrale.

Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC)

Au sein de l'épithélium ciliaire, dans la couche des cellules pigmentées, l'anhydrase carbonique a un rôle essentiel dans la sécrétion active de l'HA. Elle catalyse l'hydratation du CO₂ en H₂CO₃ qui se dissocie lui-même en ions HCO₃⁻ et H⁺. La constitution de bicarbonate favoriserait le passage de liquide, probablement en régulant le pH favorable au transport actif optimal des ions sodium vers la chambre postérieure. Le débit de sécrétion de l'HA est efficacement réduit par certains sulfamides non bactériostatiques, inhibiteurs de l'enzyme (Maren 1976). Leur radical SO₂NH₂ se fixe sur l'ion Zn de l'anhydrase carbonique dont l'activité est inhibée à 98 %, pour des doses thérapeutiques. Introduit en 1954, l'acétazolamide est disponible

en solution injectable (Diamox 500 mg ®) pour l'urgence. Il agit rapidement. Fortement lié aux protéines plasmatiques, il a une demi-vie de cinq heures. Le relais se fait *per os* (Diamox comprimés 250 mg ®). La baisse de PIO après l'administration d'acétazolamide peut être de 40 % (Grant & Trotter, 1954). L'acétazolamide est indiqué dans tout type de glaucome. Les effets secondaires de diurèse, de troubles gastro-intestinaux, de polygnée par acidose métabolique, nécessitent l'exploration biochimique préalable des fonctions rénale et hépatique. La fuite de potassium doit être compensée. Sa prescription chez le chat doit être exceptionnelle. Les IAC sont, de ce fait, prescrits en priorité en collyre, pour éviter les effets secondaires de l'administration orale: la dorzolamide 2 % (Trusopt Collyre ®) et la brinzolamide 1 % (Azopt Collyre ®) sont instillées deux ou trois fois par jour. L'œdème de la cornée est un obstacle significatif à la pénétration intra-oculaire de la dorzolamide (Béchetoile 1997). L'intérêt d'associer un IAC oral et un IAC topique n'est pas vraiment démontré (Plummer *et al.* 2006). Chez l'homme, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ont un effet favorable sur la vascularisation du nerf optique (Béchetoile 1997).

Parasympathomimétiques ou médicaments cholinergiques

Le système parasympathique contrôle la contraction du sphincter irien et du muscle ciliaire, provoquant myosis et accommodation, par la libération de son médiateur l'acétylcholine laquelle est rapidement hydrolysée par l'acétylcholinestérase. Sous l'effet des cholinergiques, le myosis et la contracture du muscle ciliaire contribuent à ouvrir par traction l'angle irido-cornéen et à améliorer le drainage de l'HA. Leur action n'est possible que si la PIO n'est pas trop élevée. Parmi les cholinergiques, la pilocarpine est un alcaloïde végétal extrait de feuilles de pilocarpus jaborandi, alors que l'acéclidine (GlaucoStat collyre ®) est synthétique. Disponible depuis 1877, la pilocarpine est utilisée en collyre, en solution aqueuse de chlorhydrate ou plus fréquemment de nitrate, aux concentrations de 1 et de 2 % (Béchetoile 1997) à raison de deux instillations par jour. Seulement 3 % du principe actif traversent la cornée (Asseff *et al.* 1973). La pression intra-oculaire peut baisser de 30 % dans les six heures après l'instillation. La pilocarpine est indiquée dans le traitement du glaucome primaire en phase aiguë ou chronique chez le chien. Elle est aussi utile chez le chat, même si un état inflammatoire intra-oculaire très marqué peut limiter son usage. Ses effets secondaires sont le myosis et chez certains chats, l'intolérance avec l'apparition d'un ptialisme spectaculaire.

Sympatholytiques β (β bloquants)

Après instillation topique, les substances adrénergiques β bloquantes agissent sur les récepteurs de sous-type β_2 prédominants dans les procès ciliaires (Trope & Clark, 1984). Il en résulte une baisse de la formation d'AMP-cyclique nécessaire au transport ionique par les cellules de l'épithélium ciliaire non pigmenté,

avec une diminution de la sécrétion active d'HA (Bartels *et al.* 1980). Les β bloquants réduisent également la perfusion des capillaires des procès ciliaires avec une diminution de l'ultrafiltration de l'HA (Zimmermann *et al.* 1977; Neufeld *et al.* 1983). Depuis 1978, ces molécules ont constitué une avancée majeure dans le traitement du glaucome primaire à angle ouvert chez l'homme. Le maléate de timolol (Timoptol collyre 0,5 % ®) fut le premier β bloquant disponible et demeure la molécule de référence. Chez le chien, son effet limité à une baisse de quelques millimètres de mercure, n'en fait pas une molécule majeure dans le traitement du glaucome. En revanche, son effet s'additionne à celui d'autres principes actifs comme la dorzolamide (Cosopt collyre ®) ou la pilocarpine (Timpilo collyre ®). Son instillation doit être renouvelée trois fois dans la journée. L'asthme et les blocs auriculo-ventriculaires constituent une contre-indication. L'insuffisance cardiaque, les bronchopathies chroniques et les bradycardies sont des contre-indications relatives des β bloquants. Ils provoquent une diminution de la sécrétion lacrymale et leur efficacité diminue sur le long terme (Boger 1983).

Sympathicomimétiques ou α agonistes

Par son effet α mimétique, l'adrénaline (Eppy 1 % Collyre, Glauposine Collyre ®) a une action hypotensive. La vasoconstriction réduit l'ultrafiltration ciliaire. La résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse dans le trabéculum est diminuée et l'élimination de l'humeur aqueuse par la voie annexe uvéo-sclérale, améliorée. À ce niveau, elle intervient *via* la production locale de prostaglandines ou d'autres dérivés de la cyclo-oxygénase à partir de l'acide arachidonique (Yablonsky, 1984; Béchetole, 1997). Son utilisation est contre-indiquée dans les angles étroits en raison de son effet mydriatique. La dipi-véfrine (Propine 1 % Collyre ®) est une prodrogue à bonne pénétration intra-oculaire grâce à ses groupements dipivalyl. Elle est transformée en molécule active sous l'effet des estérases cornéennes. L'apraclonidine (Iopidine 0,5 % Collyre ®), α_2 agoniste, inhibiteur de l'adényl-cyclase de l'épithélium ciliaire, bloque la formation d'AMP cyclique et son action est complémentaire de celle des β bloquants. Elle réduit l'ultrafiltration et la sécrétion active d'humeur aqueuse (Béchetole 1997). Chez l'homme, le défaut de tolérance locale limite l'indication de ce collyre à un usage ponctuel pour éviter des pics d'hypertension lors de traitements par le laser. Chez le chien, son utilisation est limitée du fait d'effets secondaires comme la mydriase. Le chat peut présenter un myosis, une bradycardie ou des vomissements (Willis *et al.* 2002).

Les analogues des prostaglandines

Au même titre que les leucotriènes dans la voie des lipoxygénases et associées aux thromboxanes dans la voie de la cyclo-oxygénase, les prostaglandines sont des eicosanoïdes, dérivés métaboliques de la cascade de l'acide arachidonique (structure de vingt atomes de carbone) libérés lors d'inflammation. Dans leur dénomination, la dernière lettre correspond aux modifications

chimiques de la structure en anneau, le chiffre, au nombre de doubles liaisons et la lettre grecque à l'orientation du groupe hydroxyle en relation avec la structure en anneau. Leur effet biologique dépend de la quantité présente dans l'organe ou le tissu concerné. Transportées dans la circulation générale, les prostaglandines sont rapidement détruites par le poumon et le foie. Produites en petite quantité, elles font fonction d'hormone ou de neurotransmetteur. Produites en plus grande quantité, elles peuvent amener des troubles pathologiques lors d'atteinte inflammatoire ou immunitaire (Allingham *et al.* 2005).

En ophtalmologie, une application locale de 25 à 200 μ g de prostaglandines induit une augmentation de la pression intra-oculaire, suivie de sa diminution pendant 15 à 20 heures, avec effet inflammatoire. En revanche, une dose de 5 μ g réduit la pression intra-oculaire sans phase d'hypertension initiale (Camras *et al.* 1977). Différentes prostaglandines se sont révélées capables de maintenir une diminution prolongée de la pression intra-oculaire chez le lapin, le chat et le singe (Stern & Bito, 1982) et à la suite de ces résultats, furent créés des médicaments hypotenseurs analogues des prostaglandines. Efficaces à de très faibles concentrations, ils permettent de s'affranchir des effets inflammatoires néfastes d'hyperhémie conjonctivale ou de rupture de la barrière hémato-aqueuse (Allingham *et al.* 2005).

Cette nouvelle classe thérapeutique des analogues des prostaglandines ou lipides hypotenseurs comprend actuellement quatre molécules, le latanaprost (Xalatan 0,005 % collyre ®, 1996), l'unoprostone (2000), le travoprost (Travatan 0,004 % collyre ®, 2000) et le bimatoprost (Lumigan 0,03 % collyre ®, 2001) qui n'est pas exactement une prostaglandine. C'est une prostamide, dérivée non pas de l'acide arachidonique mais de l'anandamide, autre lipide membranaire (Sellem, 2003). La mise au point pharmacologique de ces molécules a permis de renforcer leur biodisponibilité thérapeutique. L'addition d'un groupement phényle à la chaîne oméga améliore l'affinité vis-à-vis des récepteurs FP des analogues des prostaglandines (latanaprost, travoprost et bimatoprost). L'introduction d'un groupe éthylamide pour le bimatoprost ou d'un groupe isopropylester pour le latanoprost, le travoprost et l'unoprostone en position C1 du groupe carboxyl améliore la solubilité des molécules. Cette modification en C1 crée une prodrogue lipophile hydrolysée dans la cornée pour libérer une molécule acide active (Allingham *et al.* 2005). Pour le bimatoprost, cette hydrolyse est controversée. La molécule intacte pourrait agir sur des récepteurs autres que les récepteurs de la prostaglandine $PGF_2\alpha$ (FP) (Krauss & Woodward, 2004).

Dans l'œil, les récepteurs de $PGF_2\alpha$ et de PGE_2 sont principalement localisés dans les muscles ciliaires et le muscle sphincter de l'iris (Matsuo & Cynaser, 1992). La fixation du ligand sur ses récepteurs membranaires transforme la sous-unité α -GDP d'une protéine G spécifique en une sous-unité α -GTP fonctionnelle, laquelle active une phospholipase C. Cette enzyme activée dégrade un des lipides membranaires en diacylglycérol (DAG) qui, avec l'effet du calcium libéré, permet l'accès de la phosphokinase C (PKC) à ses protéines cibles; il

s'ensuit, par une cascade de transduction moléculaire, la synthèse de facteurs de transcription nucléaire dont *c-fos* et *jun* (Lindsey *et al.* 1994). L'activation des gènes cibles a pour conséquence la synthèse de molécules spécifiques de la famille des métalloprotéinases par les cellules de tissus comme le muscle ciliaire, la base de l'iris et la sclère. Ces enzymes dégradent les substrats de la matrice extracellulaire tels les collagènes I, III et IV, la fibronectine ou la laminine (Sagara *et al.* 1999; Gaton *et al.* 1999, 2001). La lyse enzymatique de la matrice extracellulaire du conjonctif du corps ciliaire par les métalloprotéinases 2,3 et la plasmine, augmente les espaces entre les fibres musculaires, occupés par ce conjonctif remanié (Richter *et al.* 2003). Elle améliore la voie d'élimination annexe uvéosclérale de l'HA. Les métalloprotéinases pourraient également contribuer à augmenter la perméabilité transclérale (Kim *et al.* 2001). La relaxation du muscle ciliaire (Poyer *et al.* 1995) et la modification de la forme des cellules à travers une altération du cytosquelette pourraient également participer à la moindre résistance dans la voie annexe uvéosclérale (Allingham *et al.* 2005). Dans le cas particulier du brimatoprost, l'action sur des récepteurs autres que les récepteurs FP pourrait expliquer une

action non seulement sur la voie uvéosclérale mais également, à un moindre degré, sur la voie trabéculaire. (Krauss & Woodward, 2004). En dehors d'un mode d'action sur la voie uvéosclérale et sur la base d'une étude démontrant la baisse importante du flux d'humeur aqueuse mesurée chez des chiens normaux après instillation de latanaprost, l'hypothèse d'une baisse de production d'humeur aqueuse a été avancée (Ward 2005).

L'efficacité des prostaglandines sur la diminution de la pression intra-oculaire est remarquable, de l'ordre de 30 % chez l'homme avec chez certains sujets des résultats meilleurs et chez d'autres une absence d'efficacité (Béchetoile 1997). L'association est possible avec un sympathicomimétique alpha, un sympatholytique bêta ou un IAC. Chez le chien, les résultats avec le latanaprost (Xalatan 0,005 % collyre®) peuvent être également spectaculaires sur l'œil normal (Studer *et al.* 2000; Ward 2005) ou dans le glaucome aigu primaire (**figures 1 à 3**). Cette molécule est également efficace dans le glaucome chronique ou lors de l'hypertension intra-oculaire post-opératoire de la chirurgie de la cataracte. Chez le chien, elle induit systématiquement un myosis dont on ne peut pas exclure qu'il puisse participer à la baisse de la PIO en contribuant à ouvrir la fente ciliaire. Chez l'homme, la tolérance locale peut varier selon les molécules avec, pour certaines, une moins bonne tolérance conjonctivale. L'effet secondaire le plus remarquable est la pigmentation de l'iris, surtout lorsqu'il s'agit d'iris de couleur mixte majoritairement claire avec un bord pupillaire pigmenté (Stjernschantz *et al.* 2002). Un autre effet secondaire fréquent, de nature esthétique, est l'hypertrichose des cils avec l'accentuation de leur pigmentation (Johnstone & Albert, 2002). Chez le chien, l'effet secondaire le plus constant est le myosis de survenue rapide après l'instillation. Un état inflammatoire sub-clinique peut accentuer ce myosis et des précautions s'imposent en cas d'inflammation intra-oculaire pour éviter une séclusion pupillaire ou des synéchies postérieures. Le travoprost (Travatan Collyre®) possède les mêmes propriétés que le latanaprost avec une efficacité comparable chez le chien (Carvalho *et al.* 2006). En



Figure 1 : Cliché de l'œil gauche d'un chien Shar-Pei âgé de huit ans, présentant une crise aiguë de glaucome primaire. La PIO mesurée par le Tonopen est de 55 mm de mercure. Noter l'œdème de cornée avec perte de transparence et la mydriase associée à l'hypertension intra-oculaire.



Figure 2 : Cliché du même œil trois heures après l'instillation de latanaprost (Xalatan collyre®) et l'injection intraveineuse d'acétazolamide. La pression intra-oculaire est de 15 mm de mercure. Noter la diminution de l'œdème de cornée et le myosis consécutif à l'instillation.



Figure 3 : Cliché du même œil, réalisé huit jours après un traitement associé de latanaprost (Xalatan collyre®), dorzolamide et timoptol (Cosoft collyre®). La PIO mesurée par le Tonopen® est de 17 mm de mercure. Noter le myosis consécutif au traitement de Latanaprost.

dehors de leur efficacité, un des grands intérêts des analogues des prostaglandines réside dans leur instillation limitée à une seule goutte quotidienne (1,5 µg), voire biquotidienne. Cela favorise grandement l'observance thérapeutique autant chez l'homme que chez l'animal. La limite de son usage sur le long terme peut en être son coût élevé et son indication qui concerne en priorité les glaucomes primaires. Une préparation (Xalacom Collyre®) permet de bénéficier de l'effet additif d'un β bloquant. Il est à noter que chez le chat, l'efficacité des prostaglandines n'est pas aussi constante que chez le chien.

CONCLUSION

Chez les carnivores domestiques, le traitement médical des glaucomes et des hyperpressions intra-oculaires regroupe quatre classes thérapeutiques majeures, les agents osmotiques, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, les cholinergiques et les analogues des prostaglandines. À l'opposé, dans la pratique, les

β bloquants et les agonistes adrénergiques représentent deux classes thérapeutiques mineures. Les analogues des prostaglandines s'avèrent très utiles comme médicament de première intention dans les glaucomes primaires ou dans les hypertensions post-opératoires de la chirurgie intraoculaire. Il s'agit d'une nouvelle classe thérapeutique de médicaments au mode d'action original mettant en jeu la voie annexe uvéoclérale d'élimination de l'HA. Ces analogues des prostaglandines constituent une avancée majeure dans le traitement médical des glaucomes d'autant plus qu'ils potentialisent souvent le résultat obtenu par la cyclophotocoagulation au laser diode. La place particulière de chaque molécule disponible parmi les analogues des prostaglandines devra être précisée à l'avenir de même que leur intérêt dans le traitement préventif du glaucome primaire. Il faut souhaiter également que des médicaments aptes à assurer une neuroprotection efficace de la tête du nerf optique complètent à l'avenir l'action des médicaments visant à ramener la pression intra-oculaire dans les normes.

BIBLIOGRAPHIE

- Allingham, R.R., Damji, K.F., Freedman, S., Moroi, S.E., Shafranov, G., Shields, M.B. (2005). Shields' Textbook of Glaucoma, 5^e édition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 702 p.
- Asseff, C.F., Weisman, R.L., Podos, S.M., Becker, B. (1973). Ocular penetration of pilocarpine in primates. *Am J Ophthalmol.* 75 (2): 212 – 215.
- Bartels, S.P., Roth, S.O., Jumblatt, M. M., Neufeld, A.H. (1980). Pharmacological effects of topical timolol in the rabbit eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 19 (10): 1189 – 1197.
- Béchetoile, A. (1997). Les glaucomes, (ed. B. Mazella), vol 1, 275 p., vol 2, 275 p. Japprenard, Angers.
- Boger, W.P. (1983). Short term "escape" and long term "drift". The dissipation effects of the beta-adrenergic blocking agents. *Survey Ophthalmol.* 28 (suppl.): 235 – 240.
- Brooks, D.E., Samuelson, D.A., Gelatt, K.N., Smith, P.J. (1989). Scanning electron microscopy of corrosion casts of the optic nerve microcirculation in dogs. *Am J Vet Res.* 50 908 – 914.
- Brooks, D.E., Komaromy A.M. et Källberg M.E. (1999). Comparative optic nerve physiology: implications for glaucoma, neuroprotection, and neuroregeneration. *Vet Ophthalmol.* 2: 13 – 25.
- Camras, C., Bito, L.Z., Eakins, K.E. (1977). Reduction of intraocular pressure by prostaglandins applied topically to the eyes of conscious rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 16: 1125 – 1134.
- Carvalho, A.B., Laus, J.L., Costa, V.P., Barros, P.S., Silveira, P.R. (2006). Effects of travoprost 0,004 % compared with latanaprost 0,005 % on the intraocular pressure of normal dogs. *Vet Ophthalmol.* 9: 121 – 125.
- Gatton, D.D., Sagara, T., Lindsey, J.D., Weinreb, R.N. (1999). Matrix metalloproteinase-1 localization in the normal human uveoscleral outflow pathway. *Inv Ophthalmol Vis Sci.* 40: 363 – 369.
- Gatton, D.D., Sagara, T., Lindsey, J.D., Gabelt, B.T., Kaufman, P.L., Weinreb, R.N. (2001). Increased Matrix Metalloproteinases 1, 2, and 3 in the Monkey uveoscleral outflow pathway after topical prostaglandin F₂ -isopropyl ester treatment. *Arch Ophthalmol.* 119: 1165 – 1170.
- Gelatt, K.N. & Brooks, D.E. (1999) The canine glaucomas. In *Veterinary Ophthalmology*, (ed.K.N Gelatt), 3rd ed., pp. 701 – 754. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.
- Grant, W.M. & Trotter, R.R. (1954). Acetazolamide in treatment of glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 51 : 735 – 739.
- Hamard, P. & Hamard, H. (1997). Traitement des glaucomes réfractaires. In *Ophthalmologie, Encyclopédie médicale et chirurgicale*, 21 – 280 – B – 50. Elsevier, Paris.
- Jégou, J.P. & Laforge, H. (2007). Glaucomes. In *Ophthalmologie du chien*. (ed. G.Chaudieu), deuxième édition, pp. 105 – 119. PMCAC, Paris.
- Johnstone, M.A. & Albert, D.M. (2002). Prostaglandin-induced hair growth. *Survey of Ophthalmology*, 47 (1 Suppl.): S185 – S202.
- Kim, J.M., Lindsey, J.D., Wang, N., Weinreb, R.N. (2001). Increased human scleral permeability with prostaglandin exposure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 42: 1514 – 1521.
- Knepper, P.A., Goossens, W., Hvizd, M., Palmberg, P.F. (1996). Glycoaminoglycans of the human trabecular meshwork in primary open angle glaucoma. *Invest ophthalmol Vis Sci.* 37: 1360 – 1367.
- Krauss, A.H. & Woodward, D.F. (2004). Update on the mechanism of action of bimatoprost: a review and discussion of new evidence. *Surv Ophthalmol*, 49 (1 Suppl.): S5.
- Kubota, R., Kudoh, J., Mashima, Y., Asakawa, S., Minoshima, S., Hejtmančík, J.F., Oguchi, Y., Shimizu, N. (1998). Genomic organization of the human myocilin gene (MYOC), responsible for primary open angle glaucoma (GLC1A). *Biochemical and biophysical research communications* 242: 396 – 400.
- Lindsey, J.D., To, H.D., Weinreb, R.N. (1994). Induction of c-fos by prostaglandin F₂ alpha in human ciliary smooth muscle cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 35: 242 – 250.

- Maren, T.H. (1976). The rates of movement of Na⁺, Cl⁻, and HCO₃ from plasma to posterior chamber: effect of acetazolamide and relation to the treatment of glaucoma. *Invest Ophthalmol*: 15, 5, 356
- Matsuo, T. & Cynader, M.S. (1992). Localisation of prostaglandin F₂ alpha and E₂ binding sites in the human eye. *Br J Ophthalmol*. 76: 210-213.
- Neufeld, A.H., Bartels S.P., Liu J.H. (1983). Laboratory and clinical studies on the mechanism of action of timolol. *Surv Ophthalmol*, 28(Suppl):286
- Plummer, C.E., MacKay, E.O., Gelatt, K.N. (2006) Comparison of the effects of topical administration of a fixed combination of dorzolamide-timolol to monotherapy with timolol or dorzolamide on IOP, pupil size, and heart rate in glaucomatous dogs. *Veterinary Ophthalmology* 9(4): 245-249.
- Poyer, J.F., Millar, C., Kaufman, P.L.(1995). Prostaglandin F₂ alpha effects on isolated rhesus monkey ciliary muscle. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 36: 2461-2465.
- Richter, M., Krauss, A.H., Woodward, D.F., Lütjen-Drecoll, E. (2003). Morphological changes in the anterior eye segment after long-term treatment with different receptor selective prostaglandin agonists and a prostamide. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 44: 4419-4426.
- Sagara, T., Gatton, D.D., Lindsey, J.D., Gabelt, B.T., Kaufman, P.L., Weinreb, R.N. (1999). Topical Prostaglandin F₂ treatment reduces collagen type I, III, and IV in the monkey uveoscleral outflow pathway. *Arch Ophthalmol*. 117: 794-801.
- Sellem E. (2003). Glaucome primitif à angle ouvert. *Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Ophtalmologie*, 21-275-A-30, 2003, 8p
- Shapiro, S.D., Kobayashi, D.K., Pentland, A.P., Welgus, H.G. (1993). Induction of macrophage metalloproteinases by extracellular matrix: evidence for enzyme- and substrate-specific responses involving prostaglandin-dependent mechanisms. *J Biol Chem*. 268: 8170-8175.
- Slater, M.R. & Erb, H.N. (1986). Effects of risk factors and prophylactic treatment on primary glaucoma in the dog. *J Amer Vet Med Assn*. 9: 1028-1030.
- Smith, E.W. & Drance, S.M. (1962). Reduction of human intraocular pressure with intravenous mannitol. *Arch Ophthalmol*. 68: 734-737.
- Smith, R.H., Peiffer, Jr R.L., Wilcock, B.P. (1993). Some aspects of the pathology of canine glaucoma. A retrospective study of 211 cases. *Prog Vet Comp Ophthalmol*. 3: 16-28.
- Soltau, J.B. & Zimmerman, T.J. (2002). Changing paradigms in the medical treatment of glaucoma. *Survey of Ophthalmology*, 47 (1 Suppl.): S1-S5.
- Stern, F.A. & Bitto, L.Z. (1982). Comparison of the hypotensive and other ocular effects of prostaglandins E₂ and F₂alpha on cats and rhesus monkey eyes. *Invest ophthalmol Vis Sci*. 22: 588-598.
- Stjernschantz, J.W., Albert, D.M., Hu, D.M., Drago, F., Wistrand, P.J. (2002). Mechanism and clinical significance of prostaglandin-induced iris pigmentation. *Survey of Ophthalmology*. 47 (1 Suppl.): S162-S175.
- Studer, M.E., Martin, C.L., Stiles, J. (2000). Effects of 0,005% latanoprost solution on intraocular pressure in healthy dogs and cats. *Am J Vet Res*. 61: 1220-1224.
- Trope, G.E. & Clark, B. (1984). Binding potencies of 3 new beta₂ specific blockers to beta receptors in the ciliary processes and possible relevance of these drugs to intraocular pressure control. *Br J Ophthalmol*. 68: 245-247.
- Ward, D.A. (2005). Effects of latanoprost on aqueous humor flow rate in normal dogs. In *Proceedings of the 36th Annual Conference of ACVO*. Opryland Hotel, Nashville TN, October 12-15. Notes, p.15.
- Willis, A.M., Diehl, K.A., Robbin, T.E. (2002). Advances in topical glaucoma therapy. *Vet Ophthalmol*. 5: 9-17.
- Yablonsky, M.E. (1984). Mechanism of action of topical epinephrine. *Ann Ophthalmol*. 16 : 307-308.
- Zimmerman, T.J., Harbin, R., Pett, M., Kaufman, H.E. (1977). Timolol and facility of outflow. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 16: 623-624.

