



**La classe thérapeutique des inhibiteurs
de l'anhydrase carbonique topique.
Etude comparée du
Dorzolamide-Trusopt® / Brinzolamide-Azopt®.
Le lancement marketing d'un nouvel
antiglaucomeux Azopt®-Brinzolamide.**

THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée et soutenue publiquement le 4 juillet 2001

par

Christophe-Noël POUZARGUE

né le 11 septembre 1966 à Périgueux (Dordogne)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur Jean-François LAGORCE, *Maître de conférences* .. PRESIDENT DE THESE
Madame Dominique CLEDAT, *Maître de conférences* .. JUGE
Monsieur Bernard de la BURGADE, *Docteur en Pharmacie* .. JUGE

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 152564 9

UNIVERSITE de LIMOGES

Faculté de Pharmacie



ANNEE 2001

Thèse n° 331.

**La classe thérapeutique des inhibiteurs
de l'anhydrase carbonique topique**

Etude comparée du

TRUSOPT® - Dorzolamide / AZOPT® - Brinzolamide.

**Le lancement marketing d'un nouvel antiglaucomateux
AZOPT®-Brinzolamide.**

THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 4 juillet 2001

Par

CHRISTOPHE NOËL POUZARGUE

Né le 11 septembre 1966 à Périgueux - Dordogne - (24)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur LAGORCE Jean-François
Madame CLEDAT Dominique
Monsieur Bernard de la BURGADÉ

Maître de conférences
Maître de conférences
Docteur en Pharmacie

Président de thèse
Juge
Juge

REMERCIEMENTS

Mes remerciements aux membres du Jury :

Monsieur Jean François LAGORCE

J'exprime mes remerciements et ma sympathie à Monsieur Le professeur Jean-François LAGORCE d'avoir accepté de diriger cette thèse, pour l'aide qu'il m'a apporté tout au long de ce travail..

Madame Dominique CLEDAT

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette thèse.

Monsieur Bernard de la BURGADE - Docteur en Pharmacie

Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude, et mes remerciements sincères.

De même, l'ensemble du corps professoral de la Faculté de Pharmacie de Limoges, de la Faculté des Sciences de Bordeaux, de l'Ecole Supérieure de Commerce de Paris trouve ici ma profonde reconnaissance.

Qu'il me soit permis de remercier l'ensemble du corps enseignant qui a participé à mon éducation.

Mes remerciements les plus chaleureux vont à Francine pour son soutien constant et sa confiance.

De même, je remercie et j'ai une pensée pour Christian.

Bien sûr je suis sensible aux encouragements prodigués par Louis, André, Marguerite, Jeanne ...Qu'ils soient aujourd'hui, ici tous, remerciés.

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard

ASSESEURS :
Madame le Professeur CHULIA Dominique
Monsieur COMBY Francis - Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOUT Jean-Louis	Biochimie et Biologie Moléculaire
BOSGIRAUD Claudine	Bactériologie-Virologie-Parasitologie
BROSSARD Claude	Pharmacotechnie
BUXERAUD Jacques	Chimie Organique - Chimie Thérapeutique
CARDOT Philippe	Chimie Analytique
CHULIA Albert	Pharmacognosie
CHULIA Dominique	Pharmacotechnie
DELAGE Christiane	Chimie Générale et Minérale
DREYFUSS Gilles	Parasitologie
DUROUX Jean-Luc	Physique-Biophysique
GHESTEM Axel	Botanique et Cryptogamie
HABRIOUX Gérard	Biochimie - Biologie Moléculaire
LACHATRE Gérard	Toxicologie
MOESCH Christian	Hygiène - Hydrologie - Environnement
OUDART Nicole	Pharmacodynamie
LAGORCE Jean-François	Maître de Conférences - Chimie Organique - Chimie Thérapeutique
COMBY Francis	Maître de Conférences - Chimie Organique - Chimie Thérapeutique

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES :

POMMARET Maryse

MAITRES DE CONFERENCES :

ALLAIS Daovy	Pharmacognosie
BASLY Jean-Philippe	Chimie Analytique
BATTU Serge	Chimie Analytique et Bromatologie
BOTINEAU Michel	Botanique et Cryptogamie
CARDI Patrice	Physiologie
CLEDAT Dominique	Chimie Analytique
COMBY Francis	Chimie Thérapeutique
DELEBASSEE Sylvie	Bactériologie-Virologie
DREYFUSS Marie-Françoise	Chimie Analytique et Bromatologie
EA KIM Leng	Pharmacodynamie
FAGNERE Catherine	Chimie Analytique
FROISSARD Didier	Botanique et Cryptogamie
FOURNIER Françoise	Biochimie
JAMBUT Anne Catherine	Chimie Thérapeutique
LAGORCE Jean-François	Chimie Organique
LARTIGUE Martine	Pharmacodynamie
LOTFI Hayat	Toxicologie
MARION Sandrine	Chimie Thérapeutique
MOREAU Jeanne	Immunologie
ROUSSEAU Annick	Physique - Informatique
SIMON Alain	Chimie Physique et Chimie Minérale
TROUILLAS Patrick	Biomathématiques et Informatique Pharmaceutique
VIANA Marylène	Pharmacotechnie
VIGNOLES Philippe	Informatique

SOMMAIRE

Chapitre I - Partie A	12
A-1 La segmentation anatomique de l'œil	13
A-1-1 Le globe oculaire	13
A-1-2 Le segment antérieur	16
A-1-3 Le segment postérieur	17
A-1-4 Les voies optiques	20
A-1-5 Les voies lacrymales.....	22
A-1-6 Les paupières.....	24
A-1-7 La cavité osseuse : l'orbite.....	25
Chapitre I - Partie B L'humeur aqueuse	26
B-1- Les caractéristiques physiques de l'humeur aqueuse	26
B-2 Les caractéristiques chimiques de l'humeur aqueuse	27
B-2-1 La composition chimique de l'humeur aqueuse	27
B-3 La sécrétion et l'élimination de l'humeur aqueuse	29
B-4 Le rôle de l'humeur aqueuse	31
B-5 Le trajet de l'humeur aqueuse	31
Chapitre I - Partie C Rappels de Notions	33
C-1 Etude de zones anatomiques particulières	33
C-1-1 Etude de L'angle irido-cornéen.....	33
C-1-2 Les enveloppes ou tuniques de l'œil et vascularisation rétinienne.....	35
C-1-3 Le nerf optique	36
C-2 L'Anhydrase Carbonique	39
C-3 Notion de Pression Intra-Oculaire- PIO	41
C-3-1 La pression nécessaire à la formation de l'humeur aqueuse	41
C-3-2 La résistance à l'écoulement	41
C-3-3 La pression veineuse épisclérale	41
C-3-4 La pression oculaire cible et pression oculaire critique.....	42

Chapitre I - Partie D La pathologie du glaucome.....	43
D-1 La pathologie du glaucome	43
D-1-1 Introduction	43
D-1-2 Epidémiologie du glaucome.....	43
D-1-3 Définition de la pathologie du glaucome.	43
D-1-4 Comprendre le glaucome	44
D-2 Les types de glaucomes.....	46
D-2-1 Le glaucome à angle fermé ou aigu.....	46
D-2-2 Le glaucome à angle ouvert ou chronique.....	54
D-3 Traitements	57
D-3-1 Les Traitements classiques & Les grandes classes thérapeutiques.....	57
D-3-2 Les alternatives thérapeutiques au traitement du glaucome	58
 Chapitre I - Partie E Dorzolamide- TRUSOPT®	 65
E-1 Introduction	65
E-2 Caractéristiques physico-chimiques de DORZOLAMIDE	65
E-3 La présentation de la spécialité TRUSOPT® Dorzolamide.....	66
E-3-1 Dénomination du médicament	66
E-3-2 Composition qualitative et quantitative	66
E-3-3 La conservation	66
E-3-4 Le conditionnement de la spécialité TRUSOPT®	67
E-4 Les données cliniques de dorzolamide.....	67
E-4-1 Instructions pour l'utilisation et la manipulation, et l'élimination.....	67
E-4-2 Identification - Dosage du chlorhydrate de Dorzolamide	68
E-4-3 Indications thérapeutiques.....	68
E-4-4 Posologie et mode d'administration	69
E-4-5 Contre-indications	69
E-4-6 Mises en garde et précautions particulières d'emploi.....	69
E-4-7 Interactions avec d'autres médicaments	70
E-4-8 Grossesse et allaitement	71
E-4-9 Effets indésirables	71
E-4-10 Surdosage	72

E-5 Les propriétés pharmacologiques	72
E-5-1 Propriétés pharmacodynamiques de Dorzolamide	72
E-5-2 Les propriétés pharmacocinétiques	73
Chapitre I - Partie F Brinzolamide- AZOPT®	76
F-1 Introduction	76
F-2 Les caractéristiques physico-chimiques du BRINZOLAMIDE	76
F-3 Composition qualitative et quantitative	77
F-4 Le développement du produit et profil de formulation.....	77
F-5 La présentation de la spécialité AZOPT® BRINZOLAMIDE	78
F-6 Les données cliniques	79
F-6-1 Indications thérapeutiques.....	79
F-6-2 Posologie et mode d'administration	79
F-6-3 Contre-indications	80
F-6-4 Mises en garde spéciale et précautions particulières d'emploi	80
F-6-5 Interactions avec d'autres médicaments	81
F-6-6 grossesse et allaitement	82
F-6-7 Effets indésirables	82
F-7 Les propriétés pharmacologiques de brinzolamide.....	84
F-7-1 Propriétés pharmacodynamiques de brinzolamide- AZOPT®.....	84
F-7-2 Propriétés pharmacocinétiques de brinzolamide-AZOPT®.....	85
F-7-3 Données de sécurité précliniques	86
Chapitre I - Partie G.....	87
G-1 Introduction	87
G-2 Structure enzymatique	87
G-2-1 Cas du Brinzolamide	87
G-3 Propriétés pharmacocinétiques	88
G-3-1 Cas de dorzolamide -TRUSOPT®.....	88
G-3-2 Cas de brinzolamide AZOPT®.....	89

G-4 Mise au point des posologies	91
G-4-1 Cas de dorzolamide TRUSOPT®	91
G-4-2 Recherche du nombre d'instillation optimal.....	92
G-4-3 Cas de brinzolamide AZOPT®	93
G-5 Etude toxicologique	95
G-5-1 Toxicité aigue.....	95
G-5-2 Mutagenicité.....	96
G-5-3 Pouvoir cancérogène	96
G-5-4 Etude sur la reproduction et le développement	97
G-6 Profil de tolérance du Brinzolamide	99
G-6-1 Tolérance.....	99
G-6-2 Effets indésirables	99
G-6-3 Acuité visuelle et signes et symptômes oculaires	100
G-6-4 Evaluation de l'état cornéen.....	100
G-6-5 Données biologiques	100
G-6-6 Utilisation chez le sujet âgé.....	101
G-6-7 Mises en garde particulières.....	101
G-6-8 Précautions d'emploi et contre-indications.....	102
G-6-9 Interactions médicamenteuses.....	103
 Chapitre I - Partie H	 104
H-1 Etude clinique comparée sur l'efficacité.....	104
H-1-1 Les IAC en monothérapie.....	104
H-1-2 Les IAC en association.....	111
H-2 Etude comparée sur la tolérance.....	113
H-2-1 Etudes de tolérance à l'instillation.....	113
H-3 Niveau d'amélioration du service médical rendu	121
H-4 Analyse des répondeurs.....	122
H-5 Etude des effets indésirables.....	123
H-5-1 Effets oculaires.....	123
H-5-2 Effets systémiques.....	123
H-6 Le brinzolamide AZOPT® en traitement à long terme	124

CONCLUSION - Chapitre I.....	125
Chapitre II - Partie A Le lancement d'un nouvel antiglaucomateux AZOPT® au sein d'ALCON France.....	126
A-1 Etude de la concurrence.....	126
A-1-1 Les principaux laboratoires pharmaceutiques présent sur le marché du glaucome.....	126
A-1-2 Les principaux produits du marché du glaucome.....	127
A-2 Les lancements réussis d'AZOPT® dans d'autres pays	129
A-2-1 La campagne internationale d'AZOPT®	129
A-2-2 La campagne européenne d'AZOPT®.....	129
A-3- Etude théorique du lancement d'un nouveau produit ?	130
A-3-1 Pourquoi lancer un nouveau produit ?	130
A-3-2 Développement et lancement d'un nouveau produit.....	131
Chapitre II - Partie B Etude qualitative d'AZOPT®.....	137
B-1 Etude du Focus Group AZOPT®	137
B-2 Quelles sont donc les stratégies de prescription en monothérapie ou en association dans la pathologie du glaucome ?	138
B-3 Les critères de choix des thérapeutiques	139
B-4 La perception des différentes classes thérapeutiques.....	140
B-4-1 Les β -bloquants	140
B-4-2 La perception de différents antiglaucomateux	142
B-5 Les réactions à la présentation d'AZOPT®	147
B-5-1 Les points forts & faibles d'AZOPT®.....	147
B-5-2 Paroles d'ophtalmologistes sur AZOPT®	148
B-5-3 Résultats du focus group : comment AZOPT® est perçu par les ophtalmologistes ?	149
Chapitre II - Partie C Les enseignements des focus group.....	151
C-1 La stratégies de prescription dans le traitement du glaucome	151
C-1-1 Stratégie de 1ère intention : la monothérapie	151
C-1-2 Stratégie de 2ème intention : l'association ou un changement de monothérapie.....	152
C-1-3 Schémas de traitement plus rares	153

C-1-4	Les critères de choix des thérapeutiques dans le glaucome	153
C-1-5	Objectifs et méthodologie du focus group	155
C-2	Les recommandations de l'agence Saatchi & Saatchi Healthcare	156
C-2-1	La stratégie de l'agence Saatchi & Saatchi Healthcare.....	156
C-2-2	La proposition opérationnelle de l'agence Saatchi & Saatchi Healthcare.....	157
C-2-3	La proposition budgétaire de l'agence Saatchi & Saatchi Healthcare.....	159
C-3	Les recommandations de l'agence Nex & Com Santé	160
C-3-1	La stratégie de l'agence Nex & Com Santé	160
C-3-2	Le positionnement d'AZOPT® proposé par l'agence Nex & Com Santé	161
C-3-3	La proposition opérationnelle de l'agence Nex & Com Santé.....	163
C-3-4	La proposition budgétaire de l'agence Nex & Com Santé.....	168
C-4	Les choix	170
C-4-1	le choix de l'agence	170
C-4-2	Le choix du positionnement d'AZOPT®.....	171
C-4-3	Définition des objectifs de lancement	172
Chapitre II - Partie D	Mise en place du marketing opérationnel	173
D-1	Le congrès de la Société Française d'Ophtalmologie (S F O).....	173
D-1-1	La forme de l'annonce	174
D-1-2	Les points forts de la conférence AZOPT®-Brinzolamide.....	174
D-2	L'échantillonnage	180
D-2-1	Le mécanisme de l'échantillonnage.....	181
D-2-2	But de l'opération	181
D-3	Les mailings.....	181
D-4	Le séminaire en Ardèche.....	182
D-5	Conférence de presse	183
D-6	Le programme des « Road Show ».....	185
D-7	Le plan presse AZOPT®.....	187

Chapitre II - Partie E Conclusion : Le premier bilan du lancement d'AZOPT®	188
Bibliographie.....	190
Annexes.....	193
Abréviations	204
Abstract	205

Chapitre I - Partie A (1-2)

Le glaucome est une pathologie qui touche les yeux ,nous allons envisager l'œil dans cette partie.

L'œil peut être séparé en plusieurs portions ou segments anatomiques.

On définit trois parties que nous développerons successivement :

- le globe oculaire
- les voies optiques
- les annexes

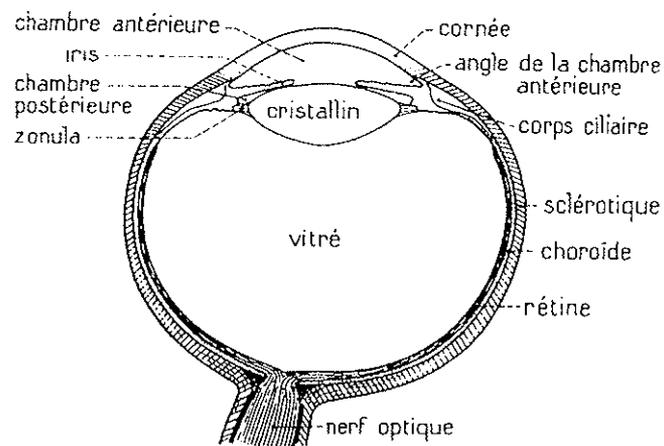


Figure 1 - Coupe schématique du globe oculaire

A-1 LA SEGMENTATION ANATOMIQUE DE L'ŒIL (1-2)

A-1-1 LE GLOBE OCULAIRE

Le globe oculaire est un organe essentiel de la vision.

A-1-1-1 Forme du globe oculaire

Il est irrégulièrement sphérique, car sa partie antérieure, constituée par la cornée, proémine sous la forme d'un segment de sphère de plus petit rayon que le reste du globe oculaire. Par suite, le diamètre antéro-postérieur du globe oculaire est plus grand que les autres.

A-1-1-2 Poids et consistance

Le poids de l'œil est de 7 à 8 grammes. Sa consistance, très ferme, est due à la pression qu'exercent les liquides intérieurs sur la paroi du globe oculaire.

A-1-1-3 Localisation du globe oculaire

Le globe oculaire de l'œil occupe la partie antérieure de la cavité orbitaire, qu'il déborde un peu en avant.

A-1-1-4 Anatomie du globe oculaire

Le globe oculaire se compose d'une paroi et d'un contenu.

La paroi est constituée par trois membranes concentriques qui sont :

- une membrane interne ou nerveuse : la **rétilne**,
- une membrane moyenne ou musculo-vasculaire : le **tractus uvéal**,
- une membrane externe ou fibreuse constituée par la **sclérotique** et la **cornée**.

Le contenu, auquel on donne souvent le nom de milieu transparent de l'œil, comprend :

- le **cristallin**, placé an arrière de l'iris,
- l'**humeur aqueuse**, remplissant l'espace situé en avant du cristallin jusqu'à la cornée,
- le **corps vitré**, situé en arrière du cristallin jusqu'à la rétilne.

A-1-1-4-1 Les membranes concentriques du globe oculaire

A-1-1-4-1-a La rétine

La rétine est une membrane nerveuse formée par la superposition d'un certain nombre de couches cellulaires.

La plus externe est l'épithélium pigmenté, couche uniforme d'éléments pigmentés, qui arrête les rayons lumineux provenant de l'extérieur ou de l'intérieur. Elle permet à l'œil de fonctionner comme une véritable chambre noire.

Les couches plus internes sont transparentes. Elles sont dues à la superposition de trois éléments :

- les cônes et bâtonnets, éléments récepteurs de la sensation visuelle,
- les cellules bipolaires,
- les cellules ganglionnaires.

Les cylindraxes des cellules ganglionnaires constituent à la face interne de la rétine la couche des fibres optiques. Ces fibres se groupent au niveau de la papille pour former le nerf optique.

Cônes et bâtonnets ont un aspect histologique différent. Les bâtonnets sont liés au sens lumineux et sont très sensibles aux basses luminances. Ils sont indispensables à la vision dans la pénombre. Les cônes ne fonctionnent qu'à partir d'une luminance plus élevée ; ils permettent la vision des formes et de la couleur.

Au centre de la rétine, au niveau de la macula, il n'y a que des cônes. C'est la zone d'acuité visuelle maxima, la seule qui soit capable d'une acuité visuelle précise. Si elle est détruite, la vision est inférieure à 1/10.

A la périphérie, cônes et bâtonnets s'entremêlent. Il y a d'autant moins de cônes qu'on s'éloigne de la macula.

La rétine est nourrie, pour ses couches externes (épithélium pigmentaire et couche des cônes et bâtonnets), par la choroïde. Il n'y a pas passage de vaisseaux, car rétine et choroïde sont séparées par une lame élastique continue, la membrane de Bruch, mais nutrition par imbibition.

Les couches les plus internes sont vascularisées par une artère, l'artère centrale de la rétine, qui pénètre dans le globe par la papille et se divise en branches qui s'étalent sur la rétine. Cette artère est accompagnée d'une veine, la veine centrale de la rétine.

A-1-1-4-1-b Le tractus uvéal

On réunit sous le nom d'uvée la membrane vasculaire de l'œil, c'est-à-dire la choroïde, l'iris et le corps ciliaire.

Ces trois organes forment la tunique vasculaire du globe et constituent la tunique nourricière des membranes d'origine nerveuse, comme la pie-mère au niveau du cerveau.

D'ailleurs, ces trois organes ont, du point de vue embryologique, la même origine.

En clinique, leurs réactions sont souvent identiques et leurs atteintes s'accompagnent souvent d'une atteinte méningée.

On peut diviser grossièrement l'uvée en deux portions :

- **l'uvée antérieure** : iris et corps ciliaire, dont la pathologie s'intrique étroitement,
- **l'uvée postérieure** : la choroïde.

A-1-1-4-1-c La cornée

La cornée est une membrane transparente située à la partie antérieure de l'œil.

Toute diminution de cette transparence entraîne une baisse d'acuité.

Du point de vue histologique, elle est composée :

- d'un épithélium antérieur,
- d'un tissu conjonctif composé de lamelles collagènes orientées,
- d'un endothélium postérieur.

Entre épithélium et lamelles s'étend la membrane de Bowmann, entre lamelles et endothélium celle de Descemet.

A-1-1-4-1-d La sclérotique

La sclérotique est une lame de conjonctif dense qui constitue la coque du globe oculaire. Elle est recouverte par un conjonctif plus lâche qui constitue l'épisclère et que l'espace de Tenon sépare de la conjonctive.

A-1-1-4-2 Les milieux transparents du globe oculaire

A-1-1-4-2-a-Le cristallin

C'est une lentille biconvexe, amarrée au corps ciliaire par les fibres de la zonule, transparente. Il est constitué de deux faces. La face postérieure est plus bombée que l'antérieure. Le cristallin a un rayon de courbure qui se modifie pendant l'accommodation, grâce à l'élasticité de cet organe.

A-1-1-4-2-b- L'humeur aqueuse

L'humeur aqueuse est un liquide incolore, limpide comme l'eau, qui remplit l'espace compris entre la cornée et le cristallin. L'iris divise cet espace en deux loges ou chambres (antérieure et postérieure). Les deux chambres communiquent entre elles par l'orifice pupillaire.

Sa physiologie est étudiée par la partie suivante.

A-1-1-4-2-c-Le corps vitré

C'est un liquide visqueux, transparent, qui remplit toute la partie de la cavité oculaire située en arrière du cristallin.

A-1-2 LE SEGMENT ANTERIEUR

Etablissons les limites du segment antérieur:

- en avant : la cornée
- en arrière : limbe
- ora serrata
- cristalloïde postérieure
- zonule

Le segment antérieur peut être subdivisé en deux régions :

- la chambre antérieure,
- la chambre postérieure.

A-1-2-1 La Chambre Antérieure (C.A.)

La chambre antérieure est limitée en avant par la cornée, en arrière par l'iris et l'enveloppe antérieure du cristallin ou cristalloïde antérieure.

Latéralement, elle est limitée par l'angle irido-cornéen dont le rôle physiologique est capital, puisque c'est là que s'effectue l'évacuation de l'humeur aqueuse.

A-1-2-2 La Chambre Postérieure (C.P.)

Les limites de la chambre postérieure:

- en avant : l'iris
- en arrière : la cristalloïde postérieure : feuillet postérieur de l'enveloppe du cristallin
- latéralement : les procès ciliaires et l'insertion de la zonule

Intérêt anatomique

C'est là que s'effectue la sécrétion de l'humeur aqueuse.

C'est la région où sont implantés de préférence les cristallins artificiels, d'où leur dénomination d'implants de chambre postérieure.

A-1-3 LE SEGMENT POSTERIEUR

Les limites du segment postérieur en avant par :

- le limbe
- l'enveloppe postérieure du cristallin
- les procès ciliaires

Le segment postérieur est constitué par :

- le corps vitré,
- les différentes tuniques postérieures ou enveloppes de l'œil.

Les tuniques se disposent du dedans en dehors :

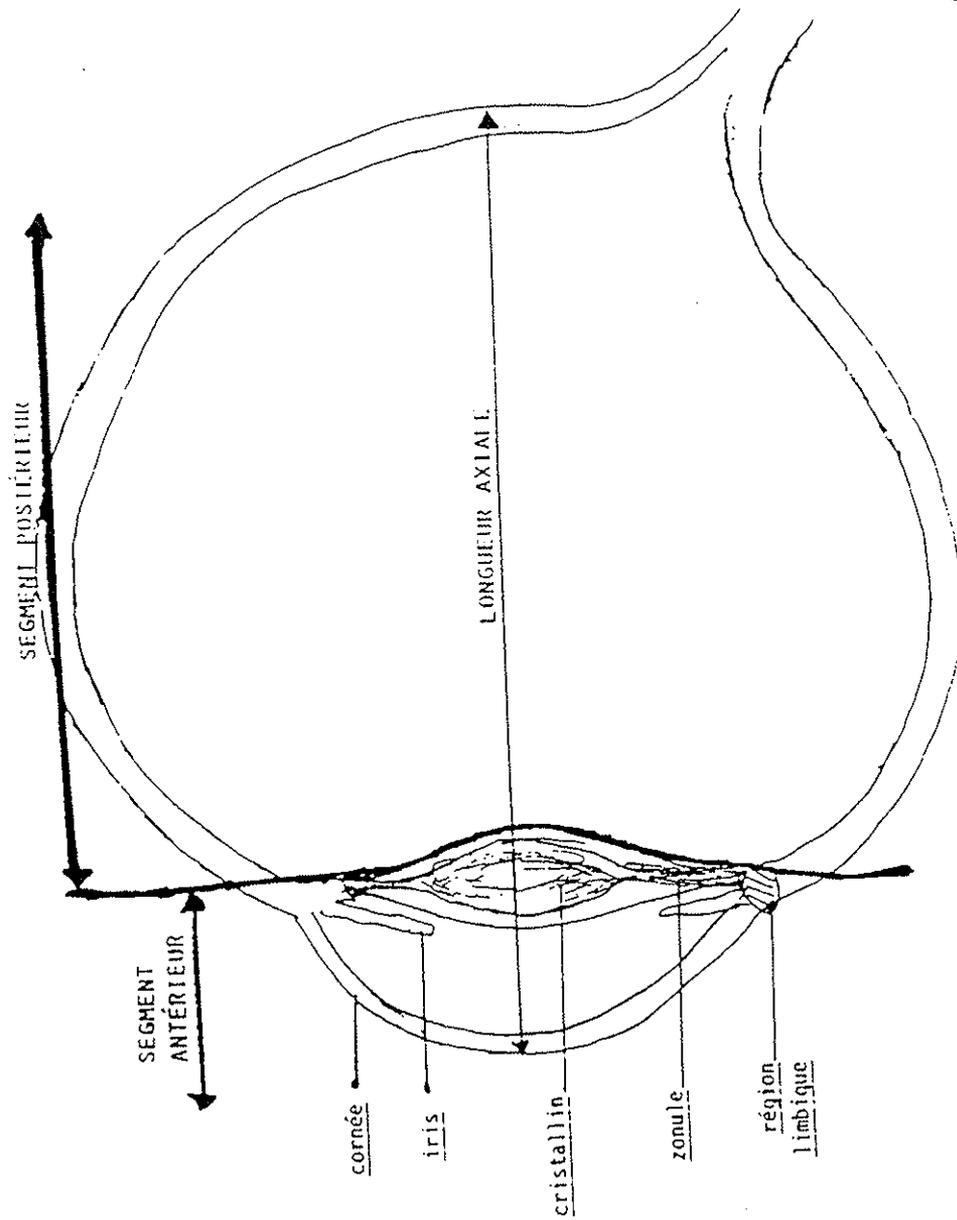
- rétine
- choroïde
- espace supra-choroïdien
- sclère

Une ligne médiane verticale passant donc au milieu du segment postérieur est dénommée "équateur" ou **région équatoriale** :

- en avant d'elle et jusqu'à la limite antérieure rétinienne ou ora serrata se situe la région pré-équatoriale
- en arrière de l'équateur se trouve la région rétro équatoriale
- à la partie tout à fait postérieure du segment postérieur se situe une région aux limites artificielles : le pôle postérieur. Cette région correspond en fait à la région rétinienne interne explorée par le fond d'œil.

Le pôle postérieur comprend :

- La macula, qui est la zone de vision fine, discriminative. A ce niveau la rétine avasculaire est constituée essentiellement de cônes, tandis qu'à la périphérie ce sont les bâtonnets qui sont prépondérants.
- La région maculaire. Cette dernière est légèrement décalée vers le bas par rapport au nerf optique .



A-1-4 LES VOIES OPTIQUES

A-1-4-1 Origine

Le nerf optique émerge au pôle postérieur du globe oculaire. **C'est la papille** bien visible à l'ophtalmoscopie ou examen du fond d'œil. Son diamètre est d'environ 2 mm. Il est constitué de fibres formées par les prolongements (axones) des cellules rétiniennes (environ 500 000 fibres).

A-1-4-2 Trajet

Le nerf optique a d'abord un trajet dans l'orbite, puis une portion intracrânienne.

- Les fibres de la rétine nasale constituent la partie interne du nerf.
- Les fibres de la rétine temporale constituent la partie externe du nerf.
- Les fibres maculaires constituent le centre du nerf optique.

Au cours de sa portion intra-orbitaire, le nerf optique est accompagné de l'artère et de la veine ophtalmique dont les vaisseaux rétiniens centraux sont des branches collatérales.

A-1-4-3 Le chiasma

Les deux nerfs optiques se réunissent et forme le chiasma optique au niveau duquel se produit une hémi-décussation (croisement de la ligne médiane).

- Toutes les fibres d'origine temporale longent le bord externe du chiasma et gagnent la bandelette optique homo-latérale.
- Toutes les fibres d'origine nasale passent au centre du chiasma pour rejoindre la bandelette controlatérale.

Le chiasma est donc représenté par la réunion des deux nerfs optiques.

Il repose sur un élément osseux qui s'appelle la selle turcique. Il est situé sous le cerveau et entre les deux artères carotides, en avant de l'hypophyse.

A-1-3-4 La terminaison

En arrière, le chiasma se poursuit par les bandelettes optiques. Elles se terminent au niveau du cerveau sur les lobes occipitaux en dessinant un arc de cercle. C'est pourquoi on appelle cette terminaison : le corps genouillé externe.

Du corps genouillé externe émergent des radiations optiques qui se distribuent, sur le lobe occipital, de façon étalée.

La compréhension de la distribution des fibres permet de comprendre les différentes atteintes possibles :

- **lésion du nerf optique** : cécité monoculaire,
- **lésion du chiasma** : hémianopsie bitemporale,
- **lésion de la bandelette** : hémianopsie latérale homonyme,
- **lésion des radiations** : hémianopsie latérale homonyme.

Remarques

- Le nerf optique est formé par la réunion des fibres rétiniennes.
- L'aire visuelle est située sur le lobe occipital du cerveau.

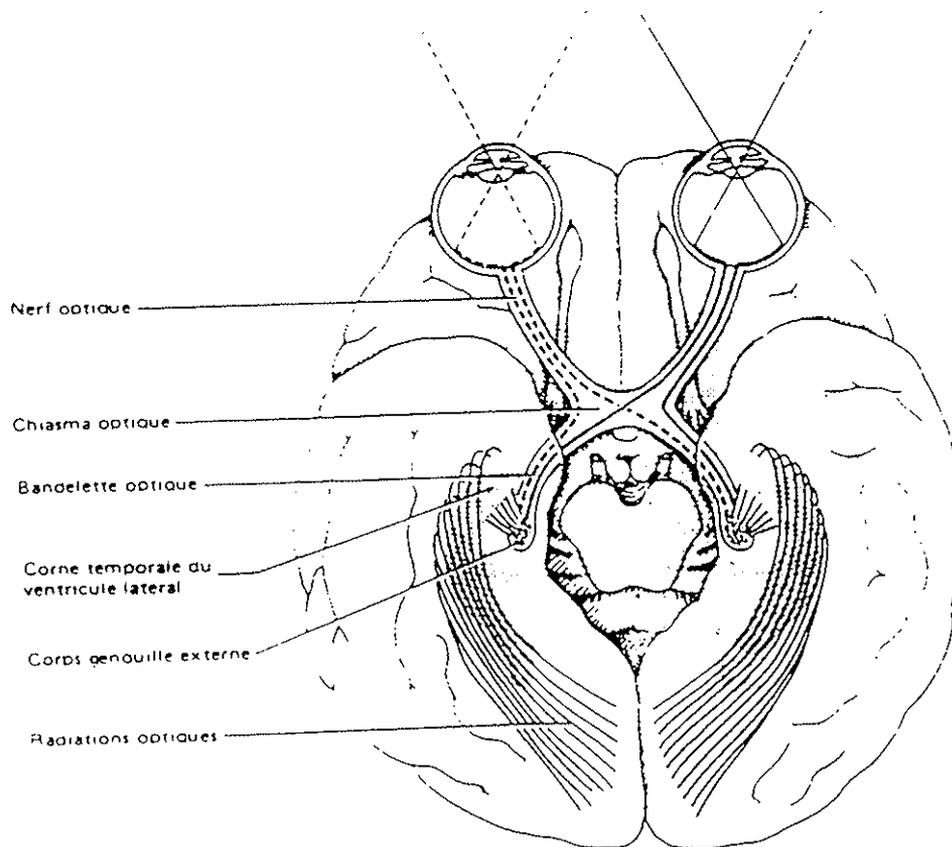


Fig 2- Schéma des voies optiques

A-1-5 LES VOIES LACRYMALES

A-1-5-1 Présentation de l'appareil lacrymal

L'appareil lacrymal est formé d'un appareil de **sécrétion** et d'un appareil **d'excrétion**.

- L'appareil de **sécrétion** comprend une **glande lacrymale principale** divisée en deux portions palpébrale et orbitaire situées à la partie **supéro-externe de l'orbite**, et des glandes lacrymales accessoires dont l'importance physiologique est moindre.
- **L'appareil d'excrétion** est destiné à assurer **l'évacuation** des larmes du cul de sac conjonctival **jusqu'à la cavité nasale**.

Il comporte successivement les points lacrymaux ou **méats**, qui sont deux petites saillies situées à la partie interne des paupières, le **canalicule lacrymal**, mince canal qui chemine dans le squelette de la face et qui se draine en bas par le **canal lacrymal** dans la cavité nasale.

A-1-5-2 La production des glandes lacrymales

➤ **Glande lacrymale principale**

La glande lacrymale principale assure la sécrétion réflexe essentiellement aqueuse.

De forme allongée, elle est contenue dans la **région supéro-externe** et antérieure **de l'orbite** où elle dessine la fossette lacrymale de l'os frontal.

Elle se loge entre le muscle releveur de la paupière supérieure et le muscle droit externe.

Elle a le volume d'une amande et sa coloration est gris rosé. Les canaux excréteurs sont au nombre de 6 à 12 et s'ouvrent dans le cul de sac conjonctival selon une rangée linéaire.

La glande lacrymale accessoire et palpébrale n'est qu'un prolongement de la principale, s'insinuant dans l'épaisseur de la paupière supérieure entre la conjonctive du cul de sac et le releveur.

➤ **Innervation**

L'innervation est assuré par :

- . le nerf lacrymal,
- . le nerf parasymphatique.

➤ **La sécrétion de l'appareil lacrymal**

• **Glandes sécrétoires**

La sécrétion de base est la seule à être indispensable car elle produit les trois couches du film lacrymal pré-cornéen.

Trois groupes de glandes produisent cette sécrétion de base :

- les glandes à mucine (agent mouillant et lubrifiant),
- les glandes lacrymales accessoires (partie aqueuse des larmes),
- les glandes sébacées (couche lipidique des larmes).

• **Glandes à mucine**

Elles siègent en pleine conjonctive, face à face :

- les cryptes de Henlé sur la conjonctive tarsienne,
- les glandes de Manz sur la conjonctive bulbaire, près du limbe.

A ces glandes, s'ajoutent les cellules caliciformes qui parsèment la conjonctive.

• **Glandes lacrymales accessoires**

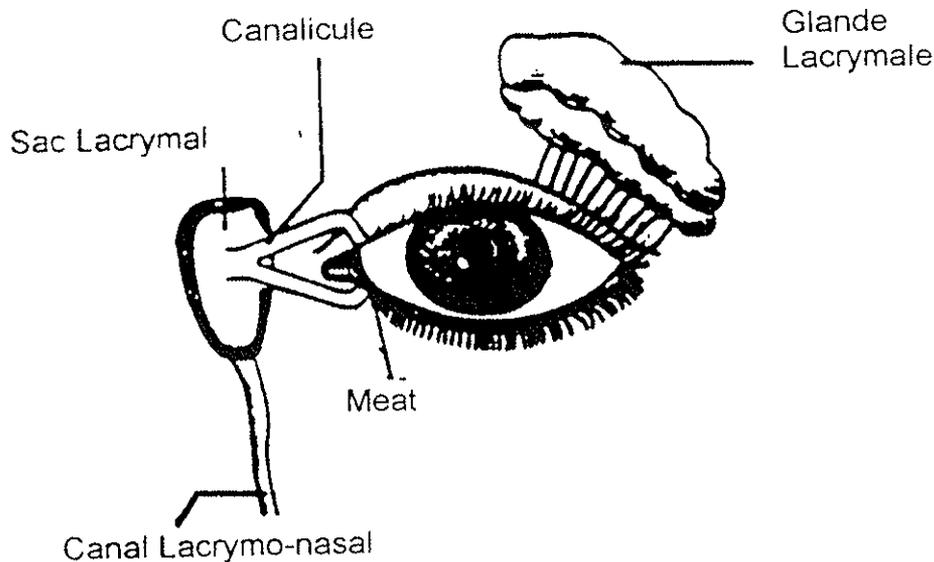
Elles entourent les canaux excréteurs de la glande lacrymale principale :

- les glandes de Krause au fond du cul de sac conjonctival,
- les glandes de Wolfring au bord supérieur du tarse.

• **Glandes sébacées**

On distingue :

- les glandes de Meibomius, au nombre de 25 en haut, 20 en bas. Elles sont contenues dans l'épaisseur du tarse ; leur production est abondante, expliquant la rapidité de constitution d'un chalazion,
- les glandes de Zeiss : au niveau de la marge palpébrale. Ce sont les glandes sébacées aux cils des paupières,
- les glandes de Moll : ce sont les glandes sudoripares annexées aux cils.



A-1-6 LES PAUPIERES

A-1-6-1 Présentation

Il existe deux paupières : la supérieure et l'inférieure. Chacune présente un bord périphérique qui se continue avec les téguments de la face, un bord libre qui porte les cils et qui limite la fente palpébrale.

Chaque paupière comprend, de la superficie vers la profondeur :

- le plan cutané,
- un espace cellulaire lâche,
- un plan musculaire (orbiculaire et releveur),
- un plan cellulaire,
- un plan fibreux dense, le tarse, qui constitue le squelette de la paupière,
- la conjonctive.

Dans le tarse, sont logées les glandes de Meibomius, les glandes sébacées dont l'orifice vient s'ouvrir sur le bord libre, en arrière de la ligne des cils.

Les paupières supérieures et inférieures sont au contact de la face antérieure de l'œil, des rideaux protecteurs musculo-membraneux continuant par leur périphérie les téguments du visage. La paupière supérieure plus grande et la paupière inférieure moins mobile circonscrivent entre leurs bords libres la fente palpébrale, limitée en dedans et en dehors par les canthus.

A-1-7 LA CAVITE OSSEUSE : L'ORBITE

L'orbite a une forme conique. Elle sert de protection au globe oculaire. Elle contient :

- le globe et le nerf optique,
- les muscles oculomoteurs,
- l'artère ophtalmique et ses branches,
- les veines et les nerfs orbitaires,
- la glande lacrymale.

➤ Le canal optique

Il contient :

- le nerf optique,
- l'artère ophtalmique située dans le nerf.

➤ La vascularisation

L'artère ophtalmique naît de l'artère carotide interne et pénètre dans l'orbite à travers le canal optique en dessous du nerf optique. Elle va donner de nombreuses branches .

Chapitre I - Partie B

L'humeur aqueuse (1-3-4-5-6-7-27)

L'humeur aqueuse est un liquide incolore, limpide comme l'eau, qui remplit l'espace compris entre la cornée et le cristallin.

L'iris divise cet espace en deux chambres antérieure et postérieure. Ces deux chambres communiquent entre elles par l'orifice pupillaire.

L'humeur aqueuse est synthétisée par les corps ciliaires au niveau de la chambre postérieure, puis elle gagne la chambre antérieure par la pupille et la quitte par le filtre trabeculaire.

B-1- LES CARACTERISTIQUES PHYSIQUES DE L'HUMEUR AQUEUSE

➤ le volume

Le volume total d'humeur aqueuse varie entre 100 et 400 mm³ ≈ 3 % du volume total du globe.

Ce volume est fonction de la profondeur de la chambre antérieure.

La chambre antérieure varie avec :

- la réfraction,
- l'âge.

➤ pH : 7,21

➤ Poids : 1,0059

➤ Viscosité : 1,025 très voisine de celle de l'eau, supérieure à celle du plasma

B-2 LES CARACTERISTIQUES CHIMIQUES DE L'HUMEUR AQUEUSE

L'analyse chimique apporte la preuve de la sécrétion de l'humeur aqueuse.

On prélève au niveau de la chambre postérieure de l'œil, près du lieu de la synthèse de l'humeur aqueuse.

L'humeur aqueuse est un fluide incolore qui diffère notablement du plasma.

L'humeur aqueuse possède la même composition, qualitative mais diffère quantitativement.

Il existe dans l'humeur aqueuse une concentration plus élevée de certains corps que dans le plasma (acide ascorbique).

B-2-1 LA COMPOSITION CHIMIQUE DE L'HUMEUR AQUEUSE

➤ L'eau

Comme les autres liquides interstitiels, l'humeur aqueuse est essentiellement composée d'eau (98,75 %), dans laquelle sont dissoutes de nombreuses substances.

➤ Les protides et protéines

L'humeur aqueuse fluide incolore, de faible viscosité est pauvre en protéines.

Chez l'homme 5 à 16 mg/100 ml dans l'humeur aqueuse alors que le plasma en possède 6 à 7000 mg/ml.

Fraction électrophorétique en %					
Fluide	Préalbumine	Albumine	Glob. α	Glob. β	Glob. γ
Sérum	6,3	66	11	7,5	8,6
H.A.	3,4	78	6,9	8,9	2,8

Tableau (J. François, 1959)

➤ Les acides aminés

Les acides aminés sont moins concentrés dans l'humeur aqueuse que dans le plasma, sans doute en raison de l'activité synthétique du cristallin (De Vincentiis et Auricchio, 1950).

➤ Les enzymes (anhydrase carbonique)

➤ Les électrolytes

Sodium Na^+ : numériquement, c'est le cation le plus important du plasma et de l'humeur aqueuse, où il est en léger excès par rapport à un dialysat de plasma. Il y en a un peu plus dans l'humeur aqueuse grâce à un transport artificiel à l'épithélium ciliaire.

K^+ , Ca^{++} , PO_4^{--} : concentrations voisines de celle du sérum.

HCO_3^- et Cl^-

- . **HCO_3^-** est à un taux très variable selon l'espèce, il semble y avoir une relation entre la place que tient le cristallin dans l'œil et le taux de HCO_3^- dans l'humeur aqueuse (le bicarbonate servant de tampon vis-à-vis de l'acide lactique produit par le cristallin). Les espèces ayant un cristallin relativement important par rapport à la taille du globe ont un taux élevé de HCO_3^- dans l'humeur aqueuse.
- . **Cl^-** rétablit l'équilibre électrique : ils sont en léger excès chez l'homme.

➤ Substances non électrolytiques

L'humeur aqueuse a un rôle métabolique de nutrition du cristallin, d'où la présence de glucose, d'acides aminés, d'acides ascorbiques, etc ...

➤ Les autres substances

Le glucose

Sa concentration dans l'humeur aqueuse est inférieure à celle du plasma, dans toutes les espèces, et celle du vitré est encore moindre que celle de l'humeur aqueuse. De plus, l'humeur aqueuse de la chambre antérieure en contient 4 % de moins que celle de la chambre antérieure (E. Kinsey, 1953).

L'acide ascorbique

La concentration de ce corps est plus importante dans l'humeur aqueuse que dans le plasma. Ce n'est pas là le fait d'une activité synthétique cristallinienne (on le voit aussi chez l'aphake) : c'est le résultat d'une activité propre à l'épithélium ciliaire.

L'humeur aqueuse n'est nullement un milieu extracellulaire, semblable à un liquide d'ascite. C'est un produit original, résultat d'une sécrétion, ce qui veut dire que le corps ciliaire possède des capacités de transport actif.

B-3 LA SECRETION ET L'ELIMINATION DE L'HUMEUR AQUEUSE

➤ La sécrétion ciliaire

L'humeur aqueuse provient des procès ciliaires ou corps ciliaire.

Un corps ciliaire est formé d'un stroma revêtu d'un épithélium.

L'humeur aqueuse est un dialysat du sang.

Il est nécessaire pour ce processus qu'il y ait de l'oxygène et une consommation de chaleur.

La théorie de J. S. Friedenwald

Elle se fonde sur une expérience de coloration assez intrigante (J. S. Friedenwald et Pierce, 1931) : injectés dans le sang, les colorants basiques vont colorer l'épithélium ciliaire, traversant le stroma sans s'y fixer, au contraire des colorants acides. Tout se passe, comme s'il existait entre le stroma et l'épithélium ciliaire, une sorte de **barrière** qui aurait le pouvoir d'orienter les molécules de colorant. J. S. Friedenwald découvrit qu'entre stroma et épithélium existait une différence de potentiel électrique et conçut pour expliquer la sécrétion aqueuse une théorie complexe, connue sous le nom de "Red-ox pump", car il faisait intervenir de part et d'autre de la "barrière" des processus d'oxydo-réduction comportant des échanges d'ions et un passage d'eau. Cette théorie avait en outre le mérite d'expliquer l'excès des bicarbonates dans la chambre postérieure de l'œil.

De plus, elle fut, selon la remarque de B. Becker, un merveilleux stimulus pour la recherche. Les processus d'oxydo-réduction nécessitant un médiateur enzymatique, on fut comblé quelques années plus tard par la découverte de la cytochrome-oxydase dans l'épithélium ciliaire et, encore plus, par celle de l'**anhydrase carbonique** (P. Wistrand, 1951).

L'humeur aqueuse subit une ultrafiltration au niveau de la paroi des capillaires, du corps ciliaire, puis s'enrichit de certaines substances par transport actif au niveau de l'épithélium ciliaire.

D'autres échanges avec les organes voisins modifient la composition en récupérant des métabolites et en rejetant des déchets.

Les processus qui concourent à la formation de l'humeur aqueuse.

Mécanismes de filtration suivant les lois physiques

→ dialyse de l'eau, électrolytes,

→ ultrafiltration.

L'humeur aqueuse est un produit de sécrétion active du corps ciliaire. Pour qu'il y ait sécrétion, il suffit qu'il y ait transfert de substances à travers une membrane vivante, grâce à une activité cellulaire. L'énergie nécessaire proviendrait des phénomènes suivants :

Oxydo-réduction (Figure)

Un auteur a émis l'hypothèse que cette énergie était fournie par un processus d'oxydo-réduction. Un transfert de charges électriques s'accompagne d'une différence de potentiel.

Ces réactions sont catalysées par des enzymes dont l'anhydrase carbonique, (catalysant $\text{HCO}_3^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$).

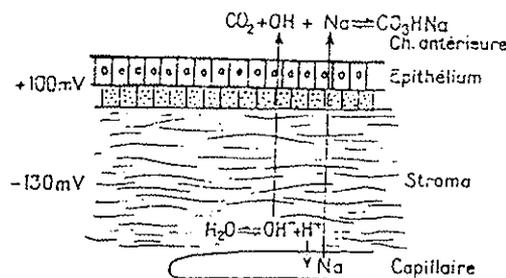


Fig 3- Schéma de l'hypothèse

Pompe à sodium

Elle a été retrouvée au niveau de l'épithélium ciliaire. L'énergie nécessaire au fonctionnement de celle-ci est l'ATP, fournie par le cycle de Krebs.

B-4 LE ROLE DE L'HUMEUR AQUEUSE

L'humeur aqueuse possède un double rôle :

- L'humeur aqueuse participe au métabolisme de l'œil. Elle apporte les éléments nutritifs et élimine les déchets, et fait partie des liquides interstitiels.
- L'humeur aqueuse est l'agent principal de la pression endoculaire qui est nécessaire au maintien du "squelette" de l'œil. L'œil est composé de structure molle. La forme de l'œil est assurée par un mécanisme de pression.

B-5 LE TRAJET DE L'HUMEUR AQUEUSE

L'humeur aqueuse produite par le corps ciliaire doit quitter le globe sous peine de créer une surpression.

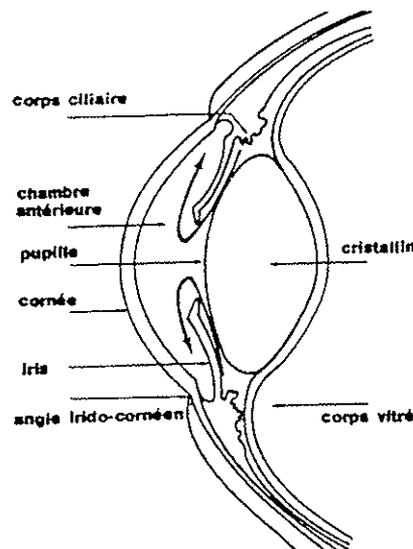


Fig 4- Coupe verticale de l'œil montrant le schéma circulatoire de l'H.A.

Elle est sécrétée par le corps ciliaire dans la chambre postérieure de l'œil.

Elle s'écoule entre le cristallin en arrière, le diaphragme irien en avant et pénètre par l'orifice pupillaire dans la chambre antérieure.

Elle se dirige ensuite, vers l'angle iridocornéen, pour être éliminée au travers des mailles du trabéculum scléral, situé dans la paroi externe de l'angle camérulaire (= chambre antérieure).

Le canal de Schlemm, plus profondément inclus dans cette même paroi, collecte le liquide excrété, qui emprunte ensuite les veines aqueuses et les veines épisclérales pour rejoindre le réseau veineux général.

Chapitre I - Partie C

Rappels de Notions (7-8-27)

C-1 ETUDE DE ZONES ANATOMIQUES PARTICULIÈRES

Etudions plus précisément trois zones anatomiques particulières :

- angle irido-cornéen,
- vascularisation de la rétine,
- nerf optique.

Ces trois régions anatomiques sont importantes dans la compréhension de la pathologie glaucomateuse et de ces conséquences délétères sur ces régions.

C-1-1 ETUDE DE L'ANGLE IRIDO-CORNEEN

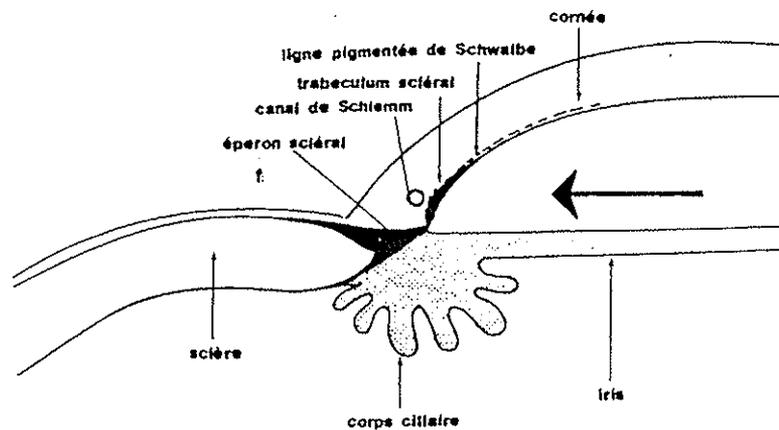


Fig 5- Schéma de l'angle irido-cornéen, trabéculum et canal de Schlemm

➤ L'angle irido-cornéen et procès ciliaires

L'humeur aqueuse est synthétisée dans le segment antérieur, plus précisément dans la chambre postérieure.

Pour pénétrer dans la chambre antérieure, elle doit cheminer entre la face postérieure de l'iris et la cristalloïde antérieure.

Nous voyons que, si l'iris est accolé à ce feuillet antérieur de l'enveloppe cristallinienne, l'humeur aqueuse est piégée dans la chambre postérieure, donnant un blocage pupillaire avec iristomate. Un orifice pratiqué dans l'épaisseur de l'iris va lui permettre de s'écouler de nouveau (iridectomie ou iridotomie).

- L'iridectomie est l'ablation d'un petit fragment irien, réalisé chirurgicalement.
- L'iridotomie se pratique soit au laser YAG, soit au laser à Argon.

Limites de l'angle irido-cornéen :

- en avant : la cornée
- en arrière : l'iris dans sa portion périphérique
- latéralement : trabéculum
canal de Schlemm

C'est là où s'effectue la résorption de l'humeur aqueuse : EMONCTOIRE.

L'humeur aqueuse traverse les mailles du trabéculum, puis à travers de fins canalicules, gagne le canal de Schlemm qui circonscrit le limbe.

Du canal de Schlemm, l'humeur aqueuse se draine dans les veines épisclérales.

La pathologie du trabéculum est le déterminant du Glaucome Chronique. à Angle Ouvert (G C A O).

En effet, quand les mailles ne permettent plus une filtration suffisante, l'hypertonie oculaire apparaît et progressivement se développe un glaucome primitif à angle ouvert.

C-1-2 LES ENVELOPPES OU TUNIQUES DE L'ŒIL ET VASCULARISATION RETINIENNE

➤ Les enveloppes ou tuniques de l'œil

Par convention, le centre de l'œil est défini comme étant interne.

Si l'on sectionne un œil dans le sens vertico-frontal dans la région équatoriale, on trouve au centre un gel ou corps vitré ou humeur vitrée entourée d'une enveloppe très fine : la hyaloïde.

Il faut rappeler que le vitré est adhérent essentiellement à la partie pré-équatoriale de la rétine (détachement postérieur physiologique du vitré).

Le vitré est entouré par une coque très résistante qui comprend de dedans en dehors :

- la rétine : elle-même subdivisée en rétine neurosensorielle et épithélium pigmentaire,
- la membrane de Bruch,
- la choroïde, ou tissu choroïdien, véritable tapis vasculaire qui entoure la rétine,
- l'espace supra choroïdien qui est, dans des conditions physiologiques, un espace virtuel,
- la sclère : élément rigide qui assure la solidité de la coque oculaire, elle fait plus des 2/3 de l'épaisseur. Elle est parcourue par des vaisseaux qui la pénètrent : artères ciliaires et veines vortiqueuses.

➤ La vascularisation rétinienne

Elle est assurée par deux systèmes vasculaires distincts, issus de l'artère ophtalmique.

a) La vascularisation interne est issue des vaisseaux centraux (artère et veine centrales de la rétine).

Il s'agit d'une vascularisation de type terminal sans anastomose.

Les trajets vasculaires sont tels qu'ils passent à distance de la région maculaire, permettant une vision sans écran.

Caractéristiques :

- Artérioles
- Diamètre inférieur à 0,1 mm
- Pas de lame élastique interne
- Pas d'adventice
- Peu de couches musculaires

b) La vascularisation externe de la rétine est assurée par la choroïde

Ce tapis vasculaire est séparé de l'épithélium pigmentaire par la membrane de Bruch.

Il est nourri par les artères ciliaires postérieures.

Il se draine par les veines vortiqueuses qui perforent la sclère et vont rejoindre plus en arrière la veine ophtalmique.

Pour nous résumer, nous trouvons de dedans de dehors :

- la rétine neurosensorielle avec les cônes et les bâtonnets,
- l'épithélium pigmentaire,
- la membrane de Bruch,
- la choriocapillaire,
- l'espace suprachoroïdien,
- la sclère.

C-1-3 LE NERF OPTIQUE

Constitué de plus de 500 000 fibres nerveuses, son intérêt anatomique est lié à sa possible lésion lors des hypertonies oculaires est apparition de G.P.A.O.

Trois éléments importants :

- anneau neurorétinien et excavation,
- distribution des fibres optiques,
- vascularisation du nerf optique.

➤ **L'anneau neurorétinien et excavation**

Quand on examine au fond de l'œil le nerf optique, on observe :

a) L'émergence des vaisseaux centraux de la rétine (artère et veine qui se subdivisent en quatre :

- nasal supérieur,
- nasal inférieur,
- temporal supérieur,
- temporal inférieur,

et correspondent à la subdivision en quatre cadrans du pôle postérieur.

L'émergence des vaisseaux se fait vers la partie centrale du disque. Lors du glaucome, les vaisseaux sont déjetés dans le secteur nasal du nerf optique. Parfois émerge une artère ciliaire à destinée maculaire.

La couleur de la papille est jaune orangée, sa pâleur devant faire suspecter une neuropathie optique.

La tête du nerf optique, ou papille, correspond à la tâche aveugle retrouvée sur le champ visuel.

b) Présence d'une excavation physiologique.

Normalement, cette excavation n'excède pas la moitié du diamètre total du nerf optique.

On parle du rapport cupule (excavation) sur disque (diamètre total).

Dans les glaucomes évolués, cette excavation peut aller à 0,9 et réaliser au maximum un aspect de chaudron. Cette excavation est utilisée comme indicateur dans l'évolution du glaucome.

➤ **La distribution des fibres optiques**

Les fibres rétiniennes qui convergent vers le nerf optique ont une disposition particulière :

- dans la partie interne du nerf se situent les fibres issues de la rétine nasale qui vont croiser la ligne médiane au niveau du chiasma et gagner en arrière la bandelette optique controlatérale,

- dans la partie externe du nerf se situent les fibres issues de la rétine temporale qui vont gagner la bandelette optique ipsilatérale.

Ainsi, une section d'une bandelette optique aboutira à une hémianopsie latérale, c'est-à-dire à la perte de la vision dans l'hémichamp visuel correspondant.

➤ **La vascularisation du nerf optique**

L'artère et la veine ophtalmique croisent le nerf optique puis pénètrent dans le nerf. Ces vaisseaux donnent alors les vaisseaux centraux de la rétine.

Cependant, ils n'irriguent pratiquement pas le nerf optique. Sa vascularisation est en effet assurée essentiellement par les vaisseaux ciliaires, en particulier artère et veine ciliaires courtes postérieures.

L'effet sympathomimétique intrinsèque a été montré pour certains Bêta-bloquants et s'exerce sur la vascularisation rétinienne issue des vaisseaux centraux.

Or, elle n'irrigue que très peu la région maculaire et la tête du nerf optique. Cette dernière étant la principale concernée dans le glaucome chronique à angle ouvert.

Cette connaissance à la fois anatomique et physiologique permet de comprendre la limite de cette propriété.

➤ **Les muscles du globe oculaire**

Ils sont au nombre de sept. Tous, sauf un, le petit oblique, s'insèrent dans le fond de la cavité orbitaire par un tendon commun, et se dirigent d'arrière en avant vers le globe en divergeant et en formant ainsi un cône musculaire à sommet postérieur.

Ces muscles sont :

- le droit supérieur,
- le droit inférieur,
- le droit externe,
- le droit interne,
- le grand oblique,

tous insérés sur le pourtour du globe.

ainsi que :

- le receveur de la paupière supérieure qui se termine dans cette paupière.

Le petit oblique, au contraire, s'insère sur la partie antérieure de la paroi orbitaire et se dirige transversalement vers le globe sur lequel il se fixe.

L'innervation de ces muscles est la suivante :

- le nerf moteur oculaire externe innerve le droit externe : sa paralysie entraîne un strabisme interne ou convergent,
- le nerf pathétique innerve le grand oblique,
- le nerf moteur oculaire commun innerve tous les autres muscles. Sa paralysie entraîne un strabisme externe ou divergent et une chute de la paupière supérieure ou ptôsis.

C-2 L'ANHYDRASE CARBONIQUE

L'anhydrase carbonique (AC) est une enzyme, qui existe sous plusieurs formes d'isoenzymes, et qui est présente dans de nombreux tissus de l'organisme.

L'anhydrase carbonique est une enzyme ubiquitaire existant sous forme :

- anhydrase carbonique II avec une localisation oculaire principalement : les corps ciliaires,
- anhydrase carbonique IV,
- anhydrase carbonique I.

L'anhydrase carbonique est présente au niveau de nombreux organes : les reins, le pancréas notamment et les hématies.

L'effet diurétique n'est plus recherché de nos jours au niveau oculaire.

L'anhydrase carbonique est l'enzyme qui catalyse l'hydratation du dioxyde de carbone en acide carbonique avec dissociation ultérieure pour former de l'hydrogène et des ions bicarbonates ($H^+ + HCO_3^-$).

Les anions bicarbonates catalysés par l'AC dans les procès ciliaires de l'œil sont les principaux ions responsables de la formation de l'humeur aqueuse par la création d'un gradient osmotique. Ce dernier entraîne un déplacement de l' H_2O de l'épithélium ciliaire (cellules épithéliales non pigmentées hypotoniques) vers les espaces intercellulaires hypertoniques. L'humeur aqueuse nouvellement formée s'écoule ensuite dans la chambre postérieure.

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC) inhibent la formation de l'acide carbonique et réduisent donc la production des HCO_3^- . La baisse des taux de HCO_3^- , à son tour, diminue la formation de l'humeur aqueuse et abaisse finalement la pression intraoculaire.

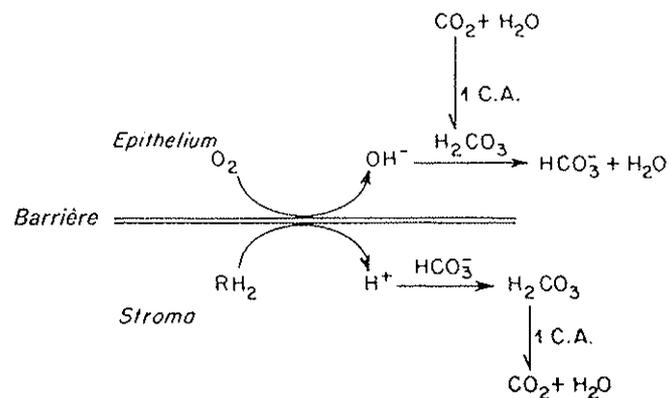


Fig 6 - Théorie de Friedenwald

Les IAC oraux ont été des précurseurs de cette classe (Acetazolamide DIAMOX*), et sont capables d'inhiber la production d'humeur aqueuse de 40 % à 60 %, mais ces agents sont souvent associés à des effets secondaires systémiques significatifs dont les plus fréquents sont les suivants : fatigue, malaise, troubles digestifs, dysgueusie et paresthésie. Le large spectre des effets secondaires associés aux IAC oraux a restreint leur utilité à long terme chez de nombreux patients. Les recherches ont donc visé à développer les IAC locaux capables d'abaisser efficacement la PIO et entraînant peu d'effets indésirables systémiques, voire aucun.

L'anhydrase carbonique catalyse la réaction réversible d'hydratation du CO_2 .

L'inhibition de l'anhydrase carbonique au niveau des procès ciliaires diminue la production d'ion bicarbonate et de ce fait diminue les ions Na^+ .

De ce fait, on observe une diminution de la production d'humeur aqueuse qui entraîne une diminution de la PIO.

L'anhydrase carbonique II est l'isoenzyme clé dans le rôle de régulation de production de l'humeur aqueuse et donc de la PIO.

L'anhydrase carbonique II se localise dans les cellules sanguines hématiques (> 90 %) mais aussi dans les autres cellules impliquées dans les sécrétions des ions H^+ , HCO_3^- , OH^- .

L'anhydrase carbonique II est présente dans les corps ciliaires.

C-3 NOTION DE PRESSION INTRA-OCULAIRE- PIO

Il règne dans l'œil, comme dans tous les tissus de l'organisme une pression supérieure à la pression atmosphérique.

Grâce à cette pression, l'œil a une forme qui permet les mécanismes de la vision.

C-3-1 LA PRESSION NECESSAIRE A LA FORMATION DE L'HUMEUR AQUEUSE

On admet qu'environ 80 % du débit d'humeur aqueuse est la conséquence d'un phénomène sécrétoire qui a lieu au niveau des procès ciliaires et que les 20 % restants proviennent d'une simple excrétion à partir des capillaires sanguins de la même région.

Parce que le processus de sécrétion permet l'existence, de part et d'autre de la barrière hémato-oculaire, de concentrations différentes d'une même substance, il peut en résulter une très notable différence de pression osmotique.

En fin de compte, la pression endoculaire reste forcément limitée par la pression sanguine systolique, qu'elle ne peut en aucune façon dépasser sans arrêter tout transfert métabolique actif à l'intérieur des cellules.

C-3-2 LA RESISTANCE A L'ECOULEMENT

Sans elle, il n'existerait pas de pression oculaire. Dès que l'œil est ouvert, la cavité interne est en contact avec la pression atmosphérique. Par contre, si la résistance à l'écoulement était infinie, la pression interne de l'œil s'élèverait jusqu'à la limite définie ci-dessus. L'œil normal se situe à mi-chemin entre ces deux hypothèses : il règne sur l'issue d'humeur aqueuse un certain obstacle qui fonctionne comme un barrage sur le cours d'un fleuve. Si la hauteur de l'obstacle augmente, la pression interne fait de même et vice-versa.

C-3-3 LA PRESSION VEINEUSE EPISCLERALE

Il existe deux issues possibles pour l'humeur aqueuse. L'une, que l'on pourrait appeler la voie conventionnelle, passe par le canal de Schlemm et les émonctoires de ce canal, encore nommés "veines aqueuses", dont le point d'aboutissement est la circulation veineuse épisclérale. Or, il règne déjà dans ces veines une certaine pression ce qui fait que la pression endoculaire ne peut être inférieure à celle des veines épisclérales sinon toute sortie d'humeur aqueuse serait abolie. Ainsi, toute élévation de pression veineuse épisclérale se reflètera "millimètre par millimètre" à l'intérieur de l'œil.

D'autre part, une voie de sortie "non conventionnelle" (Anders Bill, 1965), a montré que certaines protéines étaient capables de sortir de la chambre antérieure au niveau du muscle ciliaire, puis qu'elles traversaient la paroi sclérale parfois fort en arrière, vers la partie postérieure du globe.

La régulation des mécanismes de synthèse, excrétion de l'humeur aqueuse, maintient dans les conditions oculaires une valeur de pression intra-oculaire (PIO) inférieure à 20 mmHg.

La notion de seuil de PIO à 20 mmHg évolue.

C-3-4 LA PRESSION OCULAIRE CIBLE ET PRESSION OCULAIRE CRITIQUE

La constatation d'une atteinte glaucomateuse malgré une pression oculaire normale ne signifie pas que la pression ne joue aucun rôle. Une pression élevée peut passer inaperçue et seule une courbe pressionnelle sur 12 à 24 heures pourra la détecter. Une épaisseur cornéenne inférieure à la normale peut aussi sous-estimer les valeurs pressionnelles et l'on considère que près de 25 % des patients étiquetés "glaucome à pression normale" ont une pression réelle supérieure à 20 mmHg. En outre, la pression oculaire limite de 21 mmHg correspond, on le sait, à la limite supérieure de la population normale non glaucomateuse et non pas au chiffre magique en deçà duquel la pression ne joue aucune rôle. La pression minimale normale dans cette même population est de 8 mmHg. Un patient peut donc doubler sa pression oculaire en passant dans un cas de 8 à 16 mmHg ou dans l'autre cas de 20 à 40 mmHg. Les conséquences mécaniques de ce doublement sur la tête du nerf optique ne sont probablement pas identiques dans les deux cas. Mais il est probable que le patient dont la pression oculaire passerait de 8 à 16 mmHg en peu de temps pourrait présenter un glaucome réellement hypertonique malgré une pression oculaire considérée comme normale.

On vient de dire que "la pression oculaire a une certaine stabilité", mais c'est une approximation, car elle n'est jamais stable. Elle varie avec les oscillations cardiaques, la respiration, la pression artérielle générale, etc ...

De plus, la PIO varie au cours du nyctémère de 2 à 4 mmHg environ.

Néanmoins, le terme d'équilibre pressionnel de seuil de PIO = 20-21 mmHg reste approprié pour notre étude.

Cette notion de seuil est à nuancer dans les traitements du glaucome.

Chapitre I - Partie D

La pathologie du glaucome

D-1 LA PATHOLOGIE DU GLAUCOME (1-3-4-5-7)

D-1-1 INTRODUCTION

Le glaucome est une pathologie oculaire évolutive grave qui endommage le nerf optique et qui, en l'absence de traitement ou en cas de traitement insuffisant, peut aboutir à la cécité. "Glaucome" est un terme qui recouvre de nombreux états pathologiques généralement caractérisés par une élévation de la pression intra-oculaire (PIO) due à un déséquilibre entre la production et l'écoulement de l'humeur aqueuse. Habituellement, une réduction de l'écoulement de l'humeur aqueuse à travers la pupille, le réseau trabéculaire ou le canal de Schlemm est impliquée.

D-1-2 EPIDEMIOLOGIE DU GLAUCOME

Le glaucome représente un problème majeur de santé publique. En l'an 2000, on estime que cette maladie fréquente touchera 66,8 millions de personnes. Aux seuls Etats-Unis, 3 à 4 millions de personnes souffriront de glaucome, dont 6 % de sujets âgés de plus de 65 ans. Dans les pays occidentaux, le glaucome est responsable de 10 % à 13 % de l'ensemble des cas de cécité et d'environ 8 % de tous les cas de détérioration visuelle grave non corrigible par des lunettes.

Le plus souvent le glaucome atteint des patients âgés de plus de 40 ans et il survient plus fréquemment chez la femme que chez l'homme. Les sujets de race noire sont exposés au risque maximal de glaucome. En outre, les sujets présentant un diabète, une hypertension artérielle, une myopie sévère ou des antécédents familiaux de glaucome sont exposés à un risque accru de glaucome.

D-1-3 DEFINITION DE LA PATHOLOGIE DU GLAUCOME.

On désigne sous ce nom, une affection primitive de l'œil, conduisant à la cécité, en l'absence de tout traitement, caractérisée par l'association : 1) d'une hypertension oculaire, 2) d'altérations campimétriques, 3) de modifications papillaires, dans sa forme majeure, typique. Cette définition est conforme à la tradition, mais elle est incomplète, car il faut ajouter que, pendant toute l'évolution de la maladie, quel que puisse être le niveau de la pression oculaire,

l'angle iridocornéen reste ouvert et d'aspect normal. En examinant l'angle, on ne trouve pas la cause de l'hypertension oculaire.

On réunit sous le nom de glaucome plusieurs affections oculaires dont les manifestations cliniques sont très diverses mais dans lesquelles se rencontrent associés trois symptômes principaux :

- élévation de la pression oculaire,
- déficit du champ visuel,
- altération de la papille optique.

Cette triade symptomatique peut-être le fait :

d'une maladie primitive : les glaucomes primitifs que des mécanismes physiopathogéniques permettent de classer en :

- glaucome par fermeture de l'angle iridocornéen (le glaucome urgent) : **glaucome aigu,**
- glaucome à angle iridocornéen ouvert (le glaucome non urgent) : **glaucome chronique,**
- glaucome congénital.

de glaucomes secondaires, épiphénomènes survenant au cours d'une autre maladie oculaire ou extra-oculaire.

La forme de glaucome la plus courante est le glaucome primitif à angle ouvert, qui représente 75 % des cas.

D-1-4 COMPRENDRE LE GLAUCOME

D-1-4-1 Formation de l'humeur aqueuse

Le volume total et la pression du liquide intraoculaire sont régulés par l'équilibre entre la formation et l'écoulement de l'humeur aqueuse. Pratiquement, toute l'humeur aqueuse est sécrétée (à un débit moyen de 2 à 5 μ l par minute) par les procès ciliaires qui naissent du corps ciliaire et s'étendent dans l'espace situé derrière l'iris.

La première étape du processus est la sécrétion active de cations sodium par l'épithélium ciliaire dans l'humeur aqueuse, qui est suivie par l'attraction des ions chlorures et bicarbonates chargés négativement.

Ces ions, en particulier les bicarbonates, augmentent le pouvoir osmolaire de l'humeur aqueuse qui, à son tour, entraîne le passage par osmose d'une quantité significative de fluide de l'épithélium ciliaire vers la chambre postérieure.

D-1-4-2 Pathogénie du glaucome

L'élévation de la PIO secondaire à une perturbation de l'écoulement de l'humeur aqueuse est habituellement due à une altération du système de drainage de l'angle de la chambre antérieure (responsable d'un glaucome à angle ouvert) ou d'une réduction de l'accès de l'humeur aqueuse au système de drainage (responsable d'un glaucome à angle fermé).

La forme la plus fréquente est le glaucome à angle ouvert primitif, qui correspond à environ 75 % des cas. Les deux formes sont associées à une obstruction relative à l'écoulement de l'humeur aqueuse à travers le réseau trabéculaire. Un glaucome à angle ouvert secondaire peut également se développer chez les patients atteints de maladie oculaire inflammatoire ou néoplasique, chez les sujets présentant une cataracte sénile ou une élévation de la pression veineuse épisclérale, ou au cours d'une corticothérapie locale ou systémique à long terme.

D-1-4-3 Séquelles à court et long terme

L'élévation de la PIO observée dans le glaucome est un facteur de risque majeur de déficit du champ visuel et de lésion du nerf optique. Cependant, un glaucome à angle ouvert est pratiquement asymptomatique aux stades précoces de son évolution. En cas de faible élévation des pressions, un trouble visuel peut se développer lentement et progressivement sur de nombreuses années.

La PIO augmentant, l'artère rétinienne est comprimée, ce qui réduit les apports sanguins et nutritionnels à la rétine. Les cellules du nerf optique sont donc endommagées et la baisse du flux sanguin rétinien peut entraîner un déficit précoce du champ visuel. De petits scotomes apparaissent habituellement d'abord au niveau de la vision périphérique et s'étendent ensuite à la zone centrale du champ visuel. Des lésions du faisceau des fibres du nerf optique finissent par se développer.

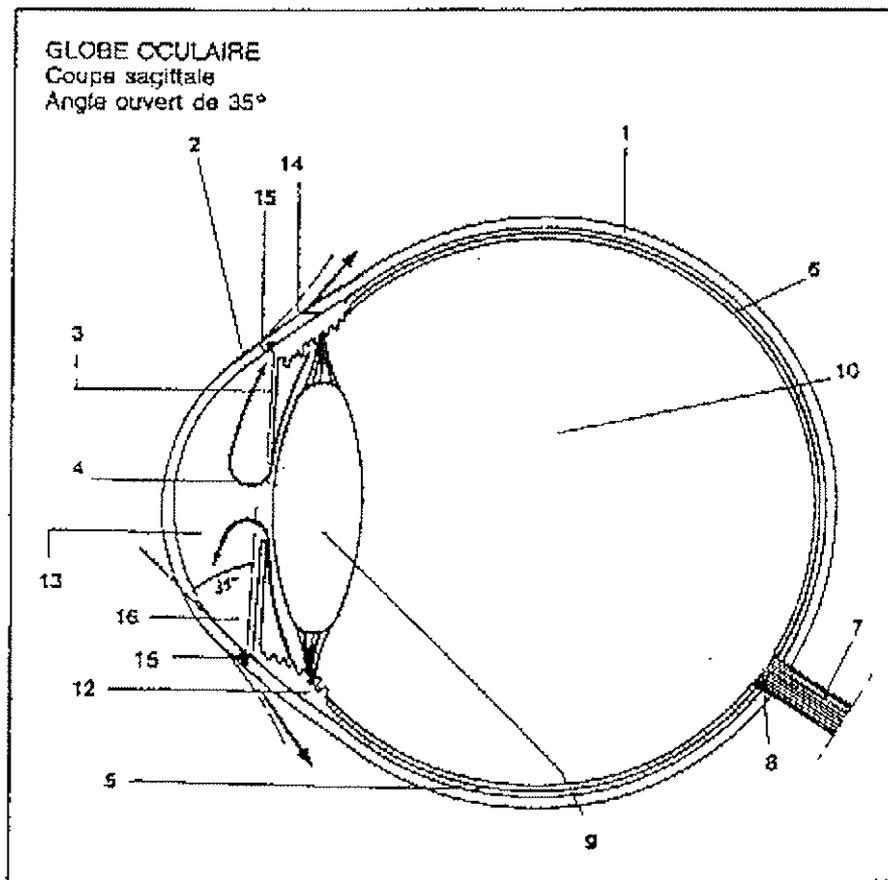
D-2 LES TYPES DE GLAUCOMES

D-2-1 LE GLAUCOME A ANGLE FERME OU AIGU

D-2-1-1 Rappels anatomiques et définitions

En regardant une coupe sagittale d'œil, nous pouvons mesurer l'ouverture de l'angle irido-cornéen. La mesure rapporte un angle d'environ 35 degrés. L'humeur aqueuse peut alors traverser le trabéculum, le canal de Schlemm et la circulation sanguine.

Fig. 7



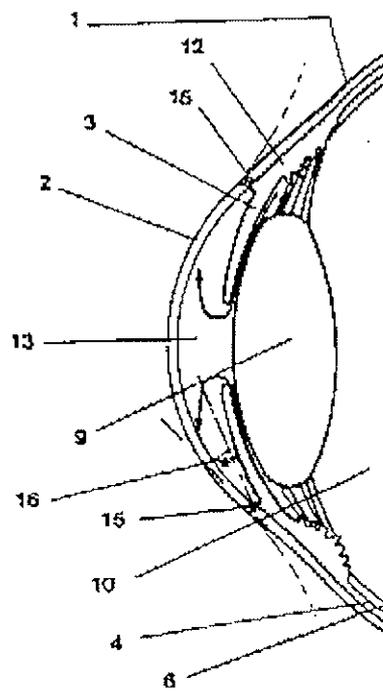
1. Sclérotique
2. Cornée
3. Iris
4. Pupille
5. Choroïde
6. Rétine
7. Nerf optique
8. Papille optique

1. Cristallin
2. Vitré
3. Humeur aqueuse
4. Corps ciliaire
5. Chambre antérieure
6. Trabéculum
7. Canal de Schlemm
8. Angle irido-cornéen

Si nous regardons la figure ci-dessous sur laquelle la cornée va être plus petite et le cristallin plus bombé, la chambre antérieure va être moins profonde. L'iris est légèrement convexe, épouse la forme de la face antérieure du cristallin, et l'angle irido-cornéen ne fait plus 35 degrés : il est moins ouvert.

C'est un œil à angle étroit. Il n'est pas pathologique, mais il présente des éléments favorables à la création d'une fermeture d'angle.

ANGLE ÉTROIT
de 10°



D-2-1-2 Le glaucome primitif par fermeture de l'angle

➤ définition

C'est, avec le glaucome chronique simple, l'une des grandes formes du glaucome primitif. Alors que, dans le glaucome chronique simple, l'accès de l'humeur aqueuse aux voies excrétrices était toujours possible, quel que soit le degré de la pression oculaire, dans le glaucome par fermeture de l'angle au contraire, l'obstacle est prétrabéculaire. C'est l'application de la racine de l'iris sur le trabéculum, qui interdit à l'humeur aqueuse l'accès de ce dernier. Le fluide, s'accumulant dans l'œil, en augmente la pression. Si l'angle s'ouvre, soit spontanément, soit sous l'influence du traitement, la pression oculaire redevient normale. C'est ce qui se passe dans la phase initiale de la maladie, où la porosité trabéculaire est intacte.

La réversibilité du phénomène, fermeture de l'angle - hypertension oculaire, ouverture de l'angle - pression oculaire normale, caractérise essentiellement la période de début de l'affection. La pression oculaire augmente, en proportion directe de l'étendu, de l'efficacité de la filtration dans l'aire trabéculaire restant accessible.

Si de tels phénomènes surviennent trop fréquemment, il en résulte que le contact iris-trabéculum tend à devenir définitif, et, à la simple apposition, succèdera un accollement. En raison de l'irréversibilité du phénomène, l'hypertension oculaire deviendra alors permanente.

D-2-1-3 Physiologie

Le glaucome à angle fermé va survenir lorsque le passage de l'humeur aqueuse se fait de plus en plus difficilement. En effet, la convexité de l'iris augmente sa face antérieure, se colle sur la face postérieure de la cornée, et géométriquement il n'y a plus d'angle.

ANGLE FERMÉ

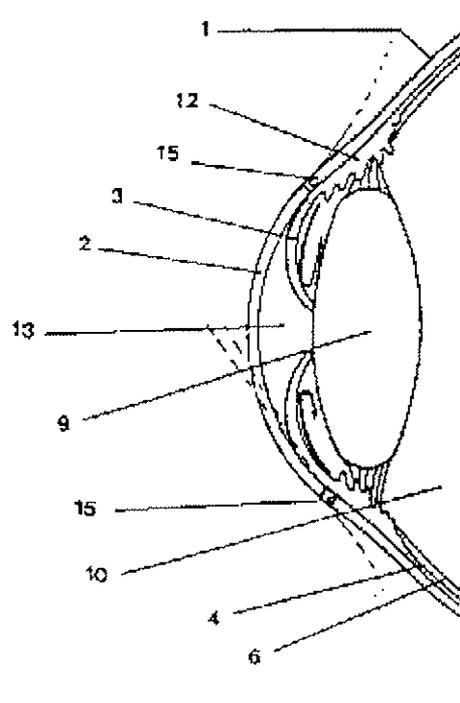


Fig 8-Angle fermé.

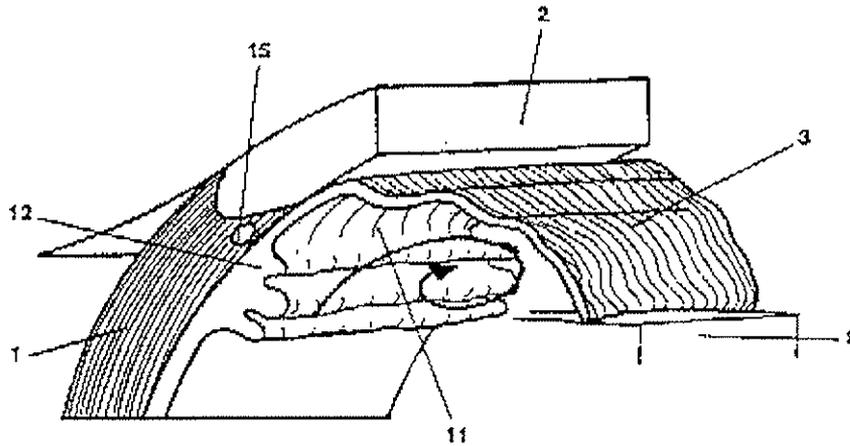
Les deux éléments qui constituent l'angle sont la cornée et iris, sont au contact l'un de l'autre. L'angle est fermé.

L'humeur aqueuse ne peut plus parvenir jusqu'au trabéculum. Bien que celui-ci soit entièrement normal, il ne peut plus y avoir la moindre évacuation. Or, le corps ciliaire

continue obstinément de sécréter et la tension ne peut qu'augmenter jusqu'à des valeurs considérables. Le tableau clinique s'installe à grand bruit.

Angle fermé : l'humeur aqueuse est bloquée par le contact entre l'iris et le cristallin. Elle s'accumule derrière l'iris, qu'elle fait bomber vers l'avant. l'iris s'applique contre le trabéculum. L'humeur aqueuse ne peut plus être évacuée.

Fig 9 - Trajet de l'humeur aqueuse.



- | | |
|----------------|-------------------------------------|
| 1. Sclérotique | 11. Trajectoire de l'humeur aqueuse |
| 2. Cornée | 12. Corps ciliaire |
| 3. Iris | 14. Trabéculum |
| 9. Cristallin | 15. Canal de Schlemm |

D-2-1-4 Explication schématique du glaucome primitif par fermeture de l'angle

Histoire illustrée du glaucome par fermeture de l'angle

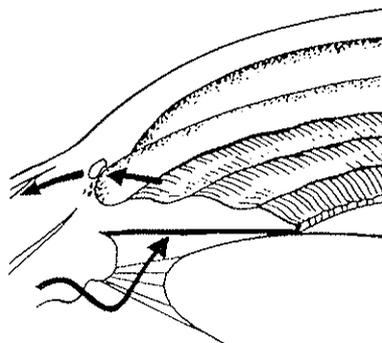


Figure 10 - Œil normal : schéma de la circulation de l'humeur aqueuse.

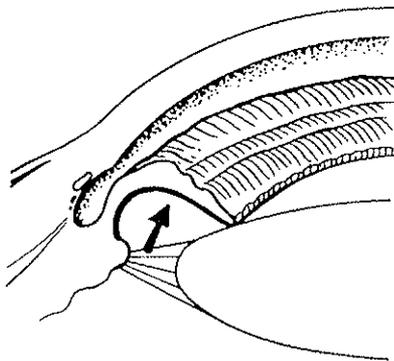


Figure 11 - Glaucome par fermeture de l'angle à l'état potentiel : il existe un blocage pupillaire relatif. L'iris, comme une voile gonflée par le vent, est projeté dans la direction du trabéculum. La mydriase modérée, spontanée ou médicamenteuse, est toujours dangereuse.

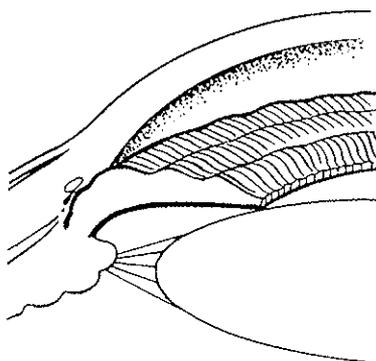


Figure 12 - Au blocage pupillaire, succède le blocage trabéculaire. La racine de l'iris crée un obstacle à l'écoulement prétrabéculaire. A la simple apposition de la phase réversible, succède l'adhérence, la goniosynéchie de la phase irréversible.

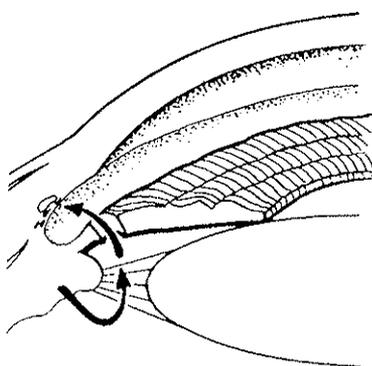


Figure 13 - A la phase réversible, une iridectomie égalisant les pressions de part et d'autre de l'iris, supprime le blocage pupillaire. Il est curieux de constater que l'injection intraveineuse de fluorescéine montre que, souvent, l'humeur aqueuse ne passe pas par l'iridectomie comme on le dessine classiquement.

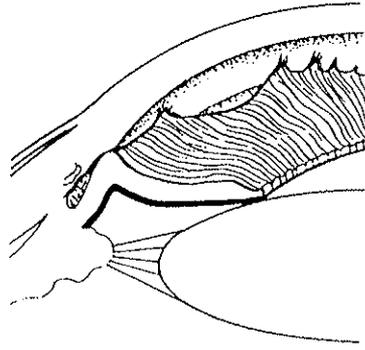


Figure 14 - Si la phase réversible n'a pas été chirurgicalement traitée, il existe alors un blocage prétrabéculaire permanent. Au "by pass" de la pupille, il faudra associer un "by pass" du trabéculum.

D-2-1-5 Signes cliniques

Le tableau type est la crise de glaucome aiguë. Elle est souvent précédée de prodromes. Ce sont des crises de blocs spontanément réversibles avec des céphalées, brouillard visuel, halos autour de la lumière.

La crise elle-même se traduit par :

- **des signes généraux** : céphalées souvent intenses, nausées ou vomissements,
- **des signes oculaires** : troubles visuels allant d'une sensation de brouillard à une quasi cécité, halos autour de la lumière,
- un œdème cornéen : d'importance variable, bien visible à la lampe à fente,
- **une Mydriase aréflexible.**

La tension mesurée à ce stade est très élevée. On peut rechercher à ce stade et trouver la dureté du globe oculaire par palpation bidigitale. L'autre œil peut servir de comparaison, car les crises bilatérales d'emblée sont rares.

Si l'hypertonie est non traitée à ce stade, il peut survenir :

- des synéchies irido-cristalliniennes,
- une atrophie de l'iris avec migration de pigment à la face postérieure de la cornée,
- des opacités cristalliniennes antérieures.

La triade : déformation pupillaire, atrophie irienne, pigment rétrocornéen est considérée comme caractéristique des séquelles de crise de glaucome.

Cette crise peut-être unique mais beaucoup de sujets font des crises subaiguës, des poussées intermittentes et réversibles de fermeture de l'angle.

D-2-1-6 Diagnostic et diagnostic différentiel

➤ Diagnostic

- La gonioscopie est l'examen fondamental : il confirme l'ouverture de l'angle. En Europe, on a recours à la gonioscopie indirecte au verre de Goldmann. Il existe une classification à partir des aspects de l'angle.
- Epreuves de provocation de mydriase et on juge d'une éventuelle élévation tensionnelle (par l'obscurité - le tropicamide = Mydriaticum[®]).

➤ Diagnostic différentiel

- La grande crise aiguë peut revêtir l'aspect d'une urgence abdominale, le tableau digestif étant prédominant. L'erreur peut conduire à l'emploi d'antispasmodiques atropiniques qui ne feraient qu'aggraver la situation oculaire.
- Algies survenant dans le territoire du nerf trijumeau.
- Uvéite antérieure = état inflammatoire s'accompagnant d'une hypotonie et d'un myosis (attention car le traitement est l'atropine, laquelle peut aggraver le glaucome).

➤ Sujets prédisposés - Etiologies

- Les personnes ayant un angle irido-cornéen étroit (condition nécessaire mais pas suffisante),
- Ce glaucome affecte trois fois plus les femmes que les hommes dans la race blanche, et chez les noirs, la fréquence est la même dans les deux sexes,
- Les sujets âgés, car en vieillissant, le cristallin tend à pousser l'iris vers l'avant et à favoriser le blocage pupillaire,
- Le stress psychoaffectif, fatigue physique, maladies infectieuses, traumatismes corporels.

D-2-1-7 Traitement du glaucome à angle fermé

Deux principes :

- baisser l'hypertonie dans la chambre postérieure,
- supprimer la mydriase.

➤ Traitement des poussées d'hypertonie oculaire

La diminution de l'hypertonie repose sur la prescription d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique en intra-veineuse. On peut y adjoindre des agents hyperosmotiques glycérisés (mannitol en perfusion à 20 %).

➤ Réduction de la mydriase

Deux éléments :

- la suppression de l'hypertonie sympathomimétique par collyre (guanéthidine 2 fois par jour).
- le myosis par la pilocarpine ou mieux acéclidine .

Les myotiques ne sont actifs que lorsque l'hypertonie est réduite donc quelques heures après la première phase du traitement, et si le sphincter irien n'est pas au stade d'atonie.

➤ Traitement en dehors des crises

Le traitement chirurgical est obligatoire si la tension oculaire n'est qu'imparfaitement contrôlée dans le traitement de la crise ou si la tension remonte après suppression de l'acétazolamide.

Il comprend :

- l'iridectomie périphérique : levée du blocage pupillaire,
- la trabéculéctomie : cas où la tension oculaire est insuffisamment normalisée. Elle peut se faire en première intention si la stabilisation tensionnelle est impossible ou en deuxième intention sur un œil déjà opéré d'iridectomie. Il existe une complication spécifique de cette opération : glaucome malin (2 à 4 %), entraînant la constitution d'une poche d'humeur aqueuse rétro-vitréenne.

L'idéal serait bien sûr de voir les malades tôt, au stade où l'iridectomie seule est suffisante.

D-2-2 LE GLAUCOME A ANGLE OUVERT OU CHRONIQUE

D-2-2-1 Définition

Il est lié à une augmentation progressive de la résistance des voies d'évacuation de l'humeur aqueuse, qui provoque une hypertonie oculaire. C'est une affection fréquente puisqu'on la retrouve chez 0,4 % des sujets après 45 ans.

D-2-2-2 Les formes cliniques

Devant la triade "hypertonie, excavation, scotome", l'examen ophtalmologique permet de rechercher certaines anomalies évoquant un type précis de glaucome chronique, à angle ouvert.

➤ Glaucome pigmentaire

Il survient typiquement chez des sujets jeunes, de sexe masculin et myopes. En raison d'une configuration anormale de leur iris, un frottement entre la face postérieure de l'iris et le cristallin survient, et, provoque une libération du pigment de l'iris. Celui-ci, en suspension avec l'humeur aqueuse, va progressivement engorger le trabéculum, et le rendre moins fonctionnel.

➤ Glaucome pseudoexfoliatif

Il touche essentiellement les sujets âgés de plus 70 ans, et très souvent fortement hypertonique. En parallèle, avec le glaucome pigmentaire, il ne s'agit pas ici de pigment, mais de matériel exfoliatif extracellulaire, synthétisé anormalement par l'iris et l'uvée, qui libéré dans l'humeur aqueuse, bouche progressivement le trabéculum et le rend moins fonctionnel.

➤ Glaucome à pression normale (ou maladie de Von Graefe)

Certains patients, en général âgés, présentent une anomalie évoquant le glaucome par l'aspect de leur papille et leur champ visuel, alors que leur pression oculaire reste normale, < 21 mmHg.

Il s'agit donc de sujets présentant un glaucome dit à "pression normale". Avant d'évoquer ce diagnostic, il est nécessaire d'évaluer à plusieurs reprises la pression oculaire, car des variations de pression sont fréquentes dans le glaucome.

DIAGNOSTIC

Il y a trois signes qui permettent le diagnostic :

- l'hypertonie,
- l'excavation de la papille,
- déficit du champ visuel.

De ces trois signes, l'hypertonie est celui dont l'interprétation est la plus délicate.

➤ L'hypertonie

La tension oculaire se mesure actuellement à l'aplanation avec un tonomètre après anesthésie de la cornée. La tension normale mesurée est de 16+/-3 mmHg. On a vécu pendant longtemps avec l'idée fautive, qu'il y avait une limite entre les tensions normales, et les tensions pathologiques, et que, cette limite était de 21 mmHg.

En réalité, les tensions oculaires > 21 mmHg sont beaucoup plus fréquentes que le glaucome (8 à 9 % contre 0,4 %). Et l'on sait que chez les sujets à tension élevée, la survenue des autres signes de glaucome au bout de 5 ans ne dépasse pas 4 %.

Il faut bien différencier le glaucome et l'hypertension oculaire.

La constatation d'une tension oculaire supérieure à la normale ne constitue donc jamais, à elle seule, une raison suffisante pour débiter un traitement antiglaucomeux. Elle doit initier à multiplier les tests, et les examens, car un certain nombre d'hypertensions oculaires isolées dans un premier temps, se transforment secondairement en glaucome.

➤ L'excavation papillaire

L'apparition et l'extension de l'excavation papillaire traduiront la destruction progressive des fibres optiques au niveau de la tête du nerf optique. L'excavation papillaire est un signe essentiel du glaucome évolué.

L'analyse de la papille se fait à l'aide d'un ophtalmoscope.

➤ Les troubles du champ visuel

Ce signe clinique n'apparaît qu'à un stade très avancé de la maladie. Le patient garde longtemps son acuité visuelle, et les déficits glaucomeux ne touchent la vision centrale qu'à un "stade agonique" ; d'abord le trouble est périphérique ; ex : un sujet dont la maladie commence à 45 ans peut être aveugle à 60 ans.

Ces troubles sont mesurés à l'aide d'un appareil de Goldmann.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

➤ L'hypertonie oculaire isolée

Une pression oculaire isolée > 30 mmHg justifie, à elle seule, un traitement en raison du risque statistique d'apparition d'un glaucome vrai.

➤ Glaucome par fermeture de l'angle

Le glaucome par fermeture de l'angle se distingue en tous points du glaucome à angle ouvert : début brutal, douloureux, œdème de la cornée, semi-mydriase irienne, congestion de la papille et hypertonie oculaire majeure. En général, le diagnostic différentiel ne pose pas de problème. L'analyse systématique de l'angle irido-cornéen permet de préciser, en cas de doute, l'état fermé ou ouvert de l'angle.

➤ Glaucomes secondaires

De nombreuses affections peuvent provoquer secondairement un glaucome : uvéite, tumeur oculaire, ischémie rétinienne par diabète ou thrombose vasculaire, décollement de la rétine ...

Le glaucome cortisonique doit systématiquement être recherché par interrogatoire. Il s'agit d'une affection liée à la transformation du trabéculum par la prise chronique de corticoïdes par voie générale ou oculaire. Elle nécessite impérativement un arrêt des corticoïdes et un traitement de l'hypertonie oculaire résiduelle souvent importante.

➤ Les facteurs de risque

- les antécédents familiaux de glaucome : principal facteur de risque, on retrouve un contexte familial dans plus de 20 % des cas. Il existe, en outre, certaines formes de glaucomes juvéniles dont la localisation du gène est sur le chromosome 1.
- le diabète,
- l'hypertension indirectement par l'athérosclérose qu'elle provoque,
- l'hypotension artérielle, plus directement, par défaut de perfusion de la tête du nerf optique.

Hypotension spontanée ou provoquée par un traitement général trop énergétique de l'hypertension artérielle

- l'athérosclérose,
- la prise d'un traitement corticoïde au long cours.

EVOLUTION

Le glaucome chronique peut être stabilisé par un traitement adéquat mais il n'est pas réversible.

Une évolution favorable se traduit donc par une stabilisation des lésions périmétriques et normalisation par un traitement médical ou chirurgical de la pression oculaire.

Le glaucome peut évoluer défavorablement si la pression oculaire n'est pas stabilisée correctement.

D-3 TRAITEMENTS

La normalisation de l'hypertonie oculaire est le principal axe thérapeutique du traitement du glaucome. En général, un traitement médical est essayé dans un premier temps. Dans 30 % des cas, il sera nécessaire d'envisager un traitement par laser ou chirurgical.

En revanche, les effets secondaires généraux sont les mêmes que ceux des bêta-bloquants utilisés par voie systémique : broncho-constriction, bradycardie, hypotension artérielle ...

Ils sont contre-indiqués en cas : asthme, bloc auriculo-ventriculaire de haut degré, syndrome de Raynaud.

D-3-1 LES TRAITEMENTS CLASSIQUES & LES GRANDES CLASSES THERAPEUTIQUES

Le traitement initial du glaucome à angle ouvert primitif, qui vise à abaisser la PIO, consiste généralement en une monopharmacothérapie. Le traitement peut cependant être complété par des agents pharmacologiques supplémentaires ayant un mode d'action identique ou différent en cas de contrôle insuffisant ou d'échappement thérapeutique (traitement adjuvant). Les traitements actuels de l'élévation de la PIO sont les suivants : β -bloquants locaux, myotiques, sympathomimétiques locaux, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique locaux et prostaglandines locales. Ils sont présentés dans le tableau ci-dessous.

<i>Catégorie thérapeutique</i>	<i>Mécanisme d'action primaire</i>	<i>Exemples</i>
β-bloquants locaux	Diminuent la formation de l'humour aqueuse	bétaxolol, timolol, cartéolol, lévobunolol et métipranolol
Myotiques locaux	Augmentent l'écoulement de l'humour aqueuse	Pilocarpine, carbachol, physostigmine, démécarium bromure, écothiophate iodure
Sympathomimétiques locaux	Augmentent l'écoulement de l'humour aqueuse et diminuent la formation de l'humour aqueuse	Adrénaline, dipivéfrine, apraclonidine, brimonidine
Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique locaux	Diminuent la formation de l'humour aqueuse	Dorzolamide, brinzolamide Trusopt®, AZOPT®
Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique oraux	Diminuent la formation de l'humour aqueuse	Acétazolamide, méthazolamide, dichlorphénamide
Prostaglandines locales	Augmentent l'écoulement de l'humour aqueuse	Latanoprost, unoprostone isopropyl

D-3-2 LES ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES AU TRAITEMENT DU GLAUCOME

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ont d'abord été utilisés comme diurétiques avant que l'on découvre leur propriétés antiglaucomateuses.

Les IAC sont des sulfamides, avec une fonction sulfonamide non substituée.

Les sulfamides sont une classe thérapeutique utilisés dans des domaines variés:

- anti-infectieux,
- anti-paludéens,
- anti-diabétiques,
- diurétiques.

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC) possèdent des effets indésirables connus et non négligeables.

Le chef de file, l'acétozolamide DIAMOX* est un IAC utilisé à l'origine comme diurétique par voie générale dans le traitement du glaucome .

Notre étude se focalise sur les IAC par voie topique donc nous ne développerons pas l'acétazolamide.

Nous allons focaliser la suite de notre étude sur les IAC topiques présents sur le marché français :

- TRUSOPT® Dorzolamide
- AZOPT® Brinzolamide

L'arsenal thérapeutique des antiglaucomateux est vaste et nous ne développerons pas des classes thérapeutiques très importantes que l'on trouvera évoqués en partie II.

Etudions quelques spécialités principales qui prennent place aux côtés des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique dans le traitement des glaucomes.

D-3-2-1 Les bêta-bloquants : le timolol, TIMOPTOL®

C'est la référence des traitements médicamenteux antiglaucomateux.

Il est souvent utilisé dans les études comme référence.

Rappelons les grandes lignes.

Une augmentation de la pression intraoculaire peut se produire en l'absence de tout symptôme et ne sera révélée parfois que par une lésion du nerf optique ou de la rétine, aboutissant à un rétrécissement du champ visuel et à une baisse de l'acuité visuelle : il est donc très important d'utiliser le collyre régulièrement et de contrôler périodiquement la tension intraoculaire.

- collyres anticholinestérasiques : écothiopate,
- collyres bêta-bloquants : béfunolol, bétaxolol, cartéolol, métipranolol, timolol,
- collyres cholinergiques : pilocarpine, acéclidine,
- collyres sympathomimétiques : dipivéfrine, épinéphrine,
- collyres sympatholytiques : guanéthidine.

➤ **Les collyres bêta-bloquants**

Béfunolol :	Bentos [®] (Faure)
Bétaxolol :	Betoptic [®] (Alcon)
Cartéolol :	Cartéol (Chauvin)
Métipranolol :	Bétanol [®] (Allergan)
Timolol :	Digaol [®] (Normavision)
	Gaoptol [®] (Europhta)
	Timoptol [®] (M., S. & D. Chibret).

Ces collyres abaissent la pression intraoculaire en diminuant la sécrétion active d'humeur aqueuse ; contrairement aux substances anticholinergiques, ils ne modifient pas le diamètre pupillaire ou l'accommodation.

➤ **Les indications**

Utilisés pour abaisser la tension intraoculaire, notamment en cas de glaucome à angle ouvert ; la normalisation de la pression intraoculaire requiert parfois plusieurs semaines ; le premier contrôle est habituellement effectué après un mois de traitement et, par la suite, à des intervalles réguliers ; un traitement associé par voie buccale par un inhibiteur de l'anhydrase carbonique peut être indiqué.

➤ **Les précautions**

Les bêta-bloquants peuvent donner une réaction positive en cas de tests pratiqués lors des contrôles antidopages car il existe un passage systémique.

➤ **Les contre-indications**

Asthme, insuffisance cardiaque, bloc auriculo-ventriculaire de haut degré non appareillé, bradycardie (< 45-40 par minute), phénomènes de Raynaud, grossesse et allaitement (absence d'études).

➤ Les effets indésirables

Irritation et rougeur de l'œil, diminution de la sécrétion des larmes (le port de lentilles de contact est déconseillé), irritation de la conjonctive, sensibilité excessive et douloureuse à la lumière (photophobie).

Le passage systémique est fréquent et provoque notamment une altération des mécanismes adaptateurs de l'activité cardiaque à l'effort, des céphalées, une bradycardie, une hypotension, parfois un bronchospasme ; pour les détails → bêta-bloquants.

Les bêta-bloquants sont les seuls médicaments antiglaucomateux à posséder l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en première intention pour le traitement d'un glaucome.

D-3-2-2 Le brimonidine ALPHAGAN® - Allergan France SA - La stimulation hypersélective de la fonction α_2

La brimonidine pénètre donc dans l'œil à des concentrations suffisantes pour activer les récepteurs α_2 dans les corps ciliaires, dans le muscle ciliaire et au niveau de la rétine, d'où un triple impact potentiel :

- diminution de la sécrétion active d'humeur aqueuse (au niveau de l'épithélium des procès ciliaires),
- augmentation de l'élimination par la voie uvéo-sclérale (du fait de l'action sur le muscle ciliaire),
- stimulation des récepteurs α_2 de la rétine.

Incapable d'activer les récepteurs α_1 à ces concentrations, la brimonidine est dénuée d'effet vasoconstricteur, en particulier au niveau des micro-vaisseaux rétiniens et n'entraîne pas de mydriase (source d'inconfort pour le patient, voire de glaucome par fermeture de l'angle chez certains patients prédisposés).

➤ Les résultats en terme d'efficacité

La réduction maximale moyenne observée :

- 22 % pour le groupe ALPHAGAN,
- 4 % pour le groupe placebo ($p < 0,001$).

➤ **Les indications d'ALPHAGAN sont :**

- en monothérapie pour réduire la pression intraoculaire (PIO) chez des patients ayant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire et présentant ou susceptibles de présenter une intolérance et/ou une contre-indication aux bêta-bloquants à usage local,
- en association, dans les cas où un agent bêta-bloquant topique ne permet pas un contrôle efficace de la PIO.

➤ **Remarque**

ALPHAGAN est indiqué en cas d'intolérance aux bêta-bloquants.

D-3-2-3 Le XALATAN latanoprost - Pharmacia & Upjohn SA

Le XALATAN* (latanoprost) est indiqué en cas de réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert, d'hypertonie intraoculaire et qui présentent une intolérance ou une réponse insuffisante à un autre traitement visant à abaisser la pression intraoculaire.

Le latanoprost (PM 432,58) est une prodrogue de type ester isopropylique, inactive en elle-même, qui devient biologiquement active après hydrolyse en acide de latanoprost. La prodrogue est bien absorbée par la cornée et la totalité de la substance pénétrant dans l'humeur aqueuse est hydrolysée au cours du passage à travers la cornée.

Les études conduites chez l'homme ont montré que le pic de concentration dans l'humeur aqueuse est atteint environ 2 heures après administration locale.

L'acide de latanoprost n'est pratiquement pas métabolisé dans l'œil. Le métabolisme est principalement hépatique. La demi-vie plasmatique de ce produit chez l'homme est de 17 minutes.

D-3-2-4 COSOPT®-Merck&Sharp&DOHME Chibret

Le COSOPT® est le nouvel antiglaucomateux lancé par les laboratoires Merck-Sharp & Dohme Chibret.

Il s'agit de l'association chlorhydrate dorzolamide/timolol maléate.

La publication au Journal Officiel date du 16 février 2001 avec obtention du prix et le remboursement de la Sécurité Sociale.

En effet, ce produit existait déjà mais les négociations des prix et remboursement n'étaient pas terminés.

Les caractéristiques majeures de cosopt

➤ Les propriétés

Le chlorhydrate de dorzolamide est un puissant inhibiteur de l'anhydrase carbonique humaine de type II.

Le timolol est un bêta-bloquant non cardio-sélectif.

Effet additif sur la réduction de la pression intraoculaire élevée.

➤ Les contre-indications

- Maladie réactive des voies aériennes.
- Bradycardie sinusale, bloc auriculo-ventriculaire de 2ème ou 3ème degré, insuffisance cardiaque patente, choc cardiogénique.
- Insuffisance rénale sévère, acidose hyperchlorémique.
- Hypersensibilité à l'un des composants.

➤ Les précautions d'emploi

- Réactions cardio-vasculaires/respiratoires.
- Insuffisance hépatique.
- Immunologie et hypersensibilité.
- Traitement concomitant par des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ou un autre bêta-bloquant.

➤ Les indications

- Traitement de la pression intraoculaire élevée chez les patients présentant un glaucome à angle ouvert, ou un glaucome pseudo-exfoliatif, lorsqu'une monothérapie par bêta-bloquant administrée par voie oculaire est insuffisante.
- Arrêt du traitement.

➤ **Les effets indésirables**

- Brûlure et picotements oculaires, érosion de la cornée, hyperhémie conjonctivale, vision trouble, larmoiement, démangeaisons.
- Insuffisance respiratoire.
- Réactions allergiques systémiques.
- Altération du goût.
 - Lithiase urinaire.

➤ **Traitement par laser**

Il consiste à brûler de petites régions du trabéculum pour provoquer des cicatrices qui ouvriront celui-ci.

En général, initialement efficace, cette trabéculoplastie par laser perd son effet en quelques années. Dans ce glaucome : aucun intérêt à réaliser une iridectomie au laser (différent du glaucome à angle fermé).

➤ **Traitement chirurgical**

Il consiste en une trabéculéctomie = ablation d'une partie du trabéculum, pour que l'humeur aqueuse puisse directement être en contact avec le canal de Schlemm.

Chapitre I - Partie E

Dorzolamide- TRUSOPT® (9-10-11-12-13)

E-1 INTRODUCTION

Le dorzolamide TRUSOPT® est le premier inhibiteur de l'anhydrase carbonique mis sur le marché en 1996 par les laboratoires MERCK SHARP & DOHME CHIBRET.

E-2 CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES DE DORZOLAMIDE

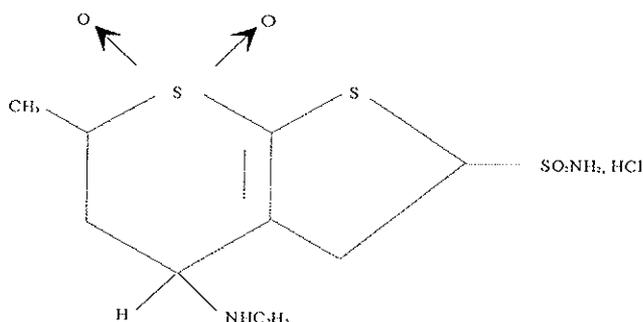
Dénomination Commune Internationale : Chlorhydrate de Dorzolamide

Nom chimique et formule de Dorzolamide.

Ce produit appartient aux thienothypyrane sulfamides.

Formule brute : $C_{10}H_{16}N_2O_4S_3, HCl$

Formule développée :



Poids moléculaire : 360,91

Caractéristiques organoleptiques : Poudre libre cristalline blanc à blanc cassé

Point de fusion : Environ 275°C

Solubilité

- Soluble dans l'eau
- Légèrement soluble dans le méthanol et l'éthanol

E-3 LA PRESENTATION DE LA SPECIALITE TRUSOPT® DORZOLAMIDE

E-3-1 DENOMINATION DU MEDICAMENT

TRUSOPT® 2 % collyre en solution

E-3-2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Dorzolamide base : 2,00 g (sous forme de chlorhydrate de dorzolamide) pour 100 ml.

Chaque ml contient 20 mg de dorzolamide (équivalent à 22,3 mg de chlorhydrate de dorzolamide).

Liste des excipients

Hydroxyéthylcellulose, mannitol, citrate de sodium, hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH à 5,65), chlorure de benzalkonium, eau pour préparations injectables.

Aspect de la solution : légèrement visqueuse, limpide, incolore ou faiblement colorée.

pH : 5,65

Le pH est un point important de cette spécialité. Nous y reviendrons.

E-3-3 LA CONSERVATION

Nous distinguons la conservation avant et après ouverture du flacon

➤ Durée de conservation

- Avant ouverture : 2 ans.
- Après ouverture : le médicament peut être conservé 28 jours maximum.

➤ Précautions particulières de conservation

- A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
- Conserver le flacon dans le conditionnement extérieur.

Flacon OCUMETER PLUS à usage ophtalmique

E-3-4 LE CONDITIONNEMENT DE LA SPECIALITE TRUSOPT®

➤ Flacon ALP

Le flacon ALP (Automated Liquid Packaging) est ovale, translucide en polyéthylène basse densité muni d'un embout compte-gouttes doseur et d'un bouchon en polypropylène orange. L'embout et le bouchon orange sont protégés par un capuchon transparent et jetable. Le flacon ALP contient 5 ml de solution ; boîte de 1, 3 ou 6 flacons.

➤ Flacon OCUMETER PLUS à usage ophtalmique

Le flacon OCUMETER PLUS à usage ophtalmique est un flacon translucide en polyéthylène haute densité muni d'un embout compte-gouttes scellé, d'une face latérale dépressible permettant la libération des gouttes et d'un bouchon assemblé en deux parties. Le mécanisme d'action du bouchon dissocié permet la perforation du compte-gouttes scellé lors de la première utilisation, puis se verrouille pour ne faire plus qu'un pendant la période d'utilisation. L'inviolabilité est assurée par deux zones pointillées situées sur l'étiquette entre le flacon et le bouchon. Le flacon OCUMETER PLUS à usage ophtalmique contient 5 ml de solution ; boîte de 1, 3 ou 6 flacons.

E-4 LES DONNEES CLINIQUES DE DORZOLAMIDE

E-4-1 INSTRUCTIONS POUR L'UTILISATION ET LA MANIPULATION, ET L'ELIMINATION

Les patients doivent être avertis qu'il faut éviter de mettre en contact l'extrémité du flacon et l'œil ou les parties avoisinantes.

Les patients doivent aussi être informés que les solutions ophtalmiques, incorrectement manipulées, peuvent être contaminées par des bactéries communes, connues pour entraîner des infections oculaires. L'usage de solutions contaminées peut provoquer des lésions importantes graves et une baisse de la vision.

En cas de remplacement d'un autre traitement antiglaucomateux par le dorzolamide, interrompre l'autre médicament après la dernière prise de la journée à la dose appropriée puis commencer le dorzolamide le jour suivant.

En cas d'utilisation concomitante de plusieurs collyres, les médicaments doivent être administrés à au moins 10 minutes d'intervalle.

E-4-2 IDENTIFICATION - DOSAGE DU CHLORHYDRATE DE DORZOLAMIDE (9)

DOVLETOGLOU (A.) et coll. ont mis au point une méthode de dosage et de mise en évidence des impuretés du dorzolamide, par HPLC (chromatographie liquide haute performance).

Le dorzolamide est dissous dans un mélange : Méthanol/Eau (20/80).

Une colonne Perkin Elmer CR-C8 end-capped est utilisée avec un éluant composé de :

- Solution A :
 - . 1 ml de triéthylamine
 - . 1 ml d'acide acétique
 - . Eau QS 1 litre - pH 4,4 à 4,6.
- Solution B : Acétonitrile
- Gradient : Solution A 100 %, durant 10 minutes, puis 50 % d'acétonitrile jusqu'à 20 minutes.
- Détecteur UV : 254 nm
- Injecteur : 10 microlitres, avec débit 1,5 ml/min.

La méthode est validée et le coefficient de corrélation est de 0,99997.

La colonne utilisée a montré : une excellente résolution, un pic régulier, et une bonne précision.

Des études ont été faites pour l'influence de la température, du pH, la concentration tampon, le débit, le type de colonne : seuls, la température et le pH avaient une influence sur certains paramètres.

E-4-3 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

TRUSOPT® est indiqué :

- en association à un traitement anti-glaucomeux par collyre bêta-bloquant,
 - en monothérapie chez les patients ne répondant pas aux bêta-bloquants ou chez les patients pour lesquels les bêta-bloquants sont contre-indiqués,
- dans le traitement de la pression intraoculaire élevée chez les patients présentant :
- une hypertonie oculaire,
 - un glaucome à angle ouvert,
 - un glaucome pseudo-exfoliatif.

E-4-4 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

En monothérapie, la dose est d'une goutte de dorzolamide dans le cul de sac conjonctival de l'œil (les yeux) atteint(s), trois fois par jour.

En association à un bêta-bloquant à usage ophtalmique, la dose est d'une goutte dorzolamide dans le cul de sac conjonctival de l'œil (les yeux) atteint(s), deux fois par jour.

E-4-5 CONTRE-INDICATIONS

Le dorzolamide est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité à l'un des constituants de ce médicament.

Le dorzolamide n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min.) ou une acidose hyperchlorémique.

Le dorzolamide et ses métabolites étant excrétés principalement par le rein, le dorzolamide est, en conséquence, contre-indiqué chez de tels patients.

E-4-6 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS PARTICULIERES D'EMPLOI

Le dorzolamide n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique et doit donc être utilisé avec précaution chez de tels patients.

Le traitement des patients présentant un glaucome aigu par fermeture de l'angle nécessite des interventions thérapeutiques en plus des agents hypotensifs oculaires. Le dorzolamide n'a pas été étudié chez les patients présentant un glaucome aigu par fermeture de l'angle.

Le dorzolamide est un sulfonamide qui, même administré localement, passe dans la circulation générale. Par conséquent, des effets indésirables, du même type que ceux imputables aux sulfonamides pris par voie générale, peuvent se produire avec une administration locale. En cas de réactions graves d'hypersensibilité, le médicament doit être arrêté.

Le traitement avec des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique oraux, a été associé à des lithiases uninaires secondaires à des modifications de l'équilibre acido-basique, spécialement chez les patients ayant des antécédents de calculs rénaux. Bien qu'il n'ait pas été observé de perturbation de l'équilibre acido-basique avec le dorzolamide, des lithiases urinaires ont été rapportées rarement. Parce que le dorzolamide est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique qui,

même administré localement, passe dans la circulation générale, les patients ayant des antécédents de calculs rénaux peuvent avoir un risque plus élevé de lithiases uninaires lorsqu'ils sont traités par le dorzolamide.

Au cours des études cliniques, des effets secondaires oculaires locaux, essentiellement conjonctivites et réactions palpébrales, ont été rapportés avec l'utilisation au long cours du dorzolamide. Quelques unes de ces réactions ont l'apparence et l'évolution de réactions de type allergique qui disparaissent à l'arrêt du traitement. Si de telles réactions sont observées, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Il existe une possibilité d'addition des effets systémiques inhérents à l'inhibition de l'anhydrase carbonique chez les patients recevant simultanément un inhibiteur de l'anhydrase carbonique par voie orale et du dorzolamide. L'administration simultanée de dorzolamide et d'un inhibiteur de l'anhydrase carbonique par voie orale n'est pas recommandée.

Des oedèmes cornéens et des décompensations irréversibles de la cornée ont été rapportés chez des patients ayant des anomalies chroniques de la cornée pré-existantes et/ou des antécédents de chirurgie oculaire, alors qu'ils étaient traités par TRUSOPT®. Le dorzolamide par voie locale doit être utilisé avec prudence chez de tels patients.

La tolérance et l'efficacité n'ont pas été établies chez l'enfant.

Le dorzolamide n'a pas été étudié chez les patients porteurs de lentilles de contact. Cependant, TRUSOPT® contient un conservateur, le chlorure de benzalkonium, qui peut être absorbé par les lentilles de contact souples. Par conséquent, le dorzolamide ne doit pas être administré lors du port de lentilles de contact souples. Les lentilles de contact doivent être enlevées avant l'instillation des gouttes et ne doivent pas être remises avant un délai de 15 minutes après utilisation.

E-4-7 INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS

Aucune étude spécifique d'interactions médicamenteuses n'a été faite avec le dorzolamide.

Dans les études cliniques, le dorzolamide a été utilisé sans effets indésirables patents avec les médicaments suivants : solution ophtalmique de timolol, solution ophtalmique de bétaxolol et des médicaments systémiques comprenant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des inhibiteurs calciques, des diurétiques, des anti-inflammatoires non stéroïdiens dont l'aspirine et des hormones (par exemples oestrogènes, insuline, thyroxine).

L'association du dorzolamide avec des myotiques et des agonistes adrénergiques n'a pas été pleinement évaluée dans le traitement du glaucome.

Le dorzolamide est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique qui, bien qu'administré par voie locale, passe dans la circulation générale. Dans les études cliniques, le dorzolamide n'a pas provoqué de déséquilibre acido-basique. Néanmoins, ces troubles ont été rapportés sous inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et peuvent dans certains cas, provoquer des interactions médicamenteuses (par exemple, toxicité associée à des traitements par de fortes doses de salicylates). En conséquence, la possibilité de telles interactions médicamenteuses doit être envisagée chez les patients traités avec le dorzolamide.

E-4-8 GROSSESSE ET ALLAITEMENT

➤ Grossesse

Aucune étude n'a été faite chez la femme enceinte. Le dorzolamide ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Chez des lapins ayant reçu des doses materno-toxiques associées à un acidose métabolique, on a observé des malformations des corps vertébraux.

➤ Allaitement

Il n'y a pas de données concernant l'excrétion de ce médicament dans le lait maternel. Le dorzolamide ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Chez des rats en période de lactation, on a observé une diminution du poids chez les descendants.

E-4-9 EFFETS INDESIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été rapportés soit au cours des études cliniques soit depuis la mise sur le marché du médicament :

- Oculaires : brûlures et picotements, vision trouble, démangeaisons oculaires, larmoiement, conjonctivite, inflammation palpébrale, irritation palpébrale, lésions croûteuses palpébrales, irritation incluant rougeur et douleur, kératine ponctuée superficielle, œdème cornéen, iridocyclite, myopie transitoire (qui disparaît à l'arrêt du traitement).
- Généraux - Hypersensibilité : signes et symptômes de réactions locales (réactions palpébrales) et de réactions allergiques systémiques incluant angioedème, urticaire et prurit, rash, essoufflement, rarement bronchospasme.
- Gastro-intestinaux : goût amer, nausées, sécheresse de la bouche, irritation de la gorge.
- Cutanés : dermite de contact.

- Système nerveux : céphalées, asthénie/fatigue, étourdissements, paresthésies.
- Rénaux/urinaires : lithiase urinaire.
- Examens biologiques : aucun trouble hydroélectrolytique, cliniquement significatif, n'a été associé au dorzolamide.

E-4-10 SURDOSAGE

Il n'existe qu'un nombre limité de données disponibles chez l'homme concernant un surdosage par ingestion accidentelle ou volontaire du chlorhydrate de dorzolamide. Les effets suivants ont été rapportés à la suite d'une ingestion orale : somnolence ; en application locale : nausées, étourdissements, céphalées, fatigue, rêves anormaux et dysphagie.

Le traitement devra être symptomatique. Un déséquilibre hydroélectrolytique, une acidose et d'éventuels effets sur le système nerveux central peuvent survenir. Les taux d'électrolytes sériques (en particulier le potassium) et le pH sanguin doivent être surveillés.

E-5 LES PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

E-5-1 PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES DE DORZOLAMIDE

Le Trusopt® (Dorzolamide) est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique utilisé comme anti-glaucomeux par voie locale

E-5-1-1 Mécanisme d'action

L'anhydrase carbonique (AC) est une enzyme retrouvée dans de nombreux tissus, y compris dans l'œil. Chez l'homme, l'anhydrase carbonique existe sous forme de nombreuses isoenzymes, la plus active étant l'anhydrase carbonique II (AC II), présente principalement dans les globules rouges (GR) mais également dans d'autres tissus.

L'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les procès ciliaires de l'œil diminue la sécrétion d'humeur aqueuse. Le résultat est une diminution de la pression intraoculaire (PIO).

TRUSOPT® contient du chlorhydrate de dorzolamide, puissant inhibiteur de l'anhydrase carbonique II chez l'homme. Après administration locale, le dorzolamide diminue la pression intraoculaire élevée, associée ou non à un glaucome. Une pression intraoculaire élevée est un facteur de risque majeur dans la pathogénie des altérations de la tête du nerf optique et de la perte du champ visuel. Le dorzolamide ne provoque pas de constriction pupillaire et réduit la pression intraoculaire sans effets secondaires tels que la cécité nocturne

et les spasmes d'accommodation. Le dorzolamide a peu ou pas d'effet sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle.

Les bêta-bloquants à usage ophtalmique diminuent également la PIO en réduisant la sécrétion d'humeur aqueuse par un mécanisme d'action différent. Les études ont montré que, lorsque le dorzolamide est ajouté à un bêta-bloquant à usage ophtalmique, une réduction supplémentaire de la PIO est observée ; cette constatation est cohérente avec les effets additifs connus des bêta-bloquants et des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie orale.

E-5-1-2 Effets pharmacodynamiques - Effets cliniques

Chez les patients ayant un glaucome ou une hypertension oculaire, l'efficacité du dorzolamide administré trois fois par jour en monothérapie (PIO de base \geq mmHg) ou deux fois par jour en addition des bêta-bloquants à usage ophtalmique (PIOI de base \geq 22 mmHg) a été démontrée dans des études cliniques à grande échelle jusqu'à un an.

L'effet de diminution de la PIO avec dorzolamide en monothérapie ou en association a été démontré sur l'ensemble de la journée et cet effet persiste pendant l'administration au long cours. L'efficacité en monothérapie au long cours a été similaire à celle du bétaxolol et légèrement inférieure à celle du timolol. En association avec les bêta-bloquants à usage ophtalmique, le dorzolamide a entraîné une diminution supplémentaire de la PIO similaire à celle observée avec la pilocarpine 2 % quatre fois par jour.

E-5-2 LES PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

Contrairement aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale, l'administration locale du chlorhydrate de dorzolamide permet une action directe du médicament sur l'œil à des doses substantiellement plus basses et donc avec une exposition systémique plus faible. Dans les essais cliniques, la conséquence a été une réduction de la PIO sans les perturbations de l'équilibre acido-basique ni les troubles hydroélectrolytiques caractéristiques des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie orale.

Par voie locale, le dorzolamide passe dans la circulation générale. Pour évaluer la possibilité d'une inhibition de l'anhydrase carbonique systémique après administration locale, on a mesuré les concentrations du médicament et de ses métabolites dans les globules rouges et le plasma ainsi que l'inhibition de l'anhydrase carbonique. Lors d'une administration chronique, le dorzolamide s'accumule dans les globules rouges par suite d'une liaison sélective à l'AC-II alors que des concentrations très faibles du médicament sous forme libre sont maintenues dans le plasma. Le composé initial est transformé en métabolite N-desethyl qui

inhibe l'AC-II de façon moins puissante mais inhibe aussi une isoenzyme moins active (l'AC-I). Ce métabolite s'accumule également dans les globules rouges où il se lie surtout avec l'AC-I. Le dorzolamide se fixe assez peu aux protéines plasmatiques (environ 33 %). Le dorzolamide est surtout excrété inchangé dans les urines ; son métabolite est aussi éliminé dans les urines. Après le traitement, le dorzolamide se libère des globules rouges de façon non linéaire, ce qui entraîne une diminution rapide de la concentration initiale du médicament suivie d'une phase d'élimination plus lente avec une demi-vie d'environ quatre mois.

Lorsque le dorzolamide a été administré par voie orale pour simuler une exposition systémique maximale consécutive à une administration oculaire au long cours, un état d'équilibre a été atteint en 13 semaines. A l'état d'équilibre, il n'y avait virtuellement pas de médicament sous forme libre ni de métabolite dans le plasma ; l'inhibition de l'AC dans les globules rouges a été inférieure à celle prévue pour être nécessaire à l'obtention d'un effet pharmacologique sur la fonction rénale ou la respiration. Des résultats pharmacocinétiques semblables furent observés après administration locale prolongée du dorzolamide.

Néanmoins, quelques patients âgés présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine estimée à 30/60 ml/min.) avaient des concentrations du métabolite plus élevées dans les globules rouges, mais aucune différence significative sur l'inhibition de l'anhydrase carbonique et aucun effet secondaire systémique cliniquement significatif n'ont été imputés directement à ces données.

➤ **Données de sécurité préclinique**

Les principaux résultats obtenus chez l'animal après administration orale de dorzolamide ont été en rapport avec les effets pharmacologiques de l'inhibition systémique de l'anhydrase carbonique. Certains de ces résultats étaient spécifiques de l'espèce, et/ou une conséquence de l'acidose métabolique.

Dans les études cliniques, les patients n'ont présenté aucun signe d'acidose métabolique ou troubles hydroélectrolytiques sériques qui sont les témoins de l'inhibition systémique de l'AC. Par conséquent, les effets observés dans les études animales ne sont pas attendus chez les patients recevant des doses thérapeutiques de dorzolamide.

➤ **La situation administrative en France**

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Laboratoires MERCK SHARP & DOHME CHIBRET

3, avenue Hoche - 75114 Paris Cédex 08

Tél. 01 47 54 87 00

Présentation et numéro d'identification administrative

338 513.0 : 5 ml en flacon (PE) ; boîte de 1.

Prix : 92,20 F - 14,06 €

Remb. Séc. Soc. : 65 % - Collect.

Conditions de prescription et de délivrance : Liste 1

Chapitre I - Partie F

Brinzolamide- AZOPT® (14-15)

F-1 INTRODUCTION

L'introduction d'un IAC local efficace à des doses inférieures à celles induisant des effets secondaires systémiques est un ajout significatif à l'arsenal thérapeutique actuellement utilisé dans le traitement du glaucome. AZOPT® (brinzolamide 10 mg/ml collyre, suspension) est un IAC local puissant et sélectif qui abaisse et contrôle la PIO au cours du traitement de l'hypertension oculaire ou du glaucome à angle ouvert primitif.

F-2 LES CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES DU BRINZOLAMIDE

- **Dénomination Commune Internationale : Brinzolamide 10 ml/ml**
- **nom chimique et formule du Brinzolamide**

Nom chimique

(R)-(+)-4-éthylamino-2-(3-méthoxypropyl)-3,4-déshydro-2H-thiéno[3,2-e]-1,2-thiazine-6-6-sulfonamide-1,1-dioxyde

Formule brute : $C_{12}H_{21}N_3O_5S_3$

Formule développée

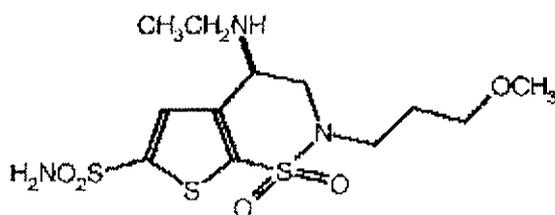


Fig 15

Poids moléculaire : 383,5

Aspect macroscopique : poudre blanche, insoluble dans l'eau, très soluble dans le méthanol et soluble dans l'éthanol

F-3 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

AZOPT® est présenté sous forme d'une suspension aqueuse stérile formulée afin qu'elle soit facilement mise en suspension et se dépose lentement après agitation. Il possède un PH de 7,5 et une osmolalité de 300 mOsm/kg, proches de ceux des larmes humaines. Chaque ml d'AZOPT® contient :

- principe actif : brinzolamide (10 mg),
- agent conservateur : chlorure de benzalkonium (0,1 mg/ml),
- autres excipients : mannitol, carbomère 974P, tyloxapol, édétate disodique, chlorure de sodium, acide hydrochlorique et/ou hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH) et eau purifiée.

F-4 LE DEVELOPPEMENT DU PRODUIT ET PROFIL DE FORMULATION

Le brinzolamide est un nouvel inhibiteur de l'anhydrase carbonique qui réduit puissamment et contrôle l'élévation de la PIO en cas d'instillation oculaire. Le puissant effet d'abaissement de la PIO et la longue durée d'action de la suspension de brinzolamide utilisée lors des études cliniques ont été choisies d'après les études de la relation dose-réponse conduites chez le singe cynomolgus à l'état vigile et chez le lapin Dutch-belted naturellement hypertendu. L'activité chez le lapin Dutch-belted a également été utilisée pour sélectionner le meilleur excipient et optimiser la viscosité pour la formulation de la suspension de brinzolamide. Le brinzolamide est apparu comme le meilleur candidat parmi plusieurs produits étroitement apparentés. Sa sélection a reposé sur les paramètres suivants :

- son innocuité, qui est fonction de sa haute sélectivité pour l'anhydrase carbonique II (AC-II) humaine,
- son efficacité, qui est fonction pour une part de la haute affinité du brinzolamide et de sa puissante activité inhibitrice vis-à-vis de l'AC-II et pour une autre part de ses propriétés physiques optimales pour une pénétration oculaire efficace,
- son confort d'utilisation dû à une composition optimale de la suspension formulée à un pH physiologique.

En raison de sa faible hydrosolubilité au pH des larmes, le brinzolamide a été formulé en suspension aqueuse. De très importants efforts ont été consacrés à l'identification de l'excipient et de la viscosité optimale pour la suspension de brinzolamide, alors que d'autres

facteurs, tels que la remise en suspension, la vitesse de sédimentation, l'efficacité préservatrice et la croissance cristalline, ont également été pris en considération.

AZOPT® est conçu pour offrir un produit ayant des caractéristiques uniques dans une formulation qui est bien tolérée par les patients et permet un schéma d'administration pratique. Le pH d'AZOPT® est ajusté à 7,5 pour qu'il soit identique au pH physiologique des larmes et AZOPT® est formulé pour qu'il soit iso-osmotique afin d'optimiser le confort oculaire.

Présentation de la spécialité AZOPT® Dorzolamide

F-5 LA PRESENTATION DE LA SPECIALITE AZOPT® BRINZOLAMIDE

➤ **Dénomination du médicament AZOPT® 10 mg/ml collyre, suspension**

➤ **Composition qualitative et quantitative**

Brinzolamide 10 mg/ml

Liste des excipients

Chlorure de benzalkonium, mannitol, carbomère 974P, tyloxapol, édétate disodique, chlorure de sodium, acide hydrochlorique et/ou hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH) et eau purifiée.

Durée de conservation

- Avant ouverture : 2 ans.
- Après ouverture : 4 semaines après la première ouverture.
- Pas de précautions particulières de conservation.

Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons opaques en polyéthylène de basse densité avec bouchon vissant en polypropylène ("droptainer").

La situation administrative en France

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

- Alcon Laboratories (UK) Ltd.
- Boundary Way
- Hemel Hempstead
- Herts HP2 7UD
- United Kingdom

F-6 LES DONNEES CLINIQUES

F-6-1 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

AZOPT® est indiqué pour réduire la pression intraoculaire élevée dans :

- l'hypertension oculaire,
- le glaucome à angle ouvert.

en monothérapie chez les patients ne répondant pas aux bêta-bloquants ou chez les patients présentant des contre-indications aux bêta-bloquants, ou en traitement adjuvant avec des bêta-bloquants.

F-6-2 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Utilisé en monothérapie ou en traitement adjuvant, la dose est d'une goutte d'AZOPT® dans le sac conjonctival de l'œil (yeux) atteint(s) deux fois par jour. Certains patients peuvent présenter une meilleure réponse avec une goutte trois fois par jour.

L'occlusion nasolacrymale ou la fermeture douce de la paupière après instillation est recommandée. Cette manœuvre peut réduire l'absorption systémique des produits administrés par voie oculaire et diminuer les effets secondaires systémiques.

Lors de la substitution d'AZOPT® à un autre agent ophtalmique antiglaucomateux, arrêter l'autre agent et débiter l'administration d'AZOPT® le lendemain.

Si plusieurs produits ophtalmiques locaux sont utilisés, ils doivent être administrés à intervalle d'au-moins à 5 minutes.

➤ Utilisation chez le sujet âgé

Aucune modification de la dose n'est nécessaire chez le sujet âgé.

➤ Utilisation chez l'enfant

L'efficacité et la tolérance d'AZOPT® chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été déterminées et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients.

➤ Utilisation chez l'insuffisant rénal ou hépatique

AZOPT® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et son utilisation est donc contre-indiquée chez de tels patients.

AZOPT® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min.) ou chez les patients présentant une acidose hyperchlorémique. Comme le brinzolamide et son principal métabolite sont éliminés principalement par voie rénale, AZOPT® est contre-indiqué chez de tels patients.

F-6-3 CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au brinzolamide ou à l'un quelconque des excipients,
- hypersensibilité connue aux sulfamides,
- insuffisance rénale sévère,
- acidose hyperchlorémique.

F-6-4 MISES EN GARDE SPECIALE ET PRECAUTIONS PARTICULIERES D'EMPLOI

AZOPT® est un sulfamide et, bien qu'administré par voie locale, il est absorbé par voie systémique. L'administration locale peut donc être associée aux mêmes types d'effets indésirables que ceux imputables aux sulfamides. En cas de survenue de signes de réactions graves ou d'hypersensibilité, il faut arrêter d'utiliser cette préparation.

Il existe un risque d'action additive pour les effets systémiques connus de l'inhibition de l'anhydrase carbonique chez les patients recevant un inhibiteur de l'anhydrase carbonique par voie orale et AZOPT®. L'administration concomitante d'AZOPT® et d'inhibiteurs oraux de l'anhydrase carbonique n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée.

On dispose d'une expérience limitée concernant le traitement par AZOPT® des patients atteints de glaucome pseudoexfoliatif ou de glaucome pigmentaire.

AZOPT® a principalement été évalué en administration concomitante avec le timolol dans le cadre du traitement adjuvant du glaucome. Les données concernant l'administration du brinzolamide avec d'autres agents antiglaucomeux sont donc limitées.

AZOPT® n'a pas été étudié chez les patients atteints de glaucome à angle fermé.

Le rôle possible du brinzolamide sur la fonction endothéliale cornéenne n'a pas été étudié chez des patients présentant des lésions cornéennes (particulièrement chez les patients à faible nombre de cellules endothéliales). Spécifiquement, les patients portant des lentilles de contact n'ont pas été étudiés et une surveillance étroite de ces patients est recommandée en cas d'utilisation du brinzolamide car les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique peuvent altérer l'hydratation cornéenne et le port de lentilles de contact pourrait majorer le risque de lésion

cornéenne. De même, dans les autres cas d'altération de la cornée, tels que chez les patients diabétiques, une surveillance étroite est recommandée.

Il a été rapporté que le chlorure de benzalkonium, qui est communément utilisé comme agent de conservation dans les spécialités ophtalmologiques, induit une kératopathie ponctuée et/ou une kératopathie ulcéralive toxique. Comme AZOPT® contient du chlorure de benzalkonium, une surveillance étroite est nécessaire en cas d'utilisation fréquente ou prolongée chez les patients à œil sec ou dans les conditions où la cornée est altérée.

AZOPT® n'a pas été étudié chez les patients portant des lentilles de contact. AZOPT® contient comme agent de conservation du chlorure de benzalkonium, qui peut être absorbé par les lentilles de contact souples. Il faut donc conseiller aux patients d'attendre 15 minutes après l'instillation d'AZOPT® avant d'insérer les lentilles de contact. AZOPT® ne doit pas être administré pendant le port de lentilles de contact.

Le risque d'effet rebond à l'arrêt du traitement par AZOPT® n'a pas été étudié ; il est prévisible que l'effet d'abaissement de la PIO dure pendant 5-7 jours.

Les inhibiteurs oraux de l'anhydrase carbonique peuvent altérer la capacité à effectuer des tâches exigeant une grande vigilance mentale et/ou une bonne coordination physique chez le sujet âgé. Comme AZOPT® est absorbé par voie systémique, son administration locale peut exposer à un tel risque.

F-6-5 INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS

Aucune étude d'interaction spécifique avec d'autres produits médicamenteux n'a été conduite avec AZOPT®. Lors des études cliniques, AZOPT® a été utilisé concomitamment avec des préparations ophtalmiques de timolol sans signe d'interaction indésirable. L'interaction entre AZOPT® et les myotiques ou les sympathomimétiques n'a pas été évaluée dans le cadre du traitement adjuvant du glaucome.

L'association entre AZOPT® et agents antiglaucomeux autres que bêta-bloquants n'a pas été évaluée dans le cadre du traitement adjuvant du glaucome.

AZOPT® est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique et, bien qu'administré par voie locale, il présente une absorption systémique. Des perturbations de l'équilibre acide-base ont été rapportées avec les inhibiteurs oraux de l'anhydrase carbonique. Le risque d'interaction doit être envisagé chez les patients traités par AZOPT®.

Les isozymes du cytochrome P-450 responsables du métabolisme du brinzolamide sont les suivantes : CYP3A4 (principal), CYP2A6, CYP2C8 et CYP2C9. Il est prévisible que les inhibiteurs du CYP3A4 tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le clotrimazole, le ritonavir et

la trioléandomycine inhibiteront le métabolisme du brinzolamide par le CYP3A4. Il convient d'être prudent en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3a4. Cependant, l'accumulation de brinzolamide est peu vraisemblable car la principale voie d'élimination est rénale. Le brinzolamide n'est pas un inhibiteur des isozymes du cytochrome P-450.

F-6-6 GROSSESSE ET ALLAITEMENT

F-6-6-1 Grossesse

Aucune étude n'a été conduite chez la femme enceinte. Les études animales ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Le risque potentiel chez l'homme est inconnu. AZOPT® ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.

F-6-6-2 Allaitement

On ignore si le brinzolamide est éliminé dans le lait humain, mais il est éliminé dans le lait chez le rat. Il est fortement recommandé d'éviter d'utiliser AZOPT® au cours de l'allaitement.

F-6-7 EFFETS INDESIRABLES

Lors des études cliniques portant sur plus de 1500 patients traités par AZOPT® en monothérapie ou en traitement adjuvant avec le maléate de timolol à 0,5 %, les événements indésirables imputables au traitement et les symptômes locaux qui ont été fréquemment rapportés ont été les suivants : dysgueusie (goût amer ou inhabituel) (5,3 %) et flou visuel temporaire après instillation, d'une durée de quelques secondes à quelques minutes (4,8 %)

Les effets indésirables suivants certainement, probablement ou possiblement imputables au traitement ont été rapportés au cours des essais cliniques d'AZOPT®. Leur survenue a été soit fréquente (moins de 10,0 %), soit rare (moins de 1,0 %).

F-6-7-1 Effets indésirables oculaires

Effets fréquents : flou visuel, gêne oculaire (brûlure ou picotement transitoire lors de l'instillation), sensation de corps étranger et hyperhémie oculaire.

Effets rares : sécheresse oculaire, douleur oculaire, écoulement oculaire, prurit oculaire, kératite, blépharite, conjonctivite, formation de croûtes au bord de la paupière, sensation de

viscosité, larmolement, fatigue oculaire, kératopathie, follicules conjonctivaux et anomalie de la vision.

Les effets oculaires suivants n'ont été observés que lors des études d'AZOPT® en traitement adjuvant avec le timolol :

Rares : érosion cornéenne.

F-6-7-2 Effets indésirables systémiques

AZOPT® est un sulfamide inhibiteur de l'anhydrase carbonique qui présente une absorption systémique. D'autres effets indésirables imputables à cette classe de produits médicinaux sont possibles, bien qu'ils n'aient pas été observés lors des essais cliniques.

Une dysgueusie (goût amer ou inhabituel dans la bouche après instillation) a été l'effet indésirable systémique le plus fréquemment rapporté associé à l'utilisation d'AZOPT® au cours des études cliniques. Elle est vraisemblablement due au passage des gouttes oculaires dans le nasopharynx par l'intermédiaire du canal nasolacrimal. L'occlusion nasolacrymale ou la fermeture douce des paupières après instillation peut aider à réduire l'incidence de cet effet

➤ Corps entier

Rare : douleur thoracique et alopecie.

➤ Effets digestifs

Fréquents : dysgueusie (goût amer ou inhabituel).

Rares : sécheresse buccale, nausées et dyspepsie.

➤ Réactions d'hypersensibilité

Rare : dermatite.

➤ Effets neurologiques centraux

Fréquents : maux de tête.

Rares : paresthésies caractérisées par un engourdissement et une sensation de picotement des extrémités, dépression et étourdissement.

➤ Effets respiratoires

Rares : rhinite, dyspnée, pharyngite, bronchite, épistaxis et hémoptysie.

- **Des effets digestifs, neurologiques, hématologiques, rénaux et métaboliques** sont généralement associés aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie systémique. L'administration locale peut être associée au même type d'effets indésirables que les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie orale.

- **Surdosage**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Le traitement doit être symptomatique et adjuvant. Des troubles électrolytiques, le développement d'un état acidotique et d'éventuels effets neurologiques peuvent survenir. Les taux sériques des électrolytes (en particulier du potassium) et le pH sanguin doivent être surveillés.

F-7 LES PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DE BRINZOLAMIDE

F-7-1 PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES DE BRINZOLAMIDE-AZOPT®

Le brinzolamide possède des propriétés antiglaucomateuses et myotiques. Il agit en inhibant l'anhydrase carbonique.

L'anhydrase carbonique (AC) est une enzyme présente dans de nombreux tissus de l'organisme, en particulier l'œil. L'anhydrase carbonique catalyse la réaction réversible impliquant l'hydratation du dioxyde de carbone et la déshydratation de l'acide carbonique. L'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les procès ciliaires de l'œil diminue la sécrétion de l'humeur aqueuse, vraisemblablement en ralentissant la formation des ions bicarbonate avec une réduction consécutive du transport du sodium et des fluides. Il en résulte une réduction de la pression intraoculaire (PIO) qui est un facteur de risque majeur dans la pathogénie des lésions du nerf optique et de la perte du champ visuel due au glaucome. Le brinzolamide, un inhibiteur de l'anhydrase carbonique II (AC-II), l'iso-enzyme prédominante dans l'œil, avec une CI_{50} in vitro de 3,2 nM et une K_i de 0,13 nM vis-à-vis de l'AC-II.

F-7-2 PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DE BRINZOLAMIDE-AZOPT®

Après administration oculaire locale, le brinzolamide est absorbé dans la circulation systémique. En raison de sa haute affinité pour l'AC-II, le brinzolamide se distribue largement dans les érythrocytes et présente une longue demi-vie dans le sang complet (valeur moyenne d'environ 24 semaines). Chez l'homme, on observe la formation d'un métabolite, le N-déséthyl-brinzolamide, qui se lie également à l'AC et s'accumule dans les érythrocytes. Ce métabolite se lie principalement à l'AC-I en présence de brinzolamide. Dans le plasma, les concentrations de brinzolamide et de N-déséthyl-brinzolamide sont faibles et généralement inférieures au seuil de dosage quantitatif (< 7,5 ng/ml). La liaison aux protéines plasmatiques n'est pas importante (environ 60 %). Le brinzolamide est principalement éliminé par voie rénale (environ 60 %). Environ 20 % de la dose sont éliminés dans les urines sous forme de métabolite. Le brinzolamide et le N-déséthyl-brinzolamide sont les principaux composants isolés dans les urines où les métabolites N-déméthoxypropyl et O-déméthyl sont également identifiés à l'état de traces.

Lors d'une étude pharmacocinétique par voie orale, des volontaires sains ont reçu des gélules à 1 mg de brinzolamide deux fois par jour pendant jusqu'à 32 semaines et l'activité AC érythrocytaire a été mesurée pour évaluer le degré d'inhibition systémique de l'AC.

La saturation de l'AC-II érythrocytaire par le brinzolamide a été obtenue dans les 4 semaines (concentrations érythrocytaires d'environ 20 µM). Le N-déséthyl-brinzolamide s'est accumulé dans les érythrocytes à l'état d'équilibre en 20-28 semaines, atteignant des concentrations comprises entre 6 et 30 µM. L'inhibition de l'activité AC érythrocytaire totale à l'état d'équilibre a été d'environ 70-75 %.

Les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30-60 ml/minute) ont reçu par voie orale 1 mg de brinzolamide deux fois par jour pendant jusqu'à 54 semaines. La concentration érythrocytaire du brinzolamide a varié d'environ 20 à 40 µM à la semaine 4 de traitement. A l'état d'équilibre, les concentrations érythrocytaires du brinzolamide et de son métabolite ont varié respectivement de 22,0 à 46,1 et de 17,1 à 88,6 µM.

Les concentrations érythrocytaires du N-déséthyl-brinzolamide ont augmenté et l'activité AC érythrocytaire diminué parallèlement à la réduction de la clairance de la créatine, mais les concentrations érythrocytaires de brinzolamide et l'activité de l'AC-II sont demeurées inchangées. Chez les sujets présentant le degré maximal d'insuffisance rénale, l'inhibition de l'activité AC totale a été plus importante, bien qu'elle soit inférieure à 90 % à l'état d'équilibre.

Lors d'une étude de l'administration oculaire locale, les concentrations érythrocytaires à l'état d'équilibre du brinzolamide ont été similaires à celles mesurées lors de l'étude par voie

orale, mais les concentrations du N-déséthyl-brinzolamide ont été plus basses. L'activité anhydrase carbonique a été égale à environ 40-70 % des taux mesurés avant l'administration.

F-7-3 DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUES

L'administration oculaire locale de brinzolamide chez le lapin pendant un à six mois a entraîné de légères augmentations statistiquement significatives de l'épaisseur cornéenne en cas d'administration quatre fois par jour à des concentrations de 1 %, 2 % et 4 % ; ces modifications n'ont pas été observées dans d'autres espèces. L'administration chronique de brinzolamide chez le rat à une dose de 8 mg/kg/jour (jusqu'à 250 fois la dose ophtalmique humaine recommandée) a entraîné des modifications associées à la pharmacologie de l'inhibition de l'anhydrase carbonique (c'est-à-dire modifications du volume et des électrolytes urinaires, légères différences des électrolytes sériques).

Une augmentation statistiquement significative des tumeurs vésicales a été observée chez la souris femelle recevant 10 mg/kg/jour de brinzolamide (250 fois la dose ophtalmique humaine recommandée) par voie orale pendant 24 mois. Des modifications prolifératives dose-dépendantes de la vessie ont été observées chez la souris femelle aux doses de 1, 3 et 10 mg/kg/jour et chez la souris mâle aux doses de 3 et 10 mg/kg/jour. L'augmentation de l'incidence des tumeurs vésicales, qui a été statistiquement significative, a été principalement due à l'incidence accrue d'une tumeur considérée comme spécifique de la souris.

Les études de la toxicité pour le développement conduites chez le lapin avec des doses orales de brinzolamide allant jusqu'à 6 mg/kg/jour (125 fois la dose ophtalmique humaine recommandée) n'ont mis en évidence aucun effet sur le développement fœtal, malgré une toxicité maternelle significative. Les études similaires conduites chez le rat ont identifié une légère réduction de l'ossification du crâne et des sternèbres des fœtus nés des mères recevant du brinzolamide à la dose de 18 mg/kg/jour (375 fois la dose ophtalmique humaine recommandée), mais pas avec la dose de 6 mg/kg/jour. Ces effets ont été observés à des doses qui entraînaient une acidose métabolique avec réduction de la croissance pondérale chez les petits et diminution du poids fœtal. Des diminutions dose-dépendantes du poids fœtal ont été observées chez les petits nés de mères recevant du brinzolamide par voie orale, variant d'une légère baisse (environ 5-6 %) à 2 mg/kg/jour à presque 14 % à 18 mg/kg/jour.

Chapitre I - Partie G (10-11-12-13-15)

G-1 INTRODUCTION

Cette partie de notre étude est consacrée à la comparaison des deux spécialités TRUSOPT® (dorzolamide) et AZOPT® (brinzolamide).

TRUSOPT® est un médicament bien connu des prescripteurs, dans une phase dite "vache à lait", l'effort de promotion est restreint pour le laboratoire Merck Sharp Dohme.

Toutefois, le laboratoire MSD ne tient pas à abandonner cette spécialité car il lance COSOPT® qui contient le même principe actif que TRUSOPT® (dorzolamide) mais en association avec un bêta-bloquant.

Pour AZOPT®, second entrant dans la classe thérapeutique des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, la problématique est différente.

Pour se positionner AZOPT® se compare à TRUSOPT® pris comme référence pour mettre en évidence les avantages que cette spécialité peut apporter.

Après avoir comparé AZOPT® et TRUSOPT®, nous concluons cette première partie qualifiée de scientifique pour envisager le mécanisme du lancement de la spécialité AZOPT®.

G-2 STRUCTURE ENZYMATIQUE

Les IAC dorzolamide-brinzolamide agissent en inhibant l'activité de l'anhydrase carbonique.

La sélectivité doit porter sur l'anhydrase carbonique II en particulier.

G-2-1 CAS DU BRINZOLAMIDE

Le brinzolamide a été conçu pour présenter une interaction optimale entre sa structure et le site actif de l'AC-II en utilisant simultanément les structures radiographiques réelles des complexes inhibiteur/AC-II et les techniques de modélisation moléculaire. Ces méthodes ont montré que la haute affinité du brinzolamide repose sur une forte interaction associée à la queue de l'inhibiteur et à la vallée du site actif. La queue remplissant la vallée, l'interaction améliore l'affinité (puissance) et le pouvoir de réduction de la PIO chez le lapin et le singe. Le

brinzolamide comporte une queue étendue qui remplit cette vallée et améliore considérablement l'affinité et l'activité inhibitrice par rapport aux autres IAC bien connus, comme le montre le tableau suivant. Par comparaison à l'acétazolamide, l'éthoxzolamide et le dorzolamide, le brinzolamide est manifestement l'un des produits les plus puissants de la classe des sulfamides.

Les techniques utilisées pour accroître la puissance du brinzolamide sur l'AC-II tendent à déstabiliser son activité sur les autres isozymes de l'AC. Ces données démontrent que le brinzolamide présente une haute sélectivité pour l'AC-II et une faible activité sur l'AC-IV. La sélectivité du brinzolamide observée pour la famille des isoenzymes de l'AC s'est également manifestée vis-à-vis de 34 autres systèmes bien connus de récepteurs et d'enzymes sur lesquels le brinzolamide n'a eu aucune activité physiologiquement significative. Ce profil montre que le brinzolamide est un inhibiteur de l'AC-II qui est hautement sélectif et expose à un risque minime d'effets indésirables systémiques.

G-3 PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

G-3-1 CAS DE DORZOLAMIDE -TRUSOPT®

Contrairement aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale, l'administration locale du chlorhydrate de dorzolamide permet une action directe du médicament sur l'oeil à des doses substantiellement plus basses et donc avec une exposition systémique plus faible. Dans les essais cliniques, la conséquence a été une réduction de la PIO sans les perturbations de l'équilibre acido-basique ni les troubles hydroélectrolytiques caractéristiques des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie orale.

Par voie locale, le dorzolamide passe dans la circulation générale. Pour évaluer la possibilité d'une inhibition de l'anhydrase carbonique systémique après administration locale, on a mesuré les concentrations du médicament et de ses métabolites dans les globules rouges et le plasma ainsi que l'inhibition de l'anhydrase carbonique. Lors d'une administration chronique, le dorzolamide s'accumule dans les globules rouges par suite d'une liaison sélective à l'AC-II alors que des concentrations très faibles du médicament sous forme libre sont maintenues dans le plasma. Le composé initial est transformé en métabolite N-déséthyl qui inhibe l'AC-II de façon moins puissante mais inhibe aussi une isoenzyme moins active (l'AC-I). Ce métabolite s'accumule également dans les globules rouges où il se lie surtout avec l'AC-I. Le dorzolamide se fixe assez peu aux protéines plasmatiques (environ 33 %). Le dorzolamide est surtout excrété inchangé dans les urines ; son métabolite est aussi éliminé dans les urines. Après le traitement, le dorzolamide se libère des globules rouges de façon non linéaire, ce qui entraîne une diminution rapide de la concentration initiale du médicament suivie d'une phase d'élimination plus lente avec une demi-vie d'environ quatre mois.

Lorsque le dorzolamide a été administré par voie orale pour simuler une exposition systémique maximale consécutive à une administration oculaire au long cours, un état d'équilibre a été atteint en 13 semaines. A l'état d'équilibre, il n'y avait virtuellement pas de médicament sous forme libre ni de métabolite dans le plasma ; l'inhibition de l'AC dans les globules rouges a été inférieure à celle prévue pour être nécessaire à l'obtention d'un effet pharmacologique sur la fonction rénale ou la respiration. Des résultats pharmacocinétiques semblables furent observés après administration locale prolongée du dorzolamide.

Néanmoins, quelques patients âgés présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine estimée à 30-60 ml/min) avaient des concentrations du métabolite plus élevées dans les globules rouges, mais aucune différence significative sur l'inhibition de l'anhydrase carbonique et aucun effet secondaire systémique cliniquement significatif n'ont été imputés directement à ces données.

G-3-2 CAS DE BRINZOLAMIDE AZOPT®

Après instillation oculaire, le brinzolamide est absorbé dans la circulation générale. En raison de sa forte affinité pour l'AC-II, le brinzolamide se distribue de façon importante dans les globules rouges et possède une demi-vie importante dans le sang total (moyenne d'environ 24 semaines). Chez l'homme, il se forme un métabolite, le N-déséthyl brinzolamide, qui se lie également à l'anhydrase carbonique et s'accumule dans les globules rouges. Ce métabolite se lie principalement à l'AC-I en présence de brinzolamide. Dans le plasma, les concentrations de brinzolamide et de N-déséthyl brinzolamide sont faibles et généralement inférieures au seuil de quantification de la méthode de dosage (< 7,5 ng/ml). La liaison aux protéines plasmatiques est peu importante (environ 60 %). Le brinzolamide est principalement éliminé par excrétion rénale (environ 60 %). Environ 20 % de la dose ont été retrouvés dans les urines sous forme de métabolite. Le brinzolamide et le N-déséthyl brinzolamide sont les principaux composants retrouvés dans les urines avec des traces de métabolites N-desméthoxypropyl et O-desméthyl.

Une étude pharmacocinétique par administration orale, dans laquelle des volontaires sains ont reçu des gélules de brinzolamide à 1 mg deux fois par jour pendant 32 semaines, a été réalisée. Ce traitement assurait une exposition systémique plus importante que l'instillation d'AZOPT® trois fois par jour dans chaque œil, et permettait d'obtenir des concentrations systémiques de brinzolamide et de son métabolite principal similaires à celles obtenues après instillation oculaire à long terme. L'activité anhydrase carbonique a été déterminée dans les globules rouges afin d'évaluer le degré d'inhibition systémique de l'enzyme.

La saturation par le brinzolamide de l'AC-II érythrocytaire a été obtenue en 4 semaines (concentrations intra-érythrocytaires d'environ 20 μ M). Le N-déséthyl brinzolamide

s'accumulait dans les globules rouges pour atteindre un état d'équilibre en 20-28 semaines, jusqu'à des concentrations de 6 à 30 μM . A l'état d'équilibre, l'inhibition de l'activité anhydrase carbonique érythrocytaire totale était d'environ 70-75 %, soit un degré d'inhibition inférieur à celui susceptible d'altérer la fonction rénale ou respiratoire chez les sujets sains (99 %).

Une étude pharmacocinétique par administration orale, avec des sujets atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine de 30 à 60 ml/minute) recevant des gélules de brinzolamide à 1 mg deux fois par jour pendant 54 semaines, a été réalisée. A la 4^{ème} semaine de traitement, les concentrations érythrocytaires de brinzolamide étaient comprises entre 20 et 40 μM et n'ont plus présenté ensuite que de faibles variations. A l'état d'équilibre, les concentrations érythrocytaires de brinzolamide et du métabolite N-déséthyl étaient respectivement comprises entre 22,0 et 46,1 μM et 17,1 et 88,6 μM . Les concentrations érythrocytaires du métabolite, à la différence de celles de la molécule mère, étaient significativement augmentées ($p < 0,05$) lorsque la clairance de la créatinine diminuait. L'activité de l'anhydrase carbonique érythrocytaire totale était significativement diminuée lorsque la clairance de la créatinine diminuait, ceci n'a pas été mis en évidence pour l'activité de l'AC-II. Malgré la plus forte inhibition de l'activité de l'anhydrase carbonique totale chez les sujets présentant l'insuffisance rénale la plus sévère, l'inhibition de l'activité de l'anhydrase carbonique totale à l'état d'équilibre est restée inférieure à 90 % chez tous les sujets. Ce degré d'inhibition est inférieur au niveau de 99 % à partir duquel apparaissent des effets indésirables systémiques.

Dans une étude utilisant la voie oculaire, à l'état d'équilibre, les concentrations érythrocytaires de brinzolamide étaient similaires à celles observées dans l'étude par voie orale, mais les concentrations du métabolite N-déséthyl étaient plus faibles. L'activité de l'anhydrase carbonique était environ à 40 à 70 % de sa valeur avant traitement.

Le brinzolamide se distribue dans tous les tissus contenant de l'anhydrase carbonique. Les plus fortes concentrations de cet enzyme sont retrouvées dans les globules rouges. Mais d'autres tissus tels que le rein, l'estomac, les glandes salivaires et le cerveau sont connus pour aussi contenir des taux relativement élevés. Des études de distribution tissulaire chez le rat à dose simple ou multiple avec du brinzolamide marqué ont mises en évidence que les concentrations de radioactivité les plus fortes étaient dans le sang, foie, estomac, rein, rate, glandes salivaires, poumon, cœur et thyroïde.

G-4 MISE AU POINT DES POSOLOGIES

G-4-1 CAS DE DORZOLAMIDE TRUSOPT®

Une étude de dorzolamide a comparé les effets hypotenseurs de 3 concentrations différentes (0,7 %, 1,4 %, 2 %) par rapport au placebo.

Dans cette étude, en double aveugle, 73 patients ayant une PIO d'au moins 24 mmHg ont été répartis au hasard, pour recevoir :

- soit un placebo
- soit l'une des trois concentrations de dorzolamide, 2 fois/jour (f/j) pendant 5 jours puis, 3 f/j pendant 7 jours supplémentaires.

La PIO a été mesurée 12 heures avant le début de l'étude, puis, sur une courbe de 4 heures le premier jour, le cinquième jour, et, le douzième jour. Dans les 2 heures suivant la première dose, les traitements avec les principes actifs ont entraîné une réduction significative de la PIO, par rapport au placebo, avec une relation dose-effet significative, 4 heures après l'administration.

Au bout de 5 jours d'administration biquotidienne, chacune des trois concentrations a montré une diminution presque identique de la PIO, 2 heures après l'administration (réduction de 21 % au moment du pic de PIO).

Toutes les concentrations ont entraîné une réduction importante de la PIO sur toute la journée, lorsqu'elles étaient administrées 2 ou 3 f/j, avec des effets maximaux survenant généralement 2 heures après les doses pour toutes les concentrations.

Une réponse dose-effet a été constatée, après la première dose, et la concentration à 2 % a entraîné un effet hypotenseur oculaire légèrement supérieur au bout de 12 heures, mais aucune relation dose-effet significative n'a été constatée par la suite dans cette étude.

➤ DEUXIEME ETUDE

Une étude similaire sur le dorzolamide à 3 %, sous contrôle placebo, administré 3 f/j pendant une durée de 4 jours, a montré une réduction significative de la PIO au bout de 2 heures, et, une réduction numérique sur l'ensemble de la journée, par rapport aux valeurs initiales, et au placebo.

Le dorzolamide à 3 % ne s'est pas avéré avoir un effet hypotenseur oculaire supérieur à celui de la concentration à 2 %.

➤ CONCLUSION

Les laboratoires MSD ont choisi une concentration de dorzolamide 2 % car elle procure l'effet hypotenseur maximum.

G-4-2 RECHERCHE DU NOMBRE D'INSTILLATION OPTIMAL

Cette recherche aboutit à choisir le nombre d'instillation par jour, ce qui est directement lié au confort d'utilisation pour les patients.

G-4-2-1 Cas de dorzolamide TRUSOPT®

Outre les recherches concernant la dose-effet, plusieurs études ont évalué des schémas posologiques pour déterminer, si c'est une monothérapie 2 f/j ou 3 f/j par dorzolamide, qui produirait l'effet hypotenseur maximum, au cours de la journée, et en particulier le matin, lorsque l'augmentation diurne de la PIO en raison d'une montée des catécholamines pourrait être grave chez certains patients.

Une des premières études a comparé l'effet hypotenseur oculaire de dorzolamide 2 % administré 2 et 3 f/j, à celui de sézolarnide 3 f/j, et, à celui du placebo 2 ou 3 f/j, ceci pendant 4 jours (incluant 82 patients).

Cette étude a montré que les deux schémas posologiques de dorzolamide avaient entraîné au cours de la journée, une réduction de la PIO supérieure à celle du placebo.

La posologie 3 f/j s'est avérée entraîner des effets hypotenseurs oculaires quelque peu plus importants en fin de journée, que l'administration biquotidienne.

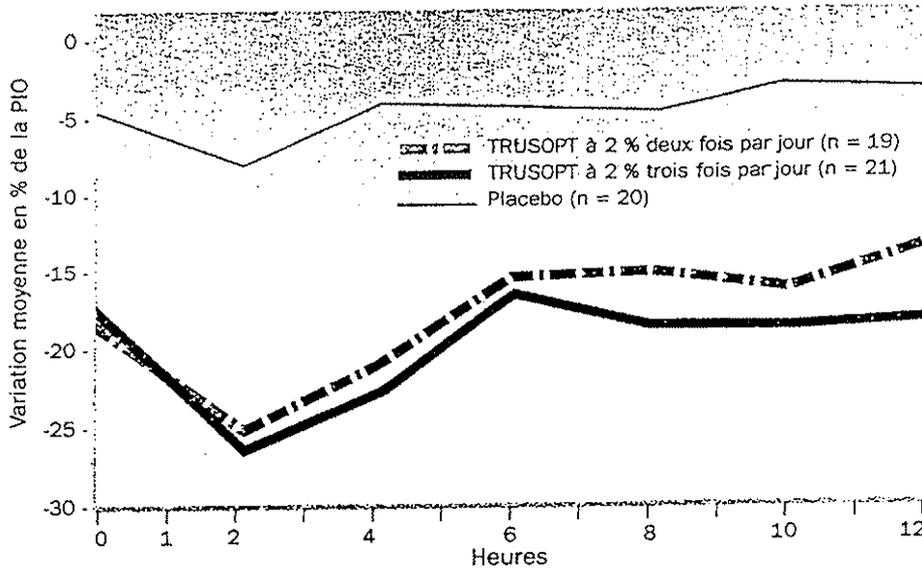
Comme le montre la figure, la PIO a diminué d'environ 25 %, 2 heures après l'administration dans les groupes de traitement avec le principe actif, ce qui est une diminution significativement plus importante que dans les groupes sous placebo.

Bien que les schémas posologiques de 2 f/j et de 3 f/j aient eu, tous deux, des effets hypotenseurs semblables au moment du creux, et du pic matinaux, c'est la posologie la plus fréquente, qui a entraîné une réduction numériquement plus importante de la PIO, à tous les points de mesure, à partir des 2 heures suivant l'administration matinale.

Au dernier relevé (4 heures après l'administration de l'après-midi), on a noté une réduction de la PIO de 18,2 % avec la posologie de 3 f/j, alors qu'on a noté qu'une réduction de 13,2 % avec celle de 2 f/j.

L'effet hypotenseur légèrement supérieur constaté en fin de journée, avec la posologie de 3 f/j a indiqué, que c'était le schéma posologique le plus fréquent, qui se prêtait le mieux à une monothérapie par le dorzolamide.

Fig 16 - Variation moyenne en % de la PIO au 4ème jour



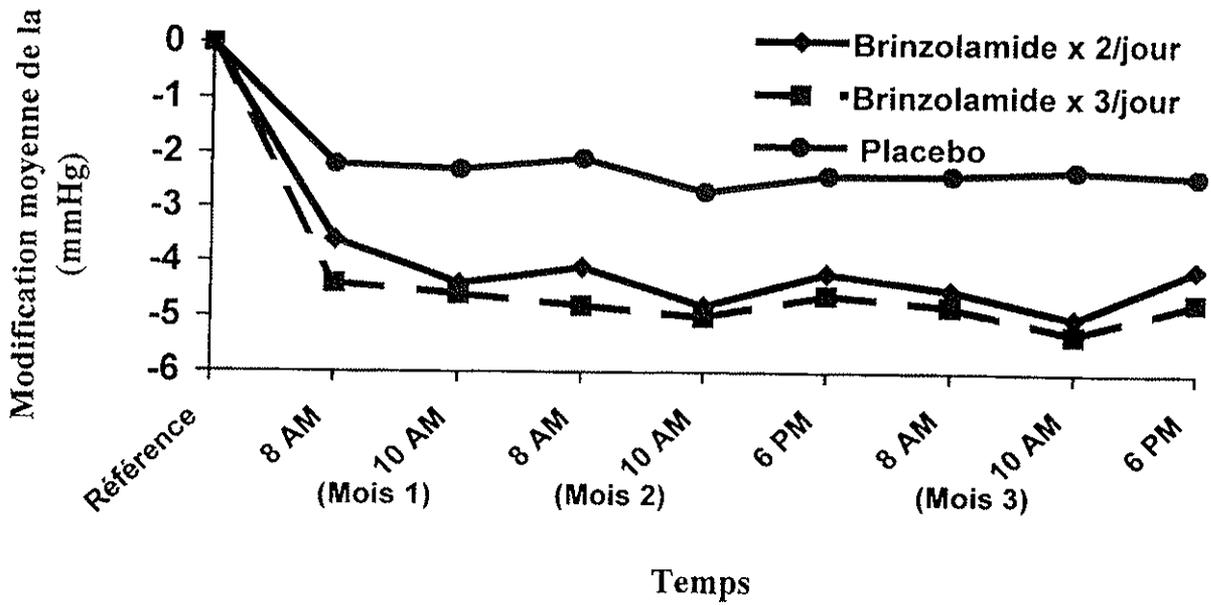
Etant donné la variation de la courbe diurne, généralement observée chez les glaucomateux, l'équilibre supplémentaire fourni par la posologie de 3 f/j s'avère important, quand le dorzolamide est employé comme seul médicament. En fonction des résultats de l'étude mettant en évidence ce contrôle supplémentaire, c'est le schéma posologique de 3 f/j, qui a été adopté pour la monothérapie, avec le dorzolamide 2 %.

G-4-3 CAS DE BRINZOLAMIDE AZOPT®

G-4-3-1 AZOPT® versus Placebo

Les deux schémas d'administration ont entraîné une réduction cliniquement significative de la PIO ($p < 0,0101$) par rapport au placebo. Pour les deux études regroupées, l'administration biquotidienne a induit une baisse de 3,6-5,0 mmHg, et l'administration triquotidienne une baisse de 4,4-5,3 mmHg, par comparaison à une réduction de 2,0-2,6 mmHg induite par le placebo. Ces résultats sont illustrés dans la figure ci-dessous. Pour les groupes étudiés, ces résultats se sont traduits par une réduction moyenne de la PIO de 17,4 % pour l'administration biquotidienne et de 18,9 % pour l'administration triquotidienne après 3 mois.

Fig 17 - Etudes 1 et 2 regroupées de la monothérapie



➤ CONCLUSION

AZOPT® est préconisé en administration 2 fois / jour en monothérapie comme en association. Cette posologie constitue un avantage certain sur TRUSOPT®.

G-5 ETUDE TOXICOLOGIQUE

G-5-1 TOXICITE AIGUE

G-5-1-1 DORZOLAMIDE TRUSOPT®

La DL50 du chlorhydrate de dorzolamide est :

- de 1320 mg/kg chez la souris,
- de 1927 mg/kg chez le rat femelle.

G-5-1-2 Brinzolamide AZOPT®

Les études de toxicité orale à doses uniques chez le rat et la souris ont mis en évidence un faible risque de toxicité aiguë, avec des valeurs de DL50 comprises entre 1000 et 2000 mg/kg. Les études à doses répétées chez le rat et la souris ont démontré que le brinzolamide présente un profil de toxicité générale concordant avec celui des autres IAC. Lors des études à court terme (jusqu'à quatre semaines) à des doses très élevées (100 mg/kg/jour, soit plus de 3000 fois l'exposition clinique recommandée), de légères réductions du nombre d'érythrocytes, de l'hémoglobine et de l'hématocrite, avec de légères augmentations des taux sériques de potassium, de chlore et de cholestérol, ainsi qu'une légère baisse de la natrémie, ont été observées. Des effets sur le système urinaire, tels qu'augmentation du volume urinaire et baisse de la densité urinaire spécifique, de la natriurie et de la kaliurie, ont également été observés. Une néphrose rénale chez le rat à la dose maximale évaluée et une hyperplasie vésicale chez la souris à tous les niveaux de traitement étaient des résultats prévisibles chez des rongeurs soumis à l'administration systémique d'un inhibiteur de l'anhydrase carbonique. En outre, lors des études de 3 mois et de 6 mois chez le rat, aucun effet indésirable n'a été observé, à l'exception des effets urinaires-rénaux liés à la classe pharmacologique aux doses respectives de 3 et 1 mg/kg/jour. Ces doses correspondent à plus de 20 fois le niveau d'exposition clinique. Aucun effet significatif n'a été observé sur une période d'administration orale de brinzolamide pendant jusqu'à 6 mois.

G-5-2 MUTAGENICITÉ

G-5-2-1 DORZOLAMIDE TRUSOPT®

Le chlorhydrate de dorzolamide est dépourvu d'activité mutagène dans les 5 tests sur lesquels il a été étudié :

- **test de cytogénotoxicité** : in vivo chez la souris (à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg/j, 6250 fois la dose maximale recommandée chez l'homme en ophtalmologie),
- **test de l'aberration chromosomique** : in vitro,
- **test de l'éluion alcaline**,
- **test sur les cellules V79** (à des doses jusqu'à 10 micromoles),
- **test de AMES**.

G-5-2-2 Brinzolamide AZOPT®

Les tests de mutagénicité (tests de mutation in vitro sur bactéries et cellules de mammifères et tests in vivo des chromatides sœurs et de micronucléus) ont démontré que le brinzolamide n'est pas mutagène.

G-5-3 POUVOIR CANCEROGENE

G-5-3-1 DORZOLAMIDE TRUSOPT®

Au cours de l'étude de 2 ans avec le chlorhydrate de dorzolamide, administré par voie orale à des rats mâles et femelles, on a observé des papillomes de la vessie chez les rats mâles traités à la dose la plus forte de 20 mg/kg/j (250 fois la dose maximale recommandée chez l'homme en ophtalmologie).

Ces papillomes n'ont pas été observés chez les rats traités par voie orale à la dose correspondant à environ 12 fois la dose maximale recommandée chez l'homme en ophtalmologie.

Aucune tumeur liée au traitement n'a été observée lors de l'étude de 21 mois chez la souris mâle ou femelle, traitée par voie orale à des doses allant jusqu'à 75 mg/kg/j (environ 900 fois la dose maximale recommandée chez l'homme en ophtalmologie).

G-5-3-2 Brinzolamide AZOPT®

Un test de prolifération cellulaire a été conduit chez le rat pour évaluer le pouvoir carcinogène du brinzolamide par mécanisme épigénétique. Aucun signe de prolifération accrue n'a été observé à des doses allant jusqu'à 180 mg/kg/jour.

Le brinzolamide ne s'est pas montré carcinogène chez le rat recevant jusqu'à 8 mg/kg/jour (plus de 250 fois la dose clinique humaine recommandée) par voie orale pendant deux ans. Une augmentation statistiquement significative des tumeurs vésicales a été observée chez les souris femelles recevant 10 mg/kg/jour par voie orale pendant deux ans. Les tumeurs ont été d'une nature considérée comme spécifique de la souris et jugées sans signification pour l'exposition clinique. Les modifications prolifératives dose-dépendantes observées au niveau de la vessie (hyperplasie épithéliales et papillomes) ont été typiques de cette classe pharmacologique. Globalement, les résultats de ces études démontrent que le risque d'effet carcinogène du brinzolamide est minime.

G-5-4 ETUDE SUR LA REPRODUCTION ET LE DEVELOPPEMENT

G-5-4-1 DORZOLAMIDE TRUSOPT®

Lors des études de reproduction sur le chlorhydrate de dorzolamide, chez le rat mâle ou femelle à des doses allant jusqu'à respectivement 94 ou 188 fois la dose maximale recommandée chez l'homme en ophtalmologie, on a observé aucun effet indésirable.

Lors des études sur le développement, avec le chlorhydrate de dorzolamide, on n'a pas observé de malformations foetales, liées au traitement chez le rat traité à des doses, allant jusqu'à 10 mg/kg/j (125 fois la dose maximale recommandée chez l'homme en ophtalmologie).

Les études de toxicité sur le développement, avec le chlorhydrate de dorzolamide chez le lapin, à des doses supérieures ou égales à 2,5 mg/kg/j (31 fois la dose maximale recommandée chez l'homme en ophtalmologie) ont révélé des malformations des vertèbres.

Ces malformations sont apparues seulement à des doses qui provoquent une acidose métabolique, avec pour conséquence, une diminution du gain de poids corporel des mères, et, une diminution du poids des foetus.

Ces malformations, observées seulement à des doses maternotoxiques, semblent être un effet de classe, lié :

- à la combinaison des modifications électrolytiques acido-basiques,
- une diminution du taux de bicarbonate veineux, du pH veineux, et du potassium sérique.

On n'a pas observé de malformations, liées au traitement, à la dose de 1 mg/kg/j (13 fois la dose maximale recommandée chez l'homme en ophtalmologie).

L'acétazolamide, inhibiteur de l'AC par voie orale, provoque des malformations du squelette, chez le rat et le lapin, par un mécanisme d'action similaire.

Lors d'une étude avec le chlorhydrate de dorzolamide, chez le rat, en période de lactation, à la dose de 7,5 mg/kg/j (94 fois la dose maximale recommandée chez l'homme), on a observé une diminution du gain de poids corporel de 5 à 7 %, chez la descendance.

On a observé un léger retard de développement post-natal (apparition des incisives, tunélisation vaginale, ouverture des yeux), secondaire à un poids corporel du fœtus plus bas, à la dose de 7,5 mg/kg/j.

G-5-4-2 Brinzolamide AZOPT®

Lors des études de reproduction chez le rat, aucun effet indésirable sur la fertilité ou les capacités de reproduction des animaux mâles ou femelles n'a été observé à des doses allant jusqu'à 18 mg/kg/jour (375 fois la dose ophtalmique humaine recommandée).

Les études tératologiques conduites chez le lapin avec des doses orales de brinzolamide allant jusqu'à 6 mg/kg/jour n'ont pas non plus mis en évidence d'effet sur le développement fœtal, malgré une toxicité maternelle significative. Chez le rat, une réduction du poids corporel et une discrète diminution de l'ossification des sternèbres et du crâne ont été observées chez les fœtus de rattes femelles recevant des doses orales de 18 mg/kg/jour (plus de 500 fois la dose ophtalmique humaine recommandée) au cours de la gestation. Aucun effet significatif sur le développement des organes ou des tissus et aucune malformation liée au traitement n'a cependant été observé aux doses égales ou inférieures à 6 mg/kg/jour. Après administration orale d'1 mg/kg de ¹⁴C-Brinzolamide chez des rattes gravides, le produit radiomarqué a franchi le placenta et a été détecté dans les tissus et le sang des fœtus. Lors d'une étude de l'administration de brinzolamide chez des rattes allaitantes, la descendance de ces animaux a présenté au cours de l'allaitement une de la croissance pondérale à une dose orale de 15 mg/kg/jour, sans altération développement morphologique, comportemental ou fonctionnel des fœtus ou des petits.

G-6 PROFIL DE TOLERANCE DU BRINZOLAMIDE

G-6-1 TOLERANCE

L'expérience globale des essais cliniques effectués avec le brinzolamide a été évaluée lors de 20 études. Le programme de développement clinique a porté sur un total de 2605 patients chez qui la tolérance a été évaluée et a inclus trois études de la gêne, quatre études pharmacocinétiques, six études de l'efficacité et sept études pharmacodynamiques. La tolérance d'AZOPT® a été évaluée chez 1506 patients/sujets recevant du brinzolamide à 1 % seul ou comme adjuvant à un traitement ophtalmique bêtabloquant. Les effets indésirables liés à AZOPT® ont été non graves, bénins à modérés, et ont habituellement régressé sans traitement et généralement sans nécessiter l'arrêt du traitement.

Aucun effet indésirable grave ophtalmique ou systémique lié à AZOPT® n'a été rapporté au cours des études cliniques. Le taux global d'arrêt du traitement lié à des effets indésirables imputables au traitement a été de 2,6 %. Aucun effet indésirable unique n'a été une cause prédominante d'arrêt du traitement par AZOPT®.

G-6-2 EFFETS INDESIRABLES

Les effets oculaires survenus chez les patients utilisant AZOPT® ont généralement été bénins à modérés, non graves, et ils ont habituellement régressé sans traitement et généralement sans nécessiter la sortie de l'étude. Les effets les plus fréquents ont été un flou visuel temporaire après instillation (4,8 %), une gêne oculaire (brûlure ou picotement transitoire après instillation) (2,3 %), une sensation de corps étranger (1,6 %) et une hyperhémie (1,1 %). Tous les autres effets oculaires ont été rares (sécheresse oculaire, douleur oculaire, écoulement oculaire, prurit oculaire, kératite, blépharite, conjonctivite, formation de croûtes au bord de la paupière, sensation de viscosité oculaire, larmoiement, fatigue oculaire, kératopathie, érosion cornéenne et trouble de la vision).

Les effets indésirables systémiques observés chez les patients utilisant AZOPT® ont été non graves, généralement bénins à modérés et ils ont habituellement régressé sans traitement et généralement sans nécessiter d'arrêt du traitement. Les effets indésirables systémiques les plus souvent rapportés ont été une dysgueusie (goût amer ou inhabituel) (5,3 %) et des maux de tête (1,1 %). Tous les autres effets non oculaires ont été rares (douleur thoracique, sécheresse buccale, nausées, dermatite, paresthésie, dépression, étourdissement, rhinite, dyspnée, pharyngite, bronchite et épistaxis).

Des effets digestifs, neurologiques, hématologiques, rénaux et métaboliques sont généralement associés aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie

systémique. L'administration locale peut être associée au même type d'effets indésirables que les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie orale (effet de classe).

AZOPT® est un sulfamide inhibiteur de l'anhydrase carbonique présentant une absorption systémique. D'autres réactions indésirables imputables à cette classe de produits sont théoriquement possibles, bien qu'aucune n'ait été observée au cours des essais cliniques.

G-6-3 ACUITE VISUELLE ET SIGNES ET SYMPTOMES OCULAIRES

Au cours des études cliniques d'AZOPT®, des modifications pathologiques de l'acuité visuelle, des paupières/conjonctives, de la cornée, de l'iris/chambre antérieure, du cristallin, la rétine/macula/choroïde, du nerf optique, de la pâleur discale et du rapport cupule/disque du nerf optique ont été recherchées. Aucune différence cliniquement significative de la dégradation de l'acuité visuelle, des signes oculaires et de l'examen du fond d'œil n'a été observée chez les patients traités par AZOPT®, bêtabloquant, autre traitement IAC local et placebo.

G-6-4 EVALUATION DE L'ETAT CORNEEN

Au cours des 18 mois de traitement, la modification de la densité des cellules endothéliales ou de l'épaisseur centrale de la cornée n'a présenté aucune différence cliniquement ou statistiquement significative (respectivement $p = 0,6932$ et $p = 0,2706$) chez les patients recevant l'AZOPT® et chez ceux recevant du timolol à 0,5 %. Les résultats sont présentés dans les figures suivantes.

G-6-5 DONNEES BIOLOGIQUES

Les données biochimiques sanguines, hématologiques et urinaires ont été évaluées lors de cinq études cliniques de l'administration orale et ophtalmique du brinzolamide. Aucune modification cliniquement significative des données biologiques n'a été observée.

G-6-6 UTILISATION CHEZ LE SUJET AGE

Lors des études cliniques d'AZOPT®, la probabilité de survenue d'un effet indésirable a été indépendante de l'âge. Parmi les patients présentant des effets indésirables, aucune différence n'a été observée entre les groupes de patients âgés de moins de 65 ans, âgés de 65 à 75 ans et âgés de plus de 75 ans. Aucun ajustement de la dose n'est donc nécessaire dans cette population.

G-6-7 MISES EN GARDE PARTICULIERES

AZOPT® est un sulfamide et, bien qu'administré par voie locale, il est absorbé par voie systémique. L'administration locale peut donc être associée aux mêmes types d'effets indésirables que ceux imputables aux sulfamides. En cas de survenue de signes de réactions graves ou d'hypersensibilité, il faut arrêter d'utiliser cette préparation.

Il existe un risque d'action additive pour les effets systémiques connus de l'inhibition de l'anhydrase carbonique chez les patients recevant un inhibiteur de l'anhydrase carbonique par voie orale et AZOPT®. L'administration concomitante d'AZOPT® et d'inhibiteurs oraux de l'anhydrase carbonique n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée.

On dispose d'une expérience limitée concernant le traitement par AZOPT® des patients atteints de glaucome pseudoexfoliatif ou de glaucome pigmentaire.

AZOPT® a principalement été évalué en administration concomitante avec le timolol dans le cadre du traitement adjuvant du glaucome. Les données concernant l'administration du brinzolamide avec d'autres agents antiglaucomeux sont donc limitées.

AZOPT® n'a pas été étudié chez les patients atteints de glaucome à angle fermé.

Le rôle possible du brinzolamide sur la fonction endothéliale cornéenne n'a pas été étudié chez des patients présentant des lésions cornéennes (particulièrement chez les patients à faible nombre de cellules endothéliales). Spécifiquement, les patients portant des lentilles de contact n'ont pas été étudiés et une surveillance étroite de ces patients est recommandée en cas d'utilisation du brinzolamide car les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique peuvent modifier l'hydratation cornéenne et le port de lentilles de contact pourrait majorer le risque de lésion cornéenne. De même, dans les autres cas d'altération de la cornée, tels que chez les diabétiques, une surveillance étroite est recommandée.

Il a été rapporté que le chlorure de benzalkonium, qui est communément utilisé comme agent de conservation dans les spécialités ophtalmologiques, induit une kératopathie ponctuée et/ou une kératopathie ulcéraire toxique. Comme AZOPT® contient du chlorure de

benzalkonium, une surveillance étroite est nécessaire en cas d'utilisation fréquente ou prolongée chez les patients à œil sec ou dans les conditions où la cornée est altérée.

AZOPT® n'a pas été étudié chez les patients portant des lentilles de contact. AZOPT® contient comme agent de conservation du chlorure de benzalkonium, qui peut être absorbé par les lentilles de contact souples. Il faut donc conseiller aux patients d'attendre 15 minutes après l'instillation d'AZOPT® avant d'insérer les lentilles de contact. AZOPT® ne doit pas être administré pendant le port de lentilles de contact.

Le risque d'effet rebond à l'arrêt du traitement par AZOPT® n'a pas été étudié ; il est prévisible que l'effet d'abaissement de la P10 dure pendant 5-7 jours.

Les inhibiteurs oraux de l'anhydrase carbonique peuvent altérer la capacité à effectuer des tâches exigeant un haut niveau de vigilance mentale et/ou une bonne coordination physique chez le sujet âgé. Comme AZOPT® est absorbé par voie systémique, son administration locale peut exposer à un tel risque.

G-6-8 PRECAUTIONS D'EMPLOI ET CONTRE-INDICATIONS

- AZOPT® est contre-indiqué chez les patients allergiques à un composant quelconque de ce produit.
- L'activité de l'anhydrase carbonique a été identifiée dans le cytoplasme et autour des membranes cytoplasmiques de l'endothélium cornéen. L'effet de l'administration continue d'AZOPT® sur l'endothélium cornéen n'a pas été exhaustivement évalué.
- Le traitement des patients à glaucome aigu à angle fermé nécessite des interventions thérapeutiques en complément des agents hypotenseurs oculaires. AZOPT® n'a pas été étudié chez les patients atteints de glaucome à angle fermé.
- AZOPT® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min.) ou chez les patients présentant une acidose hyperchlorémique. Comme le brinzolamide et son principal métabolite sont éliminés principalement par voie rénale, AZOPT® est donc contre-indiqué chez de tels patients.
- AZOPT® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et est donc contre-indiqué chez de tels patients.
- Il existe un risque d'action additive pour les effets systémiques connus de l'inhibition de l'anhydrase carbonique chez les patients recevant un inhibiteur de l'anhydrase carbonique par voie orale et AZOPT®. L'administration concomitante d'AZOPT® et d'inhibiteurs oraux de l'anhydrase carbonique n'est pas recommandée.

G-6-9 INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Aucune étude d'interaction spécifique avec d'autres produits médicamenteux n'a été conduite avec AZOPT®. Lors des études cliniques, AZOPT® a été utilisé concomitamment avec des préparations ophtalmiques de timolol sans signe d'interaction indésirable. L'interaction entre AZOPT® et les myotiques ou les sympathomimétiques n'a pas été évaluée dans le cadre du traitement adjuvant du glaucome.

L'association entre AZOPT® et agents antiglaucomateux autres que bêta-bloquants n'a pas été évaluée dans le cadre du traitement adjuvant du glaucome.

AZOPT® est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique et, bien qu'administré par voie locale, présente une absorption systémique. Des perturbations de l'équilibre acide-base ont été rapportées avec les inhibiteurs oraux de l'anhydrase carbonique. Le risque d'interaction doit être envisagé chez les patients traités par AZOPT®.

Chapitre I - Partie H (16-17-18-19-20-21-22-23-24-25)

H-1 ETUDE CLINIQUE COMPAREE SUR L'EFFICACITE

Le développement clinique d'AZOPT® a évalué l'utilisation du brinzolamide en monothérapie et en traitement adjuvant associé à un bêtabloquant. De plus, des études ont directement comparé l'efficacité du brinzolamide pour abaisser la PIO et la tolérance d'AZOPT® à celles du dorzolamide à 2 % (TRUSOPT®). L'expérience clinique acquise avec le brinzolamide a comporté, au total, 19 études cliniques au cours desquelles environ 1 680 patients ont été traités par le brinzolamide, avec une durée de traitement allant jusqu'à 18 mois.

H-1-1 LES IAC EN MONOTHERAPIE

H-1-1-1 Mise au point des posologies

H-1-1-1-1 Dorzolamide -TRUSOPT® en monothérapie

H-1-1-1-1-a- Etude clinique n° 1

Cette étude parallèle, randomisée, en double insu, contrôlée contre traitement actif, a été mise au point principalement pour étudier la tolérance et l'efficacité de dorzolamide, administré sur des périodes allant jusqu'à 1 an, et pour comparer le profil de tolérance/efficacité, de ce médicament à ceux des 2 bêta-bloquants, qui offrent un éventail de tolérance et d'efficacité, lié à leur sélectivité.

Il s'agit d'une étude multicentrique internationale, portant sur 523 patients, âgés de 17 à 85 ans.

Les critères d'entrée dans l'étude sont une PIO initiale qui soit, au premier jour de l'étude supérieure ou égale à 23 mmHg dans un oeil, après une période d'arrêt des hypotenseurs oculaires.

Les patients atteints d'un glaucome a angle ouvert ou d'hypertonie oculaire dans les deux yeux, ont été répartis au hasard en 3 groupes :

- 60 % recevant dorzolamide 2 %, 3 f/j
- 20 % recevant timolol 0,5 %, 2 f/j
- 20 % recevant bétaxolol 0,5 %, 2 f/j

Les mesures de la PIO ont été relevées à la 2ème heure (pic matinal), à la 8ème heure (creux de l'après-midi), le 1er jour, les 2ème et 4ème semaines, et après 2, 3, 6, 9, et 12 mois.

Les résultats au 12ème mois sont présentés sur la figure suivante.

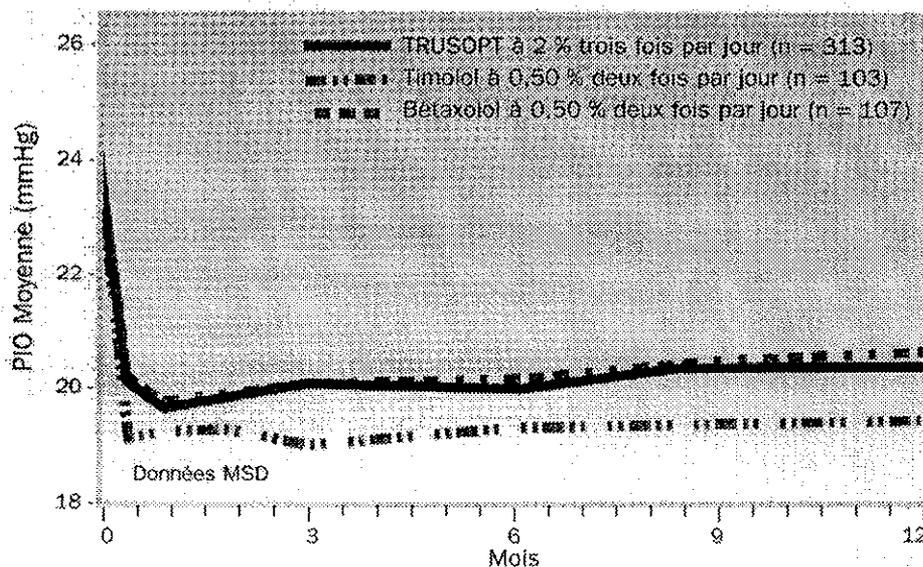


Fig 18 - Comparaison des effets hypotenseurs oculaires chez 523 patients sous trois schémas posologiques pendant 12 mois, à la huitième heure

Le timolol s'est avéré réduire la PIO de façon plus efficace que le dorzolamide ou le bétaxolol. Les 3 traitements ont montré leurs effets hypotenseurs oculaires maximums à la 2ème heure.

Au bout d'un an, cette étude a révélé que le dorzolamide 2 %, 3 f/j, était aussi efficace que le bétaxolol 0,5 %, 2 f/j. Durant cette même période d'un an, le timolol 0,5 %, 2 f/j, s'est montré légèrement plus efficace que le collyre IAC ou le collyre bêta-bloquant sélectif.

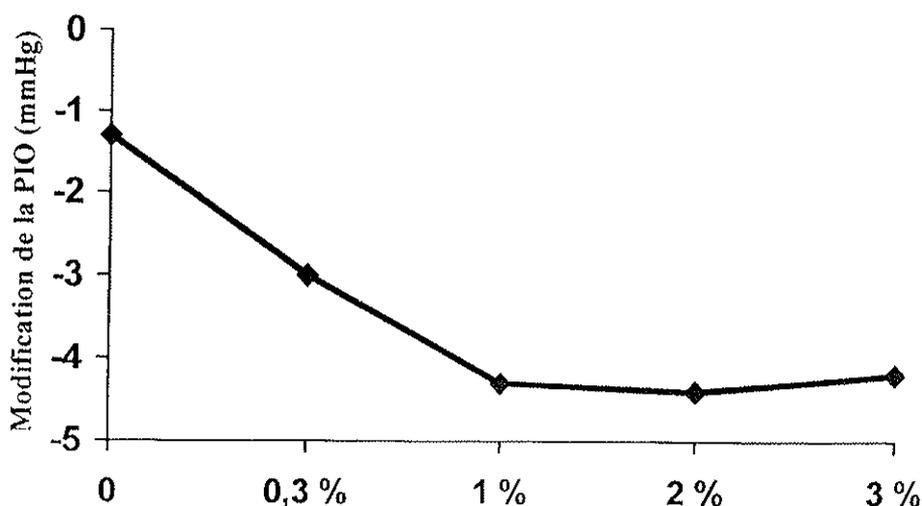
Tout au long de l'étude, l'effet hypotenseur oculaire moyen par rapport aux valeurs initiales s'est situé, avec le dorzolamide, entre 6,1 et 6,7 mmHg à la 2ème heure, entre 4,5 et 5,2 mmHg à la 5ème heure, et entre 4,1 et 5 mmHg à la 8ème heure.

H-1-1-2 Brinzolamide AZOPT® en monothérapie

Pour déterminer la dose efficace minimale du brinzolamide, une étude multicentrique, en double insu, randomisée, contrôlée contre placebo, de la relation dose-réponse a été conduite chez 157 patients en évaluant des concentrations de brinzolamide variant d'un facteur de 1 à 10 (0,3 à 3 %). Le brinzolamide a été administré deux fois par jour et la PIO a été évaluée sur une période de deux semaines de traitement. Des mesures de la PIO ont été effectuées à 8 AM (nadir), + 2 (pic), +4, +8 et +12 heures après l'administration et ont été comparées aux PIO mesurées aux heures correspondantes pendant la visite de référence diurne sans traitement.

Les quatre concentrations de brinzolamide ont toutes réduit la PIO de manière significative ($p < 0,005$) par rapport au placebo. Aucune différence significative de réduction de la PIO ($p > 0,67$) n'a été observée entre les groupes traités par les concentrations de 1 %, 2 % et 3 %. Les résultats montrent qu'une réduction maximale de la PIO peut être obtenue avec le brinzolamide à 1 % qui a entraîné une réduction moyenne de la PIO de 16,1 % (4,3 mm Hg). La concentration efficace optimale a été de 1 %, comme le montre la Figure 4. Pour l'analyse décrite ci-dessus, les moyennes ont été combinées pour les différentes heures et visites. Les moyennes des moindres carrés pour chaque visite et heure individuelle, ainsi que pour les heures combinées, ont mis en évidence des profils similaires. Le pourcentage de patients présentant des événements indésirables imputables au traitement a été maximal avec le brinzolamide à 3 % et minimal avec le brinzolamide à 0,3 % sans différence cliniquement significatif entre les groupes traités par 1 % et 2 %.

Fig 19 - Etude de la relation dose-réponse



➤ CONCLUSION

La concentration la plus adaptée de Brinzolamide est donc 2 %, concentration qui est choisie pour la spécialité AZOPT®.

H-1-1-2 Etude de l'Efficacité de brinzolamide AZOPT® sur la baisse de PIO

12 études cliniques ont été conduites pour évaluer l'efficacité d'AZOPT®, incluant un total de 1390 patients. Ces études ont été conduites aux Etats Unis, en Europe, au Japon et en Australie.

L'analyse globale d'efficacité à partir de ces études a démontré qu'AZOPT® conduit à une réduction de la pression intra-oculaire (PIO) statistiquement significative et cliniquement Pertinente en monothérapie comme en association au Timolol 0,5 %.

H-1-1-2-1 L'efficacité de brinzolamide AZOPT® sur la baisse de PIO en monothérapie

Au cours des 3 principales études d'efficacité en monothérapie, la baisse moyenne de PIO par rapport à la valeur initiale a varié de 2,5 à 4,8 mmHg (10,0 à 17,8 %) au creux d'efficacité et de 3,9 à 5,7 mmHg (15,9 à 21,8 %) au pic de l'efficacité pour les patients recevant 2 gouttes par jour d'AZOPT®. Pour les patients recevant 3 gouttes par jour d'AZOPT®, la baisse moyenne de PIO par rapport à la valeur de base a varié de 3,2 à 5,0 mmHg (11,7 à 18,5 %) au creux d'efficacité et de 4,3 à 5,6 mmHg (16,8 à 21,4 %) au pic de l'efficacité.

Les résultats de l'étude clinique comparative AZOPT® 2 gouttes par jour (N= 150) vs AZOPT® 3 gouttes par jour (N= 153) réalisée sur 18 mois a permis de montrer le maintien de l'efficacité d'AZOPT® au long cours avec deux instillations quotidiennes.

Comparaison des variations moyenne de PIO dans l'intervalle de confiance pour chaque visite
(Fig 20)

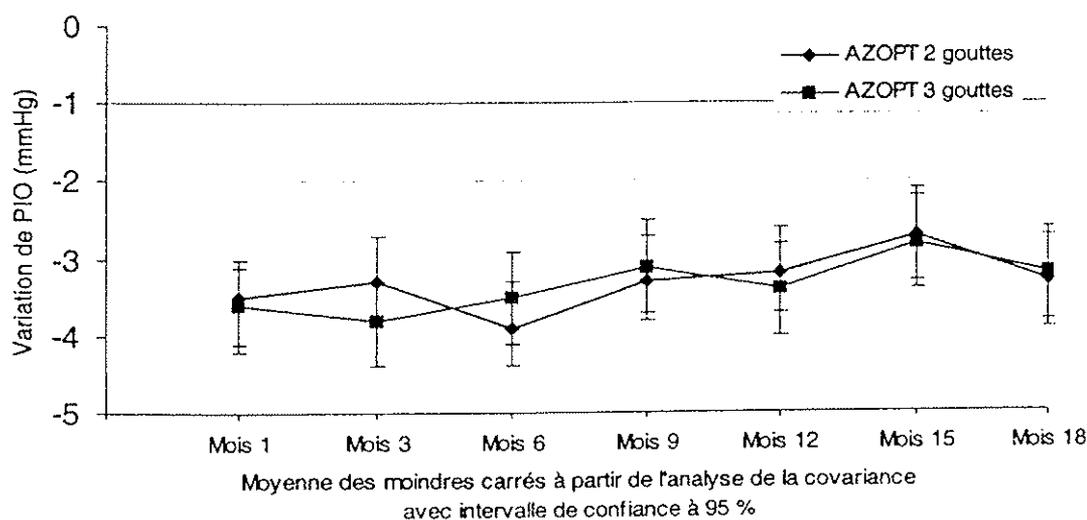
Groupe	Mois 1	Mois 2	Mois 6	Mois 9	Mois 12	Mois 15	Mois 18
AZOPT® : 2 gouttes/jour	- 3,5 ¹	- 3,3	- 3,9	- 3,3	- 3,2	- 2,7	- 3,3
AZOPT® : 3 gouttes/jour	- 3,6	- 3,8	- 3,5	- 3,1	- 3,4	- 2,8	- 3,2
Différence (mm Hg)	0,1	0,6	- 0,4	- 0,2	0,2	0,1	- 0,2
IC à 95 % ²	0,88	1,39	0,43	0,63	1,03	0,93	0,68

¹ Toutes les variations moyennes de la PIO sont ajustées selon la méthode des moindres carrés (mmHg) par rapport à la valeur initiale diurne.

² Intervalle de confiance à 95 % de la différence.

Intervalle de confiance à 95 % des variations moyennes de PIO par rapport à la valeur initiale

Fig 21



En monothérapie, il a été démontré :

- AZOPT® instillé 2 ou 3 fois par jour entraîne une réduction de PIO par rapport à la valeur initiale statistiquement significative et cliniquement pertinente.
- Cette réduction de PIO est d'intensité constante sur les 18 mois étudiés.
- Les réductions de PIO obtenues avec AZOPT® instillé 2 fois par jour et AZOPT® 3 fois par jour sont cliniquement et statistiquement équivalentes.

H-1-1-2-2 Etudes d'efficacité

Quatre études cliniques en double insu, randomisées, contrôlées et multicentriques ayant inclus 1650 patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension intra-oculaire ont été réalisées.

Trois d'entre elles ont étudié AZOPT® et les comparateurs en monothérapie (C95-46, C95-48 et C95-47) et une étude (C95-39) a comparé AZOPT® au TRUSOPT®, en association aux bêta-bloquants.

Les produits de comparaison, le nombre de patients par groupe, la posologie et les durées de traitement sont résumés pour chacune des études dans les tableaux suivants.

Le critère principal d'efficacité était la baisse de PIO par rapport à la valeur diurne (dans les études en monothérapie) et la baisse de PIO par rapport à la valeur du timolol 0,5 % (dans l'étude en association).

➤ En monothérapie

Protocole	Durée	Population	Traitement - Posologie - Nombre patients par groupe
(N = 463)	3 mois	Glaucome à angle ouvert ou hypertension oculaire	- AZOPT® - 1 goutte 2 fois/jour - N = 134 - AZOPT® - 1 goutte 3 fois/jour - N = 133 - TRUZOPT - 1 goutte 3 fois/jour - N = 131 - Placebo - 1 goutte 3 fois/jour - N = 65
(N = 572)	3 mois	Glaucome à angle ouvert ou hypertension oculaire	- AZOPT® - 1 goutte 2 fois/jour - N = 165 - AZOPT® - 1 goutte 3 fois/jour - N = 169 - TRUZOPT - 1 goutte 3 fois/jour - N = 165 - Timolol 0,5 % - 1 goutte 2 fois/jour - N = 73
(N = 378)	18 mois	Glaucome à angle ouvert ou hypertension oculaire	- AZOPT® - 1 goutte 2 fois/jour - N = 150 - AZOPT® - 1 goutte 3 fois/jour - N = 153 - Timolol 0,5 % - 1 goutte 2 fois/jour - N = 75

➤ **En association au Timolol 0,5 %**

Protocole	Durée	Population	Traitement - Posologie - Nombre patients par groupe
C95-39 (N = 238)	3 mois	Glaucome à angle ouvert ou hypertension oculaire	- AZOPT® - 1 goutte 2 fois/jour - N = 116 - TRUSOPT® - 1 goutte 2 fois/jour - N = 122

CONCLUSION SUR L'EFFICACITE

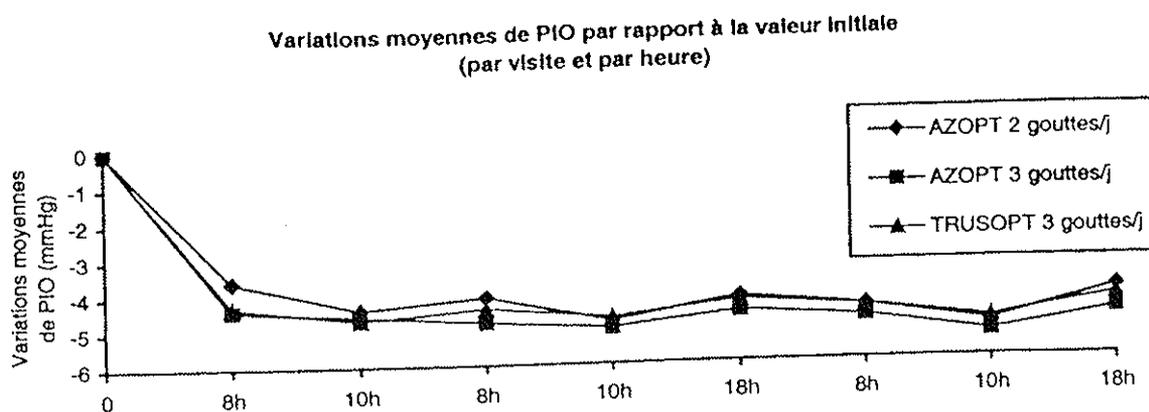
Les résultats d'efficacité sont exprimés en diminution moyenne de PIO par rapport à la valeur initiale.

➤ **En monothérapie**

Les résultats des 2 études multicentriques pivots ont démontré qu'AZOPT® administré 2 ou 3 fois par jour était cliniquement (différence de PIO \leq 1,0 mmHg) et statistiquement (limite de confiance \leq 1,5 mmHg) équivalent au TRUSOPT® administré 3 fois par jour.

- La diminution moyenne de PIO par rapport à la valeur initiale a varié de 3,4 à 4,8 mmHg (13,2 à 17,8 %) au creux d'efficacité et de 3,9 à 5,7 mmHg (15,8 à 21,8 %) au pic de l'efficacité pour les patients recevant 2 gouttes par jour d' AZOPT®.
- Pour les patients recevant 3 gouttes par jour d'AZOPT®, la diminution moyenne de PIO par rapport à la valeur de base a varié de 4.2 à 5.0mmHg (15,4 à 18,5 %) au creux d'efficacité et de 4,3 à 5,6 mmHg (16,8 à 21,4 %) au pic de l'efficacité.
- La diminution moyenne de PIO par rapport à la valeur initiale a varié de 4,3 à 4,8 mmHg (16,9 à 18,1 %) au creux d'efficacité et de 5,3 à 5,9 mmHg (20,5 à 23,0 %) au pic de l'efficacité pour les patients sous TRUSOPT® 3 fois par jour.

Fig 22



En monothérapie, AZOPT® 2 prises par jour est aussi efficace que TRUSOPT® 3 prises par jour.

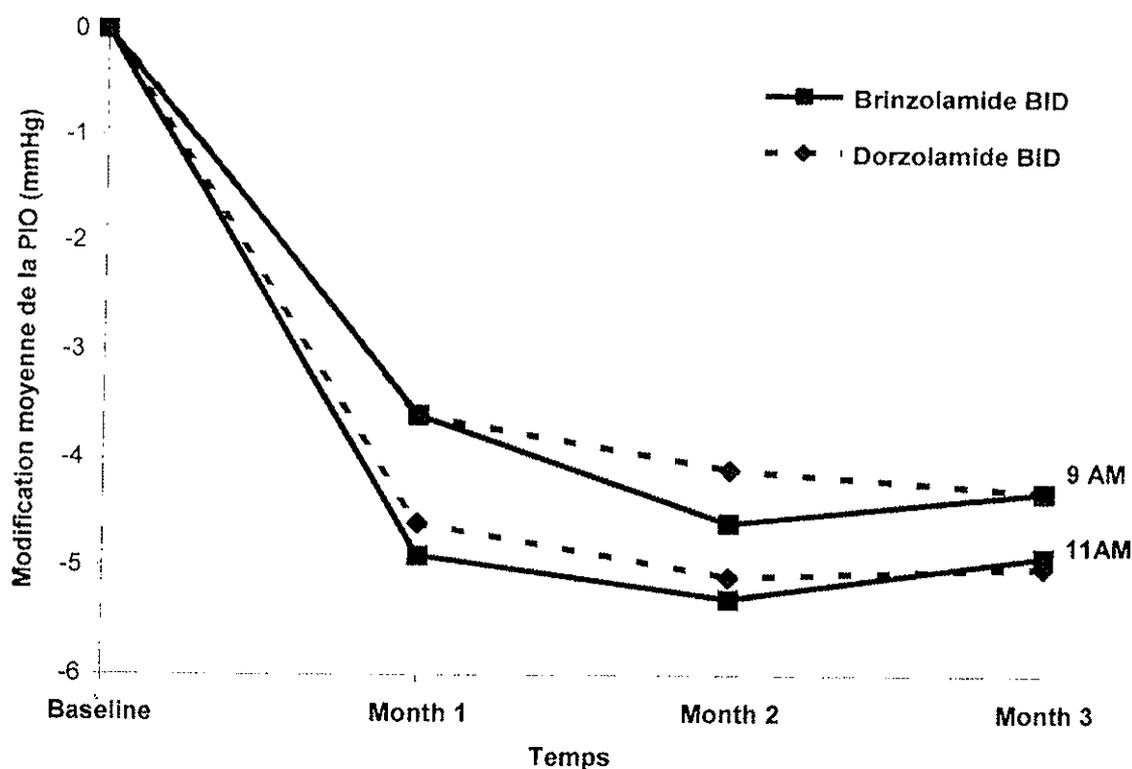
H-1-2 LES IAC EN ASSOCIATION

En association au timolol 0,5 % Le brinzolamide comme traitement adjuvant

L'efficacité de l'administration biquotidienne d'AZOPT®, utilisé comme traitement adjuvant en association à un bêtabloquant (timolol à 0,5 % x 2/jour), pour abaisser la PIO a été démontrée lors d'une étude multicentrique, randomisée, en double insu, contrôlée contre la solution ophtalmique de dorzolamide à 2 %. L'étude comportait une période de traitement de trois mois après la randomisation et comportait un total de 238 patients.

Les réductions moyennes de la PIO après traitement par AZOPT® x 2/jour ont été statistiquement significatives ($p < 0,001$) par comparaison aux valeurs de référence lors de toutes les visites de traitement, comme le montre la figure. Les réductions moyennes de la PIO par rapport à la valeur de référence ont varié entre 3,6 mmHg (14,2 %) et 5,3 mmHg (21,9 %) avec l'AZOPT® x 2/jour, contre 3,6 mmHg (14,1 %) à 5,1 mmHg (21,2 %) avec le dorzolamide à 2 % x 2/jour. L'administration biquotidienne d'AZOPT® a entraîné une réduction de la PIO par rapport à la valeur de référence qui a été cliniquement et statistiquement équivalente (intervalles de confiance à 95 % : $\pm 1,5$ mmHg) à celle observée avec le dorzolamide à 2 % lors de tous les moments diurnes étudiés.

Fig 23 - Etude du traitement adjuvant biquotidien



La diminution additionnelle de PIO obtenue avec AZOPT® comparativement au TRUSOPT®, utilisés en association au timolol, a été évaluée au cours d'une étude clinique multicentrique pivot .

La diminution moyenne de PIO avec AZOPT® par rapport à la valeur de base du timolol 0,5 % a varié de 3,6 à 4,6 mmHg (14,2 à 17,9 %) au creux d'efficacité et de 4,9 à 5,3 mmHg (19,9 à 21,9 %) au pic de l'efficacité.

Avec TRUSOPT®, la diminution moyenne de PIO par rapport à la valeur de base du timolol 0,5 %, a varié de 3,6 à 4,3 mmHg (14,1 à 16,6 %) au creux d'efficacité et de 4,6 à 5,1 mmHg (19,1 à 21,2 %) au pic de l'efficacité.

H-2 ETUDE COMPAREE SUR LA TOLERANCE

H-2-1 ETUDES DE TOLERANCE A L'INSTILLATION

H-2-1-1 Protocole

La comparaison de la tolérance à l'instillation entre AZOPT® et TRUSOPT® a été évaluée au cours de 2 études cliniques (C96-29 et C96-40) multicentriques en double insu, randomisées, contrôlées et ayant inclus 213 patients présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension intra-oculaire.

Le critère principal d'évaluation était l'analyse de la gêne oculaire.

Protocole	Durée	Population	Traitement - Posologie - Nombre patients par groupe
(N = 109)	1 semaine	Glaucome à angle ouvert ou hypertension oculaire	- AZOPT® - 1 goutte 3 fois/jour - N = 55 - TRUSOPT® - 1 goutte 3 fois/jour - N = 54
(N = 104)	1 semaine	Glaucome à angle ouvert ou hypertension oculaire	- AZOPT® - 1 goutte 3 fois/jour - N = 52 - TRUSOPT - 1 goutte 3 fois/jour - N = 52

L'analyse globale de la tolérance a conduit à démontrer qu'AZOPT® présente une meilleure tolérance que TRUSOPT® en terme de tolérance à l'instillation, les autres effets secondaires ayant été jugés équivalents.

Cet avantage est fondamental dans le cas d'un traitement antiglaucomeux où la tolérance à l'instillation conditionne en grande partie le suivi du traitement et donc de la réelle efficacité du traitement.

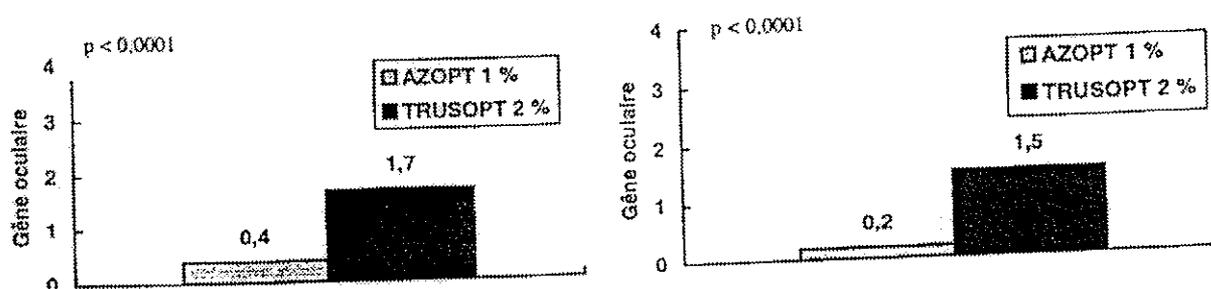
H-2-1-2 Résultats des études de tolérance à l'instillation

Les résultats des 2 études cliniques multicentriques contrôlées (C96-29 et C96-40) ont démontré qu'AZOPT® était cliniquement et statistiquement mieux toléré que TRUSOPT® en terme de tolérance à l'instillation.

Cette supériorité a été établie à partir de l'analyse des 3 paramètres suivants :

- comparaison des scores moyens de gêne oculaire,
- comparaison du pourcentage de patients ne présentant pas de gêne oculaire,
- comparaison de la fréquence de distribution de la gêne oculaire dans les 2 groupes.

Comparaison des scores moyens de gêne oculaire



Score moyen basé sur l'échelle de gêne oculaire : 0 (aucune), 1 (faible), 2 (modérée) 3 (sévère) et 4 (très sévère).

AZOPT® a conduit à un score de gêne oculaire (0,2 et 0,4 unités) statistiquement plus faible ($p < 0,0001$) que TRUSOPT® (1,5 et 1,7 unités) après 1 semaine de traitement AZOPT® a entraîné 4 à 7 fois moins de gêne oculaire que TRUSOT.

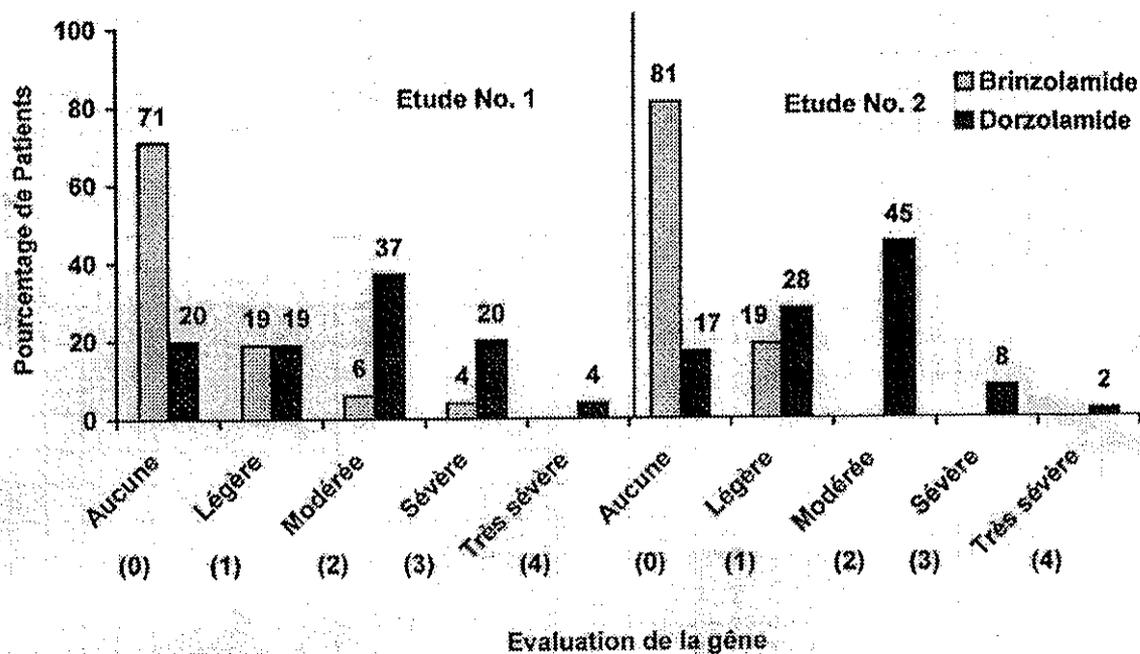


Fig 24

Pourcentage de patients présentant une gêne oculaire d'après une évaluation effectuée à la fin d'une semaine d'administration.

Valeur de p de 0,001 basée sur une comparaison de la distribution des scores de gêne oculaire entre les groupes à la fin d'une semaine d'administration.

Comparaison du pourcentage de patients ne présentant pas de gêne oculaire

Etude C 96-29	AZOPT® (N = 52)	TRUSOPT® (N = 51)	Valeur p
Score moyen ¹	0,4	1,7	< 0,0001 ⁽²⁾
Aucune gêne oculaire	71,2 %	19,6 %	< 0,001 ⁽³⁾

Etude C 96-40	AZOPT® (N = 52)	TRUSOPT® (N = 51)	Valeur p
Score moyen ¹	0,2	1,5	< 0,0001 ²
Aucune gêne oculaire	81,3 %	17 %	< 0,0001 ³

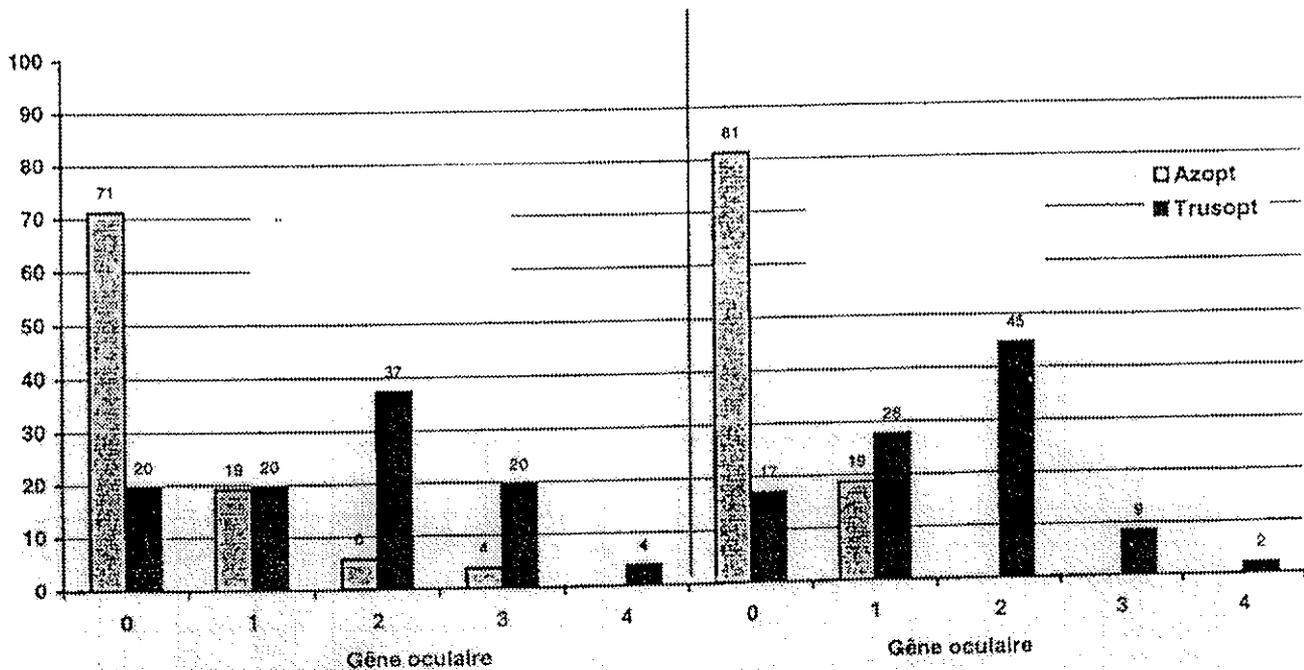
¹ Score moyen basé sur l'échelle de gêne oculaire : 0 (aucune), 1 (faible), 2 (modérée), 3 (sévère) et 4 (très sévère).

² Basée sur la comparaison des scores moyens à la fin de la première semaine.

³ Basée sur la comparaison des pourcentages de patients ne ressentant pas de gêne oculaire à la fin de la première semaine.

Le pourcentage de patients ne ressentant aucune gêne oculaire a été significativement plus élevé avec AZOPT® (71,2 et 81,3 %) qu'avec TRUSOPT® (19,6 et 17 %). 4 fois plus de patients n'ont présenté aucune gêne oculaire avec AZOPT®.

Fig 25 - Comparaison de la fréquence de distribution des scores de gêne oculaire



Echelle de gêne oculaire : 0 (aucune), 1 (faible), 2 (modérée), 3 (sévère) et 4 (très sévère).

La comparaison de la fréquence de distribution de la gêne oculaire a également démontré une différence significative ($p < 0,001$) entre les 2 traitements en faveur d'AZOPT®.

Effets indésirables relatifs à l'intolérance à l'instillation survenus au cours des essais cliniques

Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques d'efficacité et de tolérance confirment la supériorité d'AZOPT® en matière de tolérance à l'instillation.

L'incidence de gêne oculaire rapportée au cours des études cliniques (C95-46, 95-48 et 95-39) a été significativement plus élevée avec TRUSOPT® qu'avec AZOPT® ($p < 0,001$).

Les études cliniques ont démontré une incontestable supériorité d'AZOPT® en matière de tolérance à l'instillation comparativement au TRUSOPT®, que ce soit en terme d'intensité de gêne oculaire ou de fréquence d'apparition des symptômes.

Ces résultats ont été obtenus avec une posologie de 3 gouttes par jour pour chacun des produits étudiés. Il est probable que la comparaison aux posologies des AMM (2 gouttes par AZOPT® et 3 pour TRUSOPT®) aurait été encore plus avantageuse.

➤ CONCLUSION DES ESSAIS CLINIQUES COMPARATIFS

Le plan de développement d'AZOPT®, nouvelle molécule active dans le traitement du glaucome, a suivi les recommandations internationales. Les études cliniques comparatives ont été principalement axées sur la comparaison avec le TRUSOPT®, référence actuelle des traitements antiglaucomeux de deuxième intention.

Quatre études sur l'efficacité clinique, en insu, randomisées, contrôlées et multicentriques ayant inclus 1650 patients ont été réalisées :

En monothérapie

- deux études sur 3 mois d'AZOPT® administré 2 fois par jour versus AZOPT® administré 3 fois par jour et versus TRUSOPT® administré 3 fois par jour,
- une étude sur 18 mois d'AZOPT® administré 2 fois par jour versus AZOPT® administré 3 fois par jour.

En association au timolol 0,5 %

- une étude sur 3 mois d'AZOPT® administré 2 fois par jour versus TRUSOPT® administré 2 fois par jour

Le critère principal d'efficacité était la baisse de PIO par rapport à la valeur diurne (dans les études en monothérapie) et la baisse de PIO par rapport à la valeur du timolol 0,5 % (dans l'étude en association).

En monothérapie l'efficacité d'AZOPT® est équivalente au TRUSOPT® mais à posologie réduite à une instillation biquotidienne. En bithérapie, l'efficacité des 2 produits est équivalente.

Au cours de deux études cliniques spécifiques d'analyse de la tolérance à l'instillation, en insu, randomisées, contrôlées et multicentriques, ayant inclus 213 patients, il a été démontré qu'AZOPT® est au moins 4 fois mieux toléré que TRUSOPT® au niveau de la gêne oculaire. Ces données ont été confirmées par les effets indésirables relatifs à la gêne oculaire survenus au cours de l'ensemble des essais cliniques.

En terme de tolérance, AZOPT® présente une incontestable supériorité sur TRUSOPT® en matière de tolérance à l'instillation, facteur essentiel du suivi du traitement antiglaucomateux et donc de sa réelle efficacité.

Cette conclusion ne repose pas sur l'analyse d'une tendance isolée d'une étude mais de la convergence systématique de toutes les données comparatives AZOPT® / TRUSOPT® dans les essais cliniques. Technique).

➤ **ESSAIS ET DONNEES COMPARATIVES VERSES PAR LE LABORATOIRE (RESUME DU DOSSIER TECHNIQUE)**

Description des essais cliniques

Les essais réalisés avec AZOPT® ont été principalement axés sur la comparaison avec le TRUSOPT®, qui est la référence actuelle des traitements de 2ème intention dans le glaucome et qui vient en premier par le nombre de journées de traitement.

Quatre études sur l'efficacité clinique, en insu, randomisées, contrôlées et multicentriques ayant inclus 1650 patients ont été réalisées :

En monothérapie

- deux études sur 3 mois d'AZOPT® administré 2 fois par jour versus AZOPT® administré 3 fois par jour et versus TRUSOPT® administré 3 fois par jour,
- une étude sur 18 mois d'AZOPT® administré 2 fois par jour versus AZOPT® administré 3 fois par jour.

En association au timolol 0,5 %

- une étude sur 3 mois d'AZOPT® administré 2 fois par jour versus TRUSOPT® administré 2 fois par jour.

Le critère principal d'efficacité était la baisse de PIO par rapport à la valeur diurne (dans les études en monothérapie) et la baisse de PIO par rapport à la valeur du timolol 0,5 % (dans l'étude en association).

Deux études de tolérance à l'instillation, en double insu, randomisées, contrôlées et multicentriques ayant inclus 213 patients ont été réalisées.

Le critère principal d'efficacité était l'analyse de la gêne oculaire (brûlure, picotement).

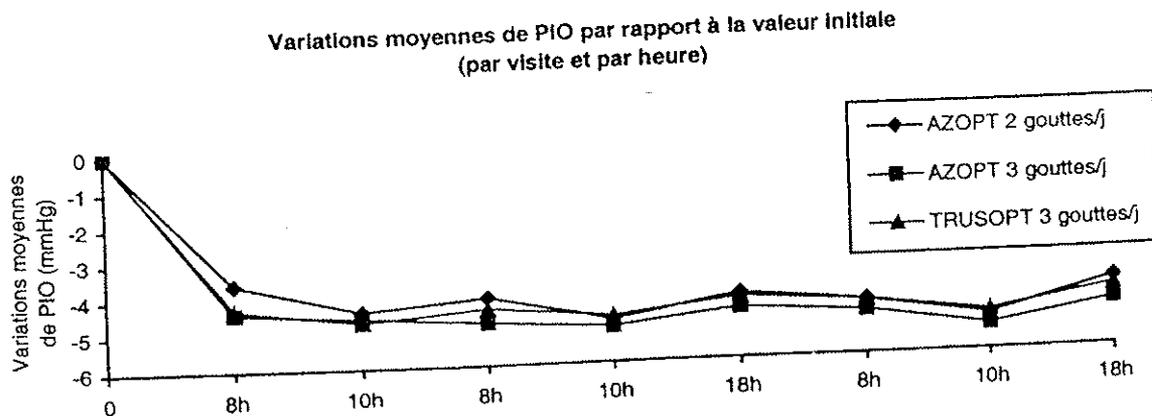
➤ RESULTATS EN TERME D'EFFICACITE

En monothérapie

Les résultats des 2 études multicentriques pivots (C95-46 et C95-48) ont démontré qu'AZOPT® administré 2 ou 3 fois par jour était cliniquement (différence de PIO $\leq 1,0$ mmHg) et statistiquement (limite de confiance $\leq 1,5$ mmHg) équivalent au TRUSOPT® administré 3 fois par jour.

- La diminution moyenne de PIO par rapport à la valeur initiale a varié de 3,4 à 4,8 mmHg (13,2 à 17,8 %) au creux d'efficacité et de 3,9 à 5,7 mmHg (15,8 à 21,8 %) au pic de l'efficacité pour les patients recevant 2 gouttes par jour d'AZOPT®.
- Pour les patients recevant 3 gouttes par jour d'AZOPT®, la diminution moyenne de PIO par rapport à la valeur de base a varié de 4,2 à 5,0 mmHg (15,4 à 18,5 %) au creux d'efficacité et de 4,3 à 5,6 mmHg (16,8 à 21,4 %) au pic de l'efficacité.
- La diminution moyenne de PIO par rapport à la valeur initiale a varié de 4,3 à 4,8 mmHg (16,9 à 18,1 %) au creux d'efficacité et de 5,3 à 5,9 mmHg (20,5 à 23,0 %) au pic de l'efficacité pour les patients sous TRUSOPT® 3 fois par jour.

Fig 26



En monothérapie, AZOPT® est aussi efficace que TRUSOPT® mais à posologie réduite à 2 instillations quotidiennes.

En association au timolol 0,5 %

Les diminutions de PIO par rapport à la base (timolol) étaient statistiquement significatives ($p < 0,001$) avec AZOPT® et TRUSOPT® à toutes les visites et quelle que soit l'heure de la mesure.

Les diminutions de PIO avec AZOPT® étaient cliniquement équivalentes (intervalle de confiance $< 0,90$ à tous les points) à celles du TRUSOPT®.

La diminution moyenne de PIO avec AZOPT® par rapport à la valeur de base du timolol 0,5 % a varié de 3,6 à 4,6 mmHg (14,2 à 17,9 %) au creux d'efficacité et de 4,9 à 5,3 mmHg (19,9 à 21,9 %) au pic de l'efficacité.

Avec TRUSOPT®, la diminution moyenne de PIO par rapport à la valeur de base du timolol 0,5%, a varié de 3,6 à 4,3 mmHg (14,1 à 16,6 %) au creux d'efficacité et de 4,6 à 5,1 mmHg (19,1 à 21,2 %) au pic de l'efficacité.

En association, AZOPT® est au moins aussi efficace que TRUSOPT®.

➤ RESULTATS EN TERME DE TOLERANCE

L'analyse globale de la tolérance a conduit à démontrer qu'AZOPT® présente une meilleure tolérance que TRUSOPT® en terme de tolérance à l'instillation, les autres effets secondaires ayant été jugés équivalents.

Cet avantage est fondamental pour un traitement antiglaucomateux où la tolérance à l'instillation conditionne en grande partie le suivi du traitement et donc de la réelle efficacité du traitement.

Les résultats des 2 études cliniques multicentriques contrôlées (C96-29 et C96-40) ont démontré qu'AZOPT® était cliniquement et statistiquement mieux toléré que le TRUSOPT® au niveau de la gêne oculaire.

- AZOPT® a conduit à un score de gêne oculaire (0,2 et 0,4 unités) statistiquement plus faible ($p < 0,0001$) que TRUSOPT® (1,5 et 1,7 unités) après 1 semaine de traitement. AZOPT® a entraîné 4 à 7 fois moins de gêne oculaire que TRUSOPT®.
- Le pourcentage de patients ne ressentant aucune gêne oculaire a été significativement plus élevé avec AZOPT® (71,2 et 81,3 %) qu'avec TRUSOPT® (19,6 et 17 %). 4 fois plus de patients n'ont présenté aucune gêne oculaire avec AZOPT®.

Un avantage en terme de tolérance dans ce secteur thérapeutique est valorisé par une amélioration importante du service médical rendu, de niveau II en terme de tolérance,

tolérance qualifiée par la Commission de la Transparence de "facteur essentiel du suivi du traitement et de sa réelle efficacité" (TRUSOPT®/ XALATAN).

AZOPT® associe meilleure tolérance et posologie adaptée.

Compte tenu de la gravité de l'affection et des différents éléments développés ci dessus, l'amélioration du service médical rendu d'AZOPT® est importante, de niveau II par rapport au TRUSOPT®.

La comparaison de la fréquence de distribution de la gêne oculaire a également démontré une différence significative ($p < 0,001$) entre les 2 traitements en faveur d'AZOPT®.

AZOPT® est 4 fois mieux toléré que TRUSOPT® sur le critère principal qu'est la gêne à l'instillation.

Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques d'efficacité et de tolérance confirment la supériorité d'AZOPT® en matière de tolérance à l'instillation.

L'incidence de gêne oculaire rapportée au cours des études cliniques a été significativement plus élevée avec TRUSOPT® qu'avec AZOPT® ($p < 0,001$).

H-3 NIVEAU D'AMELIORATION DU SERVICE MEDICAL RENDU

Le glaucome chronique à angle ouvert est une pathologie grave, d'évolution lente conduisant à la cécité. Sans symptôme apparent, l'évolution de cette pathologie est redoutable si elle n'est correctement traitée.

La réussite du traitement est directement liée à l'observance du traitement. La bonne tolérance du collyre conditionne l'efficacité du traitement. Dans cette pathologie, plus qu'une autre, le non-respect du traitement est fort préjudiciable au devenir du patient.

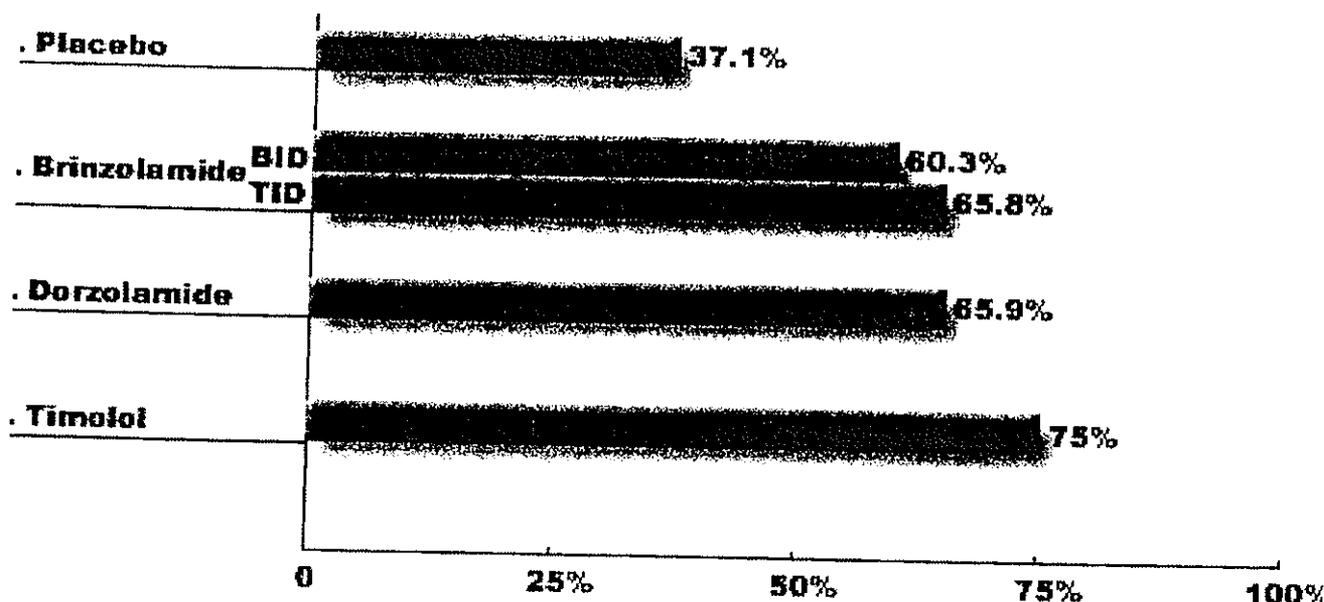
Lors de l'évaluation d'autres anti-glaucomeux, la Commission de la Transparence a reconnu les bénéfices, tant en matière de réduction de la posologie que de l'amélioration de la tolérance.

Un bénéfice en terme de réduction du nombre d'instillations a été quantifié par une ASMR de niveau III, notamment pour le TIMOPTOL LP et le TIMPILO. "Compte tenu de la sévérité de la pathologie et du terrain, la réduction du nombre d'instillations constitue dans cette pathologie chronique un progrès réel qui se traduit en terme d'observance et de tolérance."

H-4 ANALYSE DES REPONDEURS

L'efficacité d'AZOPT® pour abaisser la PIO a également été évaluée au moyen d'une analyse des patients ayant présenté une réponse significative au traitement.

Fig 27 - Analyse des répondeurs pour les études 1 et 2 regroupées de la monothérapie



Les résultats de cette analyse sont présentés dans la figure et confortent aussi la pertinence clinique de l'administration bi- et tri-quotidienne d'AZOPT®. L'analyse des deux populations d'étude a montré que 60,3 % des patients ont répondu à l'administration biquotidienne du brinzolamide et 65,8 % à l'administration triquotidienne du brinzolamide. La réponse a été définie par une réduction de la PIO égale ou supérieure à 5 mmHg ou par l'obtention d'une pression cible de 21 mmHg ou moins. Les taux de réponse pour le placebo, le dorzolamide et le timolol ont été respectivement de 37,1 %, 65,9 % et 75,0 %. Le pourcentage moyen de patients répondant au traitement, regroupé pour les deux études, a été de 60,3 % (AZOPT® x 2/jour), 65,8 % (AZOPT® x 3/jour), 65,9 % (dorzolamide à 2 %) et 75,0 % (timolol à 0,5 %).

H-5 ETUDE DES EFFETS INDESIRABLES

H-5-1 EFFETS OCULAIRES

Les effets indésirables oculaires rapportés au cours des essais cliniques sont résumés ci-après en fonction de leur incidence.

- Fréquents (moins de 10 %) : trouble de la vision (survenant de façon transitoire de quelques secondes à quelques minutes après l'instillation) (4,8 %), gêne oculaire (brûlure ou picotement transitoires lors de l'instillation) (2,3 %), sensation de corps étranger (1,6 %), hyperémie oculaire (1,1 %).
- Occasionnels (moins de 1 %) : yeux secs, douleur oculaire, sécrétion oculaire, prurit oculaire, kératite, blépharite, conjonctivite, croûtes sur le bord des paupières, sensation d'œil collé, larmoiement, fatigue oculaire, kératopathie, follicules conjonctivaux, vision anormale et érosion H-

H-5-2 EFFETS SYSTEMIQUES

L'effet indésirable systémique le plus fréquemment rapporté au cours des essais cliniques avec AZOPT® a été le changement du goût (goût amer ou inhabituel dans la bouche après instillation) (5,3 %). Il est probablement dû au passage du collyre dans le nasopharynx par le canal nasolacrimal. L'occlusion nasolacrymale ou la fermeture douce des paupières après l'instillation peut aider à réduire l'incidence de cet effet.

Les effets indésirables systémiques rapportés au cours des essais cliniques sont résumés ci après en fonction de leur incidence.

Fréquents (moins de 10 %) : changement du goût (goût amer ou inhabituel) (5,3 %), maux de tête (1,1 %).

Occasionnels (moins de 1 %) : bouche sèche, nausée, dyspepsie, dermatite, paresthésie caractérisée par un engourdissement et un picotement des extrémités, dépression, sensations vertigineuses, douleur thoracique, alopecie, épistaxis, hémoptysie, rhinite, dyspnée, pharyngite et bronchite.

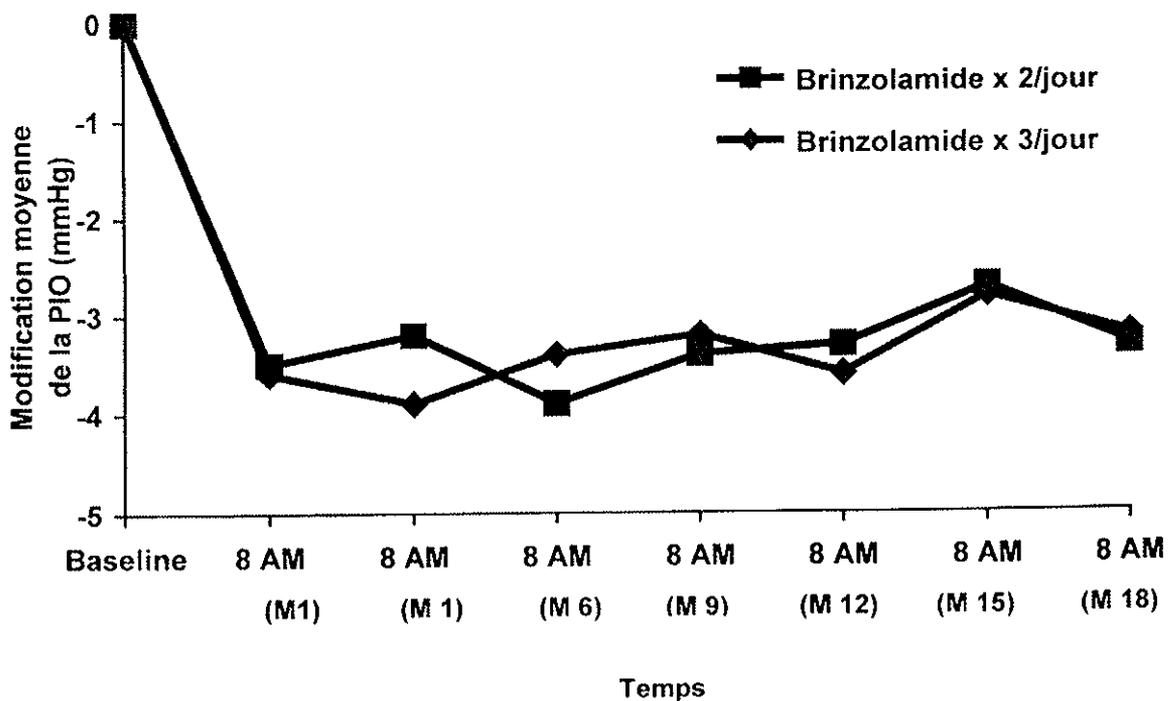
L'efficacité d'AZOPT® a été démontrée dans ses indications avec une bonne tolérance.

H-6 LE BRINZOLAMIDE AZOPT® EN TRAITEMENT A LONG TERME

L'efficacité à long terme d'AZOPT® (x 2/jour et x 3/jour) en monothérapie pour abaisser la PIO a été évaluée lors d'une étude multicentrique, randomisée, en double insu. 303 patients ont reçu soit l'AZOPT® x 2/jour et x 3/jour, soit du timolol à 0,5 % x 2/jour sur une période de traitement de 18 mois.

La réduction moyenne de la PIO de 3,5 mmHg, qui a été observée dans les deux groupes de traitement, a été significativement supérieure ($p < 0,001$) par comparaison à la valeur de référence lors de tous les moments étudiés, comme le montre la figure. Les réductions de la PIO observées au mois 1 ont persisté et n'ont pas été significativement différentes ($p \geq 0,1052$) de celles mesurées aux mois 3, 6, 9, 12, 15 et 18. En fait, les deux groupes ont présenté des intervalles équivalents de nadirs de réduction de la PIO (3,2-3,0 mmHg) à 8 AM avant la dose matinale. Comme prévisible, la réduction de la PIO a été plus importante avec le timolol (5,0-5,6 mmHg).

Fig 28 - Etude de la monothérapie à long terme



Toutes les modifications de la PIO sont les moyennes des moindres carrés des valeurs diurnes de référence correspondantes.

Les valeurs moyennes de référence de PIO (mmHg) sont de 25,1 (AZOPT® x 2/jour) et 26,1 (AZOPT® x 3/jour).

$P < 0,001$ par comparaison aux valeurs de référence lors de tous les moments étudiés.

CONCLUSION - Chapitre I

Dans cette partie nous avons constaté que les deux produits sont très proches, ils appartiennent à la même classe thérapeutique. Néanmoins des différences existent .

En résumé, les principaux résultats de ces études ont démontré qu'AZOPT® est :

- Efficace en monothérapie en administration bi- et tri-quotidienne,
- Equivalent à la solution ophtalmique de dorzolamide à 2 % quant à la réduction de la PIO,
- Efficace en traitement adjuvant en association à un bêtabloquant,
- Efficace en traitement à long terme,
- Sûr et bien toléré,
- Plus confortable (brûlure/picotement oculaire) que la solution ophtalmique de dorzolamide à 2 %.
- une différence au niveau du pH : Trusopt® est plus acide ce qui est un handicap pour sa tolérance.
- une différence au niveau de la formulation AZOPT® est une suspension.

Toutes ces différences aboutissent à des avantages pour la spécialité AZOPT®. Dans la deuxième partie nous allons étudier comment ces points sont utilisés pour positionner la spécialité AZOPT® lors de son lancement.

Chapitre II - Partie A

Le lancement d'un nouvel antiglaucomateux AZOPT® au sein d'ALCON France (26-28-29-30-31-32)

A-1 ETUDE DE LA CONCURRENCE

L'ophtalmologie représente en France 2 à 3 % du chiffre d'affaire de l'industrie pharmaceutique. Cela représente donc un marché de niche.

A-1-1 LES PRINCIPAUX LABORATOIRES PHARMA- CEUTIQUES PRESENTS SUR LE MARCHE DU GLAUCOME

Le marché du glaucome est très concurrentiel, il existe beaucoup de laboratoires pharmaceutiques sur ce segment. En effet, le glaucome, avec la chirurgie est une des parties nobles de l'ophtalmologie. Les laboratoires pharmaceutiques qui souhaitent développer une politique à long terme en ophtalmologie se doivent d'être présents sur ce segment.

De plus, ce segment du glaucome est rentable car les produits obtiennent un prix très acceptable de l'agence du médicament en terme de rentabilité. Le glaucome est une pathologie chronique, et stable, donc on peut effectuer des plans de rentabilité très fiables. Le laboratoire pharmaceutique peut estimer sa rentabilité assez fidèlement dans le temps.

Les nombreux laboratoires présents sur le marché du glaucome sont :

- Laboratoires MSD Chibret	40 % Part de Marché PDM
- Laboratoires Pharmacia Upjohn	27 % P D M
- Laboratoires Allergan	11,2 % P D M
- Laboratoires Chauvin	8 % P D M
- Laboratoires ALCON	5,5 % P D M
- Laboratoires Théa	4 % P D M
- Laboratoires Théraplix	1,8 % P D M
- Laboratoires Bausch & Lomb	0,8 % P D M
- Laboratoires Ciba - Vision	0,7 % P D M
- Laboratoires Europhta	0,6 % P D M
- Laboratoires Ioltech	0,3 % P D M

Rq: Les laboratoires Monod commercialisent les génériques d'ALCON.

A-1-2 LES PRINCIPAUX PRODUITS DU MARCHE DU GLAUCOME

(Source DOREMA - Juin 2000 - GERS Juin 2000)

Sur le marché du glaucome, les produits présents sont les suivants :

- TRUSOPT®, dorzolamide : Laboratoires Merck,
classe inhibiteurs de l'anhydrase carbonique 18 % P D M
- XALATAN, latanoprost : Laboratoire Pharmacia &
Mpfjohn, classe thérapeutique : prostaglandines 44 % P D M
- ALPHAGAN, tartrate de Brimonidine : Laboratoire
Allergan, classe thérapeutique : action sur les
récepteurs α_2 de la rétine 10 % P D M
- β -BLOQUANTS : beaucoup de laboratoires sont
présents dans cette classe thérapeutique

Timoptol	38 % P D M	M S D Chibret
Betoptic	4 %	ALCON

Le marché du glaucome représente un potentiel de 400 000 à 800 000 patients.

Cette pathologie est chronique, touchant en majorité les personnes âgées. (DOREMA - Juin 2000)

On ne note pas de différence entre les hommes et les femmes.

Répartition par classe d'âge (Dorema juin 2000)

Tranche d'âges	Pourcentage des patients
15 - 19 ans	0,5 %
20 - 39 ans	1,5 %
40 - 54 ans	16 %
55 - 64 ans	18 %
65 - 74 ans	34 %
75 et +	30 %

Le traitement de première intention du glaucome est majoritairement l'utilisation des β -bloquants.

Les β -bloquants sont une classe thérapeutique ancienne mais très efficace sur la baisse de la pression intra-oculaire.

En première intention, les β -bloquants représentent 80 % des prescriptions. Ils sont prescrits seuls.

Toutefois, lorsque la pathologie s'aggrave ou lors de phénomènes d'échappement du contrôle de la Pression Intra-Oculaire (PIO), ils sont aussi souvent associés avec les médicaments suivants :

- Alphagan®
- Trusopt®
- Xalatan®

Le reste de la prescription en monothérapie, 20 %, se partage entre ces trois médicaments.

A noter que le focus group révèle que Xalatan est prescrit en première intention, malgré qu'il ne possède pas l'AMM pour ce cas.

En terme d'unités et de chiffre d'affaires sur les 12 derniers mois, nous observons :

	Unités	PM (millions)
Trusopt®	1 850 000	118
Xalatan	2 050 000	196
Alphagan	965 000	60

Ce tableau est fondamental pour le lancement d'AZOPT®.

A-2 LES LANCEMENTS REUSSIS D'AZOPT® DANS D'AUTRES PAYS

A-2-1 LA CAMPAGNE INTERNATIONALE D'AZOPT®

AZOPT® est sorti en 1999 au USA, fief d'ALCON.

Le brinzolamide est une molécule issue de la recherche ALCON, mise au point depuis une dizaine d'année.

Rapidement le produit est devenu un produit majeur du portefeuille ALCON au U S A.

Le produit d'ALCON est très naturellement en concurrence avec Trusopt® (Dorzolamide) produit appartenant à la même classe thérapeutique des Inhibiteurs de l'Anhydrose Carbonique (IAC).

Trusopt® est un produit du portefeuille de MERCK, un très grand laboratoire pharmaceutique au plan mondial.

Les campagnes US sont basés sur la meilleure tolérance d'AZOPT® par rapport à Trusopt®.

La tolérance d'AZOPT® est déclinée sous toutes les facettes. Le côté confortable, pratique du nouveau produit AZOPT® est mis en avant.

On parle de compliance qui représente **l'assentiment** du patient à son traitement généralement de longue durée qui lui a été prescrit avec une observance rigoureuse des recommandations quand à la poursuite de ce traitement.

Les documents-presse comparent le concurrent à de la sauce piquante, à des guêpes pour mettre en avant le côté piquant, irritant, de Trusopt® dû à un pH très acide. Ainsi, le patient arrête rapidement son traitement et il perd peu à peu la vision.

A-2-2 LA CAMPAGNE EUROPEENNE D'AZOPT®

La publicité américaine est comparative, ce qui n'est pas le cas en France. La réglementation est très différente donc une forte adaptation est nécessaire.

AZOPT® est lancé en Europe: Allemagne, Angleterre, Espagne. Le concept dans ces pays est le même. On montre une photo d'un produit brut une pépite d'or, du charbon et à côté le produit élaboré un lingot d'or, un diamant.

ALCON reste sur un concept basique de photos avant/après.

En France, le lancement est repoussé car il bute sur les négociations du prix d'AZOPT®.

Le marketing France réussit à imposer la spécificité française donc un visuel particulier est choisi.

Ce sont deux mains : une main d'homme et une main de femme qui se rapprochent et s'attrapent.

Le claim choisi est confort, compliance, contrôle. Plus tard, lorsque le positionnement sera défini, le marketing choisi : " AZOPT®, l'associé qui fait la différence."

L'idée des mains est jugée pertinente car elle permet de se démarquer de la concurrence qui utilise beaucoup l'image des yeux.

L'AZOPT® est un antiglaucomateux déjà lancé aux USA, en Allemagne et en Espagne.

La partie recherche et développement a été grandement menée aux USA.

Nous consacrerons la plus large partie de notre exposé au lancement commercial.

La France lance AZOPT® avec retard par rapport à certains pays européens, car les négociations de prix entre ALCON France et l'agence du médicament sont interminables. Pourtant, la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est un dépôt européen pour AZOPT® ; mais les négociations du prix se mènent entre la filiale ALCON et chaque autorité nationale. Ceci est dû aux fortes disparités de prix des médicaments, et des systèmes de santé de chacun des pays de l'Union Européenne.

A-3- ETUDE THEORIQUE DU LANCEMENT D'UN NOUVEAU PRODUIT ? (28-30-31)

A-3-1 POURQUOI LANCER UN NOUVEAU PRODUIT ?

La politique de l'innovation d'une entreprise permet en premier lieu, **de restaurer les marges**, dans la mesure où un produit réellement innovant ne souffrira pas pendant un certain temps d'une concurrence directe.

Sur ce marché des antiglaucomateux, on remarque que la firme pionnière garde une part de marché importante.

On distingue trois types de facteurs pour l'innovation:

- technologique : la firme peut disposer d'une avance technologique, et d'un avantage de coût et de qualité,

- stratégique : la firme établit une base d'acheteurs fidélisés, difficiles à conquérir par les concurrents,
- perceptuel : elle bénéficie d'un avantage auprès des consommateurs en terme de notoriété et d'image.

On peut cependant comprendre une certaine réticence à innover, dans la mesure où l'innovation en marketing est très chère et très risquée.

En effet, les coûts de recherche et développement, et les coûts de conception, et les coûts de lancement d'un nouveau produit sont très élevés.

Notons que le taux d'échec des nouveaux produits est très élevé. Les firmes peuvent donc être tentées de laisser le rôle d'innovateur à leurs concurrents et avoir une politique d'imitation.

Ces laboratoires pharmaceutiques bénéficieront alors des coûts déjà engagés en recherche, en communication, pour "convaincre" le marché, et auront une meilleure appréciation quantitative et qualitative du marché.

A-3-2 DEVELOPPEMENT ET LANCEMENT D'UN NOUVEAU PRODUIT

La mise en œuvre opérationnelle d'un nouveau produit doit être réaliste, il faut conduire le processus de développement du produit nouveau avec le double souci de l'efficacité et de la maîtrise du risque.

Beaucoup de produits nouveaux ont échoué parce que le développement a été mal conduit : faisabilité mal contrôlée, déviation par rapport aux objectifs, mauvaise maîtrise des coûts.

Le lancement commercial lui-même peut, s'il n'est pas préparé, hypothéquer le décollage du produit.

La gamme glaucome des laboratoires ALCON est composée de :

- Iopidine : 0,5 % et 1 %,
- Betoptic, qui est un β -bloquant qui ne réalise que 7 % de PDM du segment β -bloquant, ce qui est modeste,
- AZOPT®, inhibiteur de l'enzyme de conversion est prévu comme une extension de gamme, au sein d'un segment où le laboratoire ALCON est totalement absent.

Il est à noter que, d'ici peu, des nouveaux produits ALCON sortiront sur ce segment.

Ce segment glaucome est capital car il représente le marché le plus important en valeur.

ALCON est peu présent sur ce segment donc ALCON a beaucoup à gagner.

ALCON lance ce nouvel antiglaucomateux pour être présent sur ce segment des antiglaucomateux, à fort potentiel.

A-3-2-1 Définissons un produit nouveau

Un produit nouveau peut-être nouveau pour le marché : seuls ces produits peuvent être qualifiés d'innovants. Il peut s'agir d'innovation radicale, ou de rupture ou d'une innovation concernant l'apparence, le désigne du produit.

Un produit nouveau peut être nouveau pour l'entreprise, mais déjà présent sur le marché.

Il peut s'agir d'une véritable diversification (adjonction d'une gamme nouvelle), de l'extension d'une gamme existante, ou d'une simple amélioration d'un produit existant.

A-3-2-2 Les étapes du lancement d'un produit

Décrivons les étapes du lancement d'un produit:

➤ Le rôle complémentaire du marketing et de la production

Tout au long du développement d'un nouveau produit, le Département du Marketing et les Services de Production et de Recherche et Développement vont jouer un rôle complémentaire.

En fonction des attentes du marché, le marketing définit à chaque stade un cahier des charges pour la recherche et développement, puis pour les Services de Production.

➤ L'organisation de l'innovation dans l'entreprise

L'organisation de l'innovation joue un grand rôle dans le succès ou l'échec du lancement des nouveaux produits.

➤ Première étape : La recherche des idées

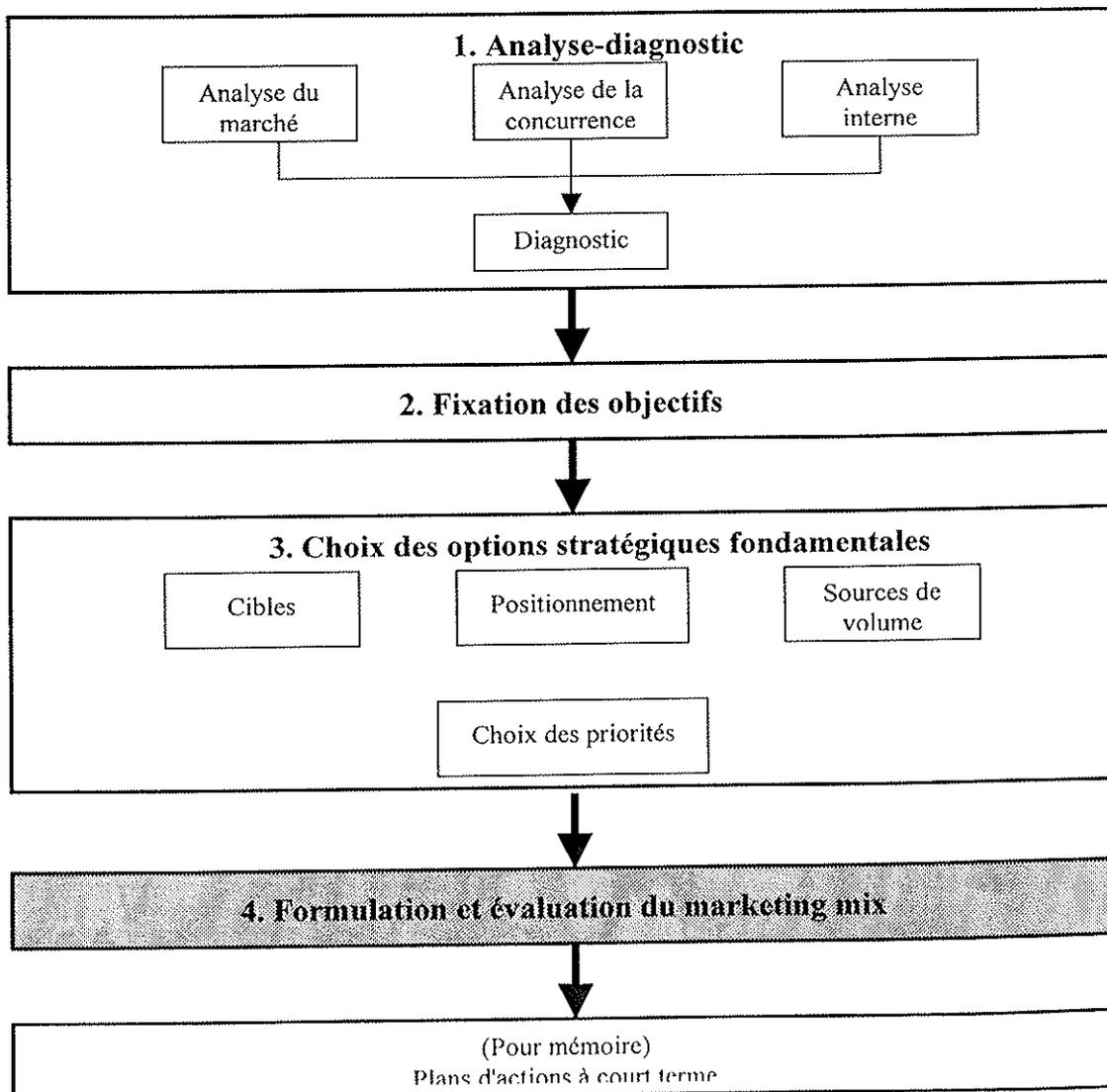
- **L'innovation par l'offre** : il peut s'agir de l'entreprise elle-même, ou des entreprises concurrentes sur le marché national ou sur les marchés étrangers.
- **Innovations par la demande** : le marketing veut satisfaire les besoins et désirs des consommateurs. C'est l'analyse de la demande qui est à l'origine d'idées de nouveaux produits.
- **Les méthodes de créativité ont été utilisées au sein du siège de Forth Worth au Texas.**

➤ Le test de concept

Si l'idée d'un nouveau produit est retenue, il convient d'en estimer le marché potentiel. Un premier pas dans cette direction consiste à faire un test de concept.

Il s'agit de tester l'idée du nouveau produit auprès des acheteurs potentiels, alors que le produit lui-même n'est pas encore développé.

Démarche générale d'élaboration de la stratégie de marketing (Fig 29)



➤ **L'analyse économique**

Les choix du positionnement vont déterminer à la fois la taille du marché et le niveau du prix.

Ces critères vont orienter les choix de marketing mix et les conditions de la rentabilité.

Il faut estimer des prévisions des ventes en volume et les marges.

Cette analyse conduit théoriquement à un compte de résultat prévisionnel.

➤ **L'élaboration du mix marketing**

Le positionnement défini, l'équipe marketing peut passer à une phase opérationnelle : la définition de l'offre commerciale. Les caractéristiques du produit vont avoir une influence considérable sur les ventes. Chaque éléments du mix peut faire l'objet de test.

- **Les tests produit - Tests en laboratoire** : il s'agit, en fait, pour AZOPT®, d'études scientifiques qui serviront pour le dépôt d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). On trouve aussi des études diligentées par des chercheurs universitaires financées par ALCON et qui seront publiées dans des revues scientifiques : American Journal of Ophtalmology, Lancet ...
- **Tests effectués sur des patients** : ce sont des études cliniques, partie intégrante du dossier d'AMM.
- **Tests de conditionnement** : ALCON présente AZOPT® comme ses autres collyres, seules les couleurs sont différentes.
- **Tests de communication** : la campagne de communication doit faire l'objet de pré-tests. Cette campagne est réalisée en collaboration avec l'agence sélectionnée pour le lancement qui réalise les objets promotionnels, et l'agence qui organise les road-show d'AZOPT®. L'équipe marketing décide de mettre l'accent sur les thèmes de la tolérance d'AZOPT® et de son efficacité.
- **Le prix** : pour les médicaments, le prix fait l'objet de négociation avec le ministère, l'agence du médicament. Le prix dépend entièrement de cette négociation.

➤ **La préparation du lancement**

- **La production** : il faut planifier le rythme de production en fonction des prévisions de vente. En effet, il faut éviter des stocks excessifs mais aussi une rupture de stocks. Pour AZOPT® tout se passe correctement, excepté début août 2000, où nous avons manqué d'échantillons. Les échantillons possèdent un emballage particulier sans vignette, ce qui est une source de complication.

- **La force de vente** : il faut lui présenter et lui vendre le produit, préparer avec elle l'argumentaire de vente qui précisent les avantages à mettre en valeur, ainsi que l'insertion du nouveau produit dans la gamme de produits existants. (Voir le séminaire de lancement d'AZOPT® en Ardèche). Les répartiteurs pharmaceutiques (distributeurs) sont approvisionnés avec le produit AZOPT® le 16 août 2000.
- **La presse** : l'équipe marketing présente AZOPT® à la presse spécialisée ophtalmologique, le lundi 21 septembre 2000, après le lancement d'AZOPT® le 4 septembre 2000. Ceci s'explique par un manque de temps. De plus, l'équipe marketing a souhaité attendre que la période de la rentrée soit passée pour organiser sa conférence de presse le 21 septembre 2000 au Pavillon Le Doyen aux Champs-Élysées (Paris).

➤ **Le suivi et le contrôle du lancement d'un nouveau produit**

Après le lancement, commence une période importante de suivi et de contrôle de lancement, de l'évolution des ventes et de la part de marché, comparés aux objectifs. On parle de R/O : Réalisé sur Objectif.

Il est nécessaire de mesurer l'écart et les causes :

- produit non prescrit,
- produit non renouvelé,
- pénétration insuffisante : le positionnement vise une cible trop étroite.

L'équipe marketing est à l'écoute des prescripteurs, de leurs remarques, de leurs critiques.

Les laboratoires pharmaceutiques ont l'interdiction de prendre contact directement avec les patients.

Le marketing, l'équipe des délégués médicaux d'ALCON se livrent à une veille concurrentielle. Il est nécessaire de connaître la réaction des concurrents, et les contre-arguments qu'ils développent auprès des prescripteurs.

La réaction du marketing d'ALCON doit être rapide et précise, pour écraser ces contre-arguments, ces critiques dans l'œuf et faire ainsi taire la concurrence.

A-3-2-3 La fixation du prix et les négociations

Le département des affaires réglementaires s'évertue à négocier avec l'agence du médicament, le prix d'AZOPT®.

L'AZOPT® obtient une ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu de niveau III) (voir schéma de ASMR).

Le prix est fixé seulement fin juillet, malgré notre forcing. Le prix obtenu est conforme au prix demandé, AZOPT® vaut 96,60 F.

Ce prix est 5 % plus élevé que le prix du concurrent direct Trusopt®. Cette différence de prix démontre qu' AZOPT® apporte une amélioration sensible dans le traitement du glaucome.

A-3-2-4 La politique de lancement de nouveaux produits chez ALCON

Il y a eu quatre produits lancés en deux ans : VEXOL, TOBRADEX, EMADINE, AZOPT®, qui ont pour but de restaurer les marges.

Ce ne sont pas des innovations de rupture mais des produits qui apportent un plus certain aux patients, c'est le cas pour AZOPT®. Dans le domaine pharmaceutique, l'innovation est jugée par le comité du médicament qui attribue l'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu).

Cette échelle de 1 à 6 niveaux quantifie l'innovation thérapeutique du médicament. Cette classification a une importance capitale pour l'attribution du prix par le comité économique du médicament.

L'ASMR d' AZOPT® est de niveau III.

Fig 30 - Echelle d'évaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu
(Commission de la Transparence)

I	Progrès thérapeutique majeure. (Style médicaments sur le SIDA)
II	Amélioration importante en terme d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables.
III	Amélioration modeste en terme d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables.
IV	Amélioration en terme d'acceptabilité, de commodité d'emploi, d'observance. Complément de gamme justifié.
V	Absence d'amélioration.
VI	Avis défavorable.

Chapitre II - Partie B

Etude qualitative d'AZOPT®

B-1 ETUDE DU FOCUS GROUP AZOPT®

Pour préparer le lancement d'AZOPT®, produit déjà lancé aux USA en 1999, ALCON France veut établir le positionnement du produit pour le marché français.

Il s'avère nécessaire de connaître comment AZOPT® sera perçu par notre cible : les ophtalmologistes.

Ces informations seront utiles pour établir les outils (ADV, fiches posologiques ...) de la visite médicale.

Le focus group est confié à l'agence Chetochine Paris.

Il est décidé d'organiser 2 focus group :

- l'un se déroulera début juillet à Paris, réunira des leaders de l'ophtalmologie parisienne des différents hôpitaux. Il comportera des professeurs hospitaliers et des ophtalmologistes de secteur privé,
- l'autre se déroulera à Lille la semaine d'après, en province, pour ne pas s'enfermer dans une problématique parisienne.

A Paris, le focus group se déroule au rez-de-chaussée de l'agence, autour d'une table bien garnie, des médecins échangent leurs idées sur le produit.

Le débat est cadré, dirigé par la directrice de l'agence.

A l'étage, dans 2 pièces séparées, les 2 agences Nex & Com Santé et Saatchi & Saatchi Healthcare sont face à un écran de télévision qui retransmet le débat des médecins.

Chaque agence prend des notes en vue d'établir le positionnement et les propositions d'outils promotionnels pour le lancement d'AZOPT® lors d'une "reco".

Je suis personnellement présent à côté de l'agence Nex & Com Santé pour assister à l'étage face à la télévision au débat des médecins qui se déroule au rez-de-chaussée.

L'agence Nex & Com Santé est représentée par un médecin généraliste et le directeur de l'agence.

L'agence Saatchi est représentée par le PDG et 2 médecins généralistes.

Le focus group commence à 9 heures et se termine vers 1 heure du matin.

Les prescriptions en association ont pour but de faire baisser la PIO (Pression Intra-Oculaire) de façon plus importante que si on prescrit un seul médicament.

De plus, on utilise deux mécanismes d'actions différentes pour réaliser cette baisse de PIO.

La classe thérapeutique la plus prescrite pour cette pathologie sont les β -bloquants, donc cette classe se trouve associé le plus souvent avec :

- Xalatan dans plus de 50 % des cas,
- Alphagan,
- Trusopt® de façon moins fréquente.

Les associations de deux ou trois médicaments sans β -bloquant sont rares.

A travers le focus group, ALCON va chercher à connaître s'il existe une stratégie simple et consensuelle dans le traitement du glaucome.

B-2 QUELLES SONT DONC LES STRATEGIES DE PRESCRIPTION EN MONOTHERAPIE OU EN ASSOCIATION DANS LA PATHOLOGIE DU GLAUCOME ?

En monothérapie, pour traiter un glaucome l'ophtalmologiste prescrit un β -bloquant dans la grande majorité des cas. Les β -bloquants possèdent l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour cette pathologie.

Mais aussi, le spécialiste peut prescrire du Xalatan (mais hors AMM).

En cas de contre-indications des β -bloquants, l'ophtalmologiste peut prescrire du Xalatan, de l'Alphagan, du Trusopt® à la place.

Un tableau résume les critères de choix thérapeutiques établi par les médecins des focus group.

Après avoir dégagé les points forts et les points faibles de chaque classe thérapeutique utilisée dans le traitement du glaucome.

De même, les ophtalmologistes réunis décriront une image projective de chaque classe thérapeutique.

- Les β -bloquants
- Xalatan
- Alphagan
- Trusopt®
- AZOPT®
- Pilocarpine

B-3 LES CRITERES DE CHOIX DES THERAPEUTIQUES

Classons les critères par produit et en fonction de leur importance:

1) L'efficacité que l'on peut évaluer par les chiffres tensionnels .

- . Xalatan +++++
- . β -bloquants +++
- . Alphagan +++
- . Trusopt® ++

2) La tolérance locale

- . Xalatan +++++
- . β -bloquants +++
- . Alphagan ++
- . Trusopt® +

3) Le nombre de prises journalières

- . Xalatan/ β -bloquant unidose +++++
- . Alphagan +++
- . Trusopt® ++

4) La tolérance systémique

. Trusopt®	++++
. Xalatan	+++ (inconnue à long terme)
. Alphagan	++
. β -bloquants	+

B-4 LA PERCEPTION DES DIFFERENTES CLASSES THERAPEUTIQUES

B-4-1 LES β -BLOQUANTS

Les bêta-bloquants sont les médicaments les plus prescrits. Constatons les résultats :

➤ Les points forts des β -bloquants

l'ancienneté = habitude = sécurité,

l'efficacité importante et régulière sur les chiffres tensionnels,

les seuls à avoir l'AMM pour le traitement de 1ère intention,

sont recommandés par les experts,

la bonne tolérance locale, en particulier pour la forme unidose sans conservateur,

sont peu chers (génériques).

➤ Les points faibles des β -bloquants

l'existence de contre-indications formelles : asthme,

les effets secondaires systémiques : bradycardie, dépression respiratoire, sinusites, asthénie,

les échappements thérapeutiques fréquents à la longue.

➤ Image projective

Image projective : une berline confortable et sûre : Mercedes, Peugeot

Les β -bloquants sont une "référence" fragilisée face au Xalatan, qui est de plus en plus prescrit.

B-4-1-1 Paroles d'ophtalmologistes ...

B-4-1-1-1 La stratégie thérapeutique.

- "On est de mieux en mieux équipé depuis 4 ans pour la prise en charge du glaucome ..."

➤ La stratégie de 1ère intention

- "Je donne toujours un β -bloquant, de toutes façons, je n'ai pas le choix. Ce sont les seuls qui ont l'AMM ..."
- "Il m'arrive de donner Xalatan en 1ère intention, car il est très efficace, bien toléré avec une seule prise par jour ..." (un médecin parisien)
- "Le schéma thérapeutique devrait évoluer vers la prescription de Xalatan en 1ère intention, si il obtient l'AMM et si on a plus de recul ... actuellement on est bloqué ..."

B-4-1-1-2 Les critères de choix

➤ L'efficacité

- "Le plus important, c'est de faire baisser les chiffres tensionnels ..."

➤ La tolérance locale

- "Si les gouttes piquent, les patients ne les mettent pas régulièrement, et le traitement n'est pas efficace ..."

➤ Le nombre de prises journalières

- "La simplicité du traitement permet une meilleure observance, et donc un meilleur contrôle de la tension ..."
- "Mettre des gouttes une fois par jour, c'est parfait pour des gens actifs ..."
- "Seules les personnes âgées peuvent attendre un quart d'heure entre 2 prises de gouttes ..."

B-4-1-1-3 Les β -bloquants : des leaders menacés

➤ Les points forts

l'ancienneté = habitude = sécurité,
l'efficacité importante et régulière sur les chiffres tensionnels,
les seuls à avoir l'AMM pour le traitement de 1ère intention,
sont recommandés par les experts,
bonne tolérance locale, en particulier pour la forme unidose sans conservateur,
peu coûteux (génériques).

➤ Les points faibles

l'existence de contre-indications formelles : asthme,
les effets secondaires systémiques : bradycardie, dépression respiratoire, sinusites,
asthénie,
les échappements thérapeutiques fréquents à la longue.

Les β -bloquants sont la "référence" en matière de traitement du glaucome, par leur ancienneté et par leur efficacité immédiate et régulière sur les chiffres tensionnels.

Mais leurs effets secondaires systémiques et la diminution de leur efficacité à long terme les fragilisent face au Xalatan, de plus en plus prescrit.

B-4-2 LA PERCEPTION DE DIFFERENTS ANTI-GLAUCOMATEUX

B-4-2-1 Xalatan

B-4-2-1-1 Les points forts & faibles de XALATAN ®

➤ Les points forts de XALATAN ®

l'efficacité importante: égale, voire supérieure à celle des bêta-bloquants.
La bonne tolérance locale.
L'absence de contre indication.
La posologie très simple: une prise unique par jour.

➤ **Les points faibles de XALATAN ®**

L'absence d'AMM pour le traitement en première intention.

L'absence de forme unidose sans conservateur.

La coloration réversible de l'iris dans certains cas.

L'augmentation de la tension oculaire dans certains cas.(effet paradoxal).

La tolérance à long terme inconnue.

➤ **Image projective**

Image projective une voiture de course, une porsche.

Un produit de plus en plus prescrit pour son très bon rapport efficacité/tolérance et sa prise unique journalière.

Xalatan qui tend à remplacer les bêta-bloquants mais il est freiné en première intention par son absence d'AMM .

De plus, pour Xalatan sorti récemment, on n'a pas de recul sur les effets de la tolérance à long terme.

B-4-2-1-2 Paroles d'ophtalmologistes ...

XALATAN ®

➤ **Les points positifs**

"Je suis passé à XALATAN en monothérapie, car j'ai de très bons résultats avec 1 goutte/jour et pas d'effets secondaires..."

"Je donne de plus en plus XALATAN en monothérapie car c'est 1 fois par jour et il y a une meilleure observance ..."

"Les plus grandes baisses tensionnelles sont observées avec ce produit, mais elles ne sont pas systématiques..."

"Tous les patients peuvent mettre une fois/jour un produit qui ne pique pas dans l'œil ..."

➤ **Les points négatifs**

"XALATAN n'a pas l'AMM en traitement de 1ère intention dans le glaucome..."

" Avec XALATAN, il y a un risque de coloration de l'iris, mais réversible. J'ai quand même eu un patient qui a refusé le traitement à cause de cela ..."

Je commence à avoir des patients réfractaires après un certain temps ..."

➤ CONCLUSION

XALATAN est disponible depuis peu, il est de plus en plus prescrit pour :

- son très bon rapport efficacité/tolérance
- sa prise unique journalière

XALATAN tend à remplacer de plus en plus souvent les bêta-bloquants dans les traitements de monothérapie et de bi-thérapie.

Seules réserves, l'absence d'AMM en première intention et l'inconnu de la tolérance à long terme.

B-4-2-2 Alphagan

B-4-2-2-1 Les points forts & faibles d'ALPHAGAN ®

➤ **Les points forts ALPHAGAN ®**

l'efficacité proche de celle des β -bloquants,
l'absence de contre-indications.

➤ **Les points faibles ALPHAGAN ®**

les échecs thérapeutiques plus nombreux que pour les β -bloquants et le Xalatan,
les problèmes de tolérance locale : allergies, conjonctivites ...,
la mauvaise tolérance systémique, avec des effets secondaires invalidants importants :
vertiges, somnolence, bouche sèche.

➤ **Image projective**

Image projective : une Berline fiable : Peugeot ou Renault.

Un produit supplanté par Xalatan en raisons d'effets secondaires très gênants pour les patients.

Interruption de traitement assez fréquente.

Alphagan se retrouve victime des surpromesses.

Lancé avant Xalatan et après Trusopt®, Alphagan a été prescrit tantôt en monothérapie, tantôt en association.

Il a été supplanté par Xalatan en raisons d'effets secondaires très gênants pour les patients (sommolence, vertiges), obligeant à interrompre le traitement.

B-4-2-2-2 Paroles d'ophtalmologistes ...

ALPHAGAN

➤ **Les points forts**

"il a une efficacité comparable aux β -bloquants ...",

"il est mieux toléré localement que le Trusopt® ...".

➤ **Les points faibles**

"j'ai été désenchanté par l'énorme battage médiatique venant des USA, en fait il est plutôt moins efficace et a plus d'effets secondaires que les autres ...",

"je l'ai utilisé en monothérapie, mais les résultats ne sont pas probants ...",

"avec Alphagan j'ai eu un grand nombre de complications locales (démangeaisons) et une mauvaise tolérance systémique (sommolence, vertiges) ...",

"il n'a rien de plus que les autres ...".

B-4-2-3 Trusopt®

B-4-2-3-1 Les points forts & faibles de TRUSOPT®

- "C'est un bon produit d'appoint de n'importe quelle autre classe thérapeutique car le mode d'action est différent ..."
- "C'est l'associé idéal ..."
- "Quand il n'y avait pas Alphagan et Xalatan, on était bien content de l'avoir en monothérapie en cas de contre-indications des β -bloquants ..."

➤ **Les points forts TRUSOPT®**

"il a un effet pressif pas négligeable ...",

"il apporte la possibilité d'une baisse tensionnelle supplémentaire en bi-thérapie ...",

"on peut le donner en monothérapie dans le glaucome à basse pression par exemple ...",

"il permet une diminution de la sécrétion de l'humeur aqueuse d'une manière originale ...".

➤ **Les points faibles TRUSOPT®**

"il a un effet imprévisible sur la pression oculaire ...",

"j'ai été déçu de son effet par rapport au Diamox ...",

"j'ai beaucoup d'intolérances locales ...",

"c'est un produit d'association car il faut 3 prises par jour et il ne marche pas très bien seul ...",

"si c'était très efficace, les 20 % des patients qui ont des effets secondaires, on leur donnerait autre chose mais dans la mesure où on a d'autres choix on ne va pas s'en priver ...",

"il n'est pas très efficace en monothérapie, et comme il traîne derrière lui la posologie et la tolérance (locale) ...".

B-4-2-3-2 Paroles d'ophtalmologistes sur TRUSOPT®

➤ **Ceux qui continuent à le prescrire**

- "Je continue chez les patients bien équilibrés avec ce traitement (en association) ... mais j'aurais moins de patients (sous Trusopt®) dans l'avenir car le Xalatan ayant une efficacité supérieure, j'ai tendance à privilégier l'association β -bloquant/Xalatan ..."
- "En monothérapie, je n'étais pas très satisfait ; en association les résultats sont plus satisfaisants, mais j'ai diminué mes prescriptions à cause du Xalatan ..."
- "Je l'ai utilisé beaucoup en cas de contre-indications aux β -bloquants et il m'a rendu des services intéressants ... mais avec les nouveaux médicaments sur le marché, il a été un peu détrôné ..."

➤ **Ceux qui ont été déçus et ne le prescrivent plus**

- "Je ne le donne plus en monothérapie, car je l'ai essayé 3 fois et il a eu une efficacité insuffisante ..."
- "Je l'ai donné en association avec des β -bloquants, mais comme ce n'était pas efficace, je l'ai abandonné ..."

B-4-2-4 Cas particulier : Pilocarpine, un ancien toujours utile

➤ **Les points forts**

très efficace chez certains patients : dans les glaucomes à angle fermé.

➤ **Les points faibles**

rétrécissement de la pupille (gênant en cas de cataracte).

Il s'agit d'un médicament ancien, peu prescrit chez les nouveaux patients, mais les traitements bien supportés sont renouvelés.

B-5 LES REACTIONS A LA PRESENTATION D'AZOPT®

B-5-1 LES POINTS FORTS & FAIBLES D'AZOPT®

➤ **Les points forts AZOPT®**

une meilleure tolérance locale que Trusopt®,
un nombre de prise journalière réduit/Trusopt® (2 par jour au lieu de 3),
une efficacité supérieure à celle de Trusopt® et se rapprochant pour certains d'Alphagan,
une meilleure tolérance locale et générale qu'Alphagan,
pas de contre-indications,
une bonne tolérance systémique.

➤ **Les points faibles AZOPT®**

une efficacité comparable à Trusopt® (moyenne),
la présence de conservateur,
les 2 prises par jour.

➤ **L'image projective d'AZOPT®**

L'image projective : une Berline fiable : Peugeot ou Renault (comme Alphagan).

L'AZOPT®, un associé idéal mieux toléré, moins de prises et une meilleure efficacité potentielle que Trusopt®.

La majorité avait déjà entendu parler d'AZOPT®, un seul l'a essayé.

Ce qui intéresse le plus les ophtalmologistes, c'est l'amélioration de la tolérance locale par rapport à Trusopt®.

➤ **Image AZOPT®**

Après présentation du profil produit, les ophtalmologistes semblent avoir une image plutôt positive d'AZOPT®.

B-5-2 PAROLES D'OPHTALMOLOGISTES SUR AZOPT®

➤ **Réactions à la présentation d'AZOPT®**

- "Peut faire retrouver à cette classe ses lettres de noblesse ..."
- "Ca peut être un palier intéressant ..."

➤ **Les points forts**

"il a 2 points forts par rapport à Trusopt® : une meilleure tolérance et une posologie diminuée ...",

"cette classe n'a pas de contre-indications ...",

"mieux toléré qu'Alphagan surtout pour les allergies ..." (Lille).

➤ **Place dans la stratégie thérapeutique**

"on se dit qu'il prendra la place du Trusopt® ...",

"je le donnerai avant Xalatan, car il y a moins d'inconnus à long terme ...",

"je le donnerai dans des glaucomes avec des chiffres tensionnels modérés (19), en association avec les β -bloquants ...",

"il peut être intéressant sur les glaucomes peu évolués (PIO à 18-20) ...",

"en association avec Xalatan dans les contre-indications des β -bloquants ...",

"peut être prescrit si le champ visuel est bon ...".

➤ Les points forts AZOPT®

un "super Trusopt®", avec une meilleure tolérance locale +++ et un nombre de prise journalière réduit (2 par jour au lieu de 3) (cité par tous les médecins),

une efficacité supérieure à celle de Trusopt® et se rapprochant d'Alphagan (cités par certains médecins de Lille),

une meilleure tolérance locale et générale qu'Alphagan,

et toujours les avantages de la classe thérapeutique des IAC :

- pas de contre-indications,
- une bonne tolérance systémique.

➤ Les points faibles AZOPT®

Il ne semble pas y avoir de points faibles par rapport à Trusopt®, mais il y a les mêmes points faibles que ceux de la classe :

une efficacité comparable à Trusopt®, c'est-à-dire moyenne,

la présence de conservateurs,

les 2 prises par jour, moins pratiques que les prises uniques (Xalatan et certains β -bloquants).

B-5-3 RESULTATS DU FOCUS GROUP : COMMENT AZOPT® EST PERÇU PAR LES OPHTHALMOLOGISTES ?

La note globale attribuée au produit est un peu supérieure à Lille qu'à Paris :

- notes de 14 à 16 à Lille, avec une moyenne de 15,
- notes de 10 à 15 à Paris, avec une moyenne de 12,5.
- Les médecins de Lille se déclarent "tout à fait prêts" à prescrire AZOPT® (3/5 pour 3/7 à Paris), et ceux de Paris sont "plutôt prêts" (4/7 pour 1/5 à Lille).
- L'image projective d'AZOPT® (effectuée à Lille seulement) confirme les réactions à la présentation : proche AZOPT® d'Alphagan :
 - une berline moyenne, qui marche bien : Peugeot ou Renault 5, comme Alphagan,
 - tandis que Trusopt® a une image dépassée et de qualité moyenne : Lada,
 - Alphagan est perçu comme une voiture de course ou une Porsche,
 - les β -bloquants : une berline confortable et sûre : Mercedes/Peugeot.

➤ Réactions a l'arrivée d'AZOPT®

La présentation d'AZOPT® est bien accueillie dans l'ensemble, les études présentées mettant en avant des améliorations par rapport à Trusopt®, notamment une meilleure tolérance locale et une diminution du nombre de prises à 2 par jour au lieu de 3.

Cependant, il ne faut pas oublier que l'efficacité de cette classe reste perçue comme moyenne, inférieure à celle des β -bloquants et du Xalatan.

Pour les médecins lillois, l'image d'efficacité d'AZOPT® est meilleure que celle de Trusopt®, et se rapprocherait de celle de l'Alphagan.

L'AZOPT® pourrait provoquer un regain d'intérêt pour cette classe thérapeutique mise un peu à l'écart depuis l'arrivée d'Alphagan et surtout Xalatan.

La mauvaise tolérance locale et les effets secondaires de ce dernier semblent également une opportunité pour une prescription d'AZOPT®.

Au vu des réactions, l'AZOPT® pourrait être prescrit à la place

du Trusopt® systématiquement,

de l'Alphagan pour un certain nombre de médecins,

Plus rarement à la place des β -bloquants (en cas de contre-indications), si la PIO est moyenne,

Exceptionnellement à la place du Xalatan.

Chapitre II - Partie C

Les enseignements des focus group

C-1 LA STRATEGIES DE PRESCRIPTION DANS LE TRAITEMENT DU GLAUCOME

Le traitement du glaucome repose sur une stratégie simple et plutôt consensuelle :

1. Prescription d'une monothérapie en 1ère intention
2. Changement de monothérapie (de plus en plus fréquent) ou association

Pratiquement tous les ophtalmologistes débutent le traitement par une monothérapie pour des raisons de compliance au traitement. Si cette monothérapie n'est pas suffisamment efficace, deux attitudes sont possibles :

- **soit ils la remplacent par une autre monothérapie,**
- **soit ils associent une deuxième classe thérapeutique.**

Depuis l'arrivée sur le marché d'Alphagan, et surtout de Xalatan, les prescriptions en monothérapie augmentent tandis que les prescriptions en associations ont tendance à diminuer.

C-1-1 STRATEGIE DE 1ERE INTENTION : LA MONO-THERAPIE

Le plus souvent : un β -bloquant en monothérapie en général une forme LP (Libération Prolongée) avec une seule prise par jour (Timoptol) (cas le plus fréquent)

En cas de contre-indications aux β -bloquants :

- Xalatan (moins fréquent)
- Alphagan (rare)
- Trusopt® (exceptionnellement)

La grande majorité des ophtalmologistes optent pour un β -bloquant en 1ère intention : il s'agit de "la classe de référence" dans le traitement du glaucome, les autres classes thérapeutiques n'ayant pas l'AMM dans cette indication.

Certains ophtalmologistes parisiens (encore une minorité), que l'on pourrait qualifier de "novateurs", commencent à prescrire Xalatan en 1ère intention malgré l'absence d'AMM dans cette indication, à cause de :

- sa très bonne efficacité,
- sa bonne tolérance,
- et de la prise unique journalière.

Avant Xalatan, Trusopt® et Alphagan avaient été essayés, en cas de contre-indications aux β -bloquants, mais ils n'ont pas donné vraiment satisfaction :

- Trusopt® à cause de son efficacité moyenne et ses 3 prises par jour
- Alphagan du fait de ses effets secondaires systémiques.

Dans l'avenir, on peut s'attendre à une augmentation du nombre de prescriptions de Xalatan en 1ère intention :

- si il obtient l'AMM dans cette indication (ce qui lèverait beaucoup de freins à la prescription),
- si il n'y a pas apparitions d'effets locaux ou systémiques gênants.

C-1-2 STRATEGIE DE 2EME INTENTION : L'ASSOCIATION OU UN CHANGEMENT DE MONOTHERAPIE

1/ Si le choix de 1ère intention n'a pas fait baisser suffisamment les chiffres tensionnels, les médecins ont deux attitudes, toutes deux en faveur de Xalatan :

- association β -bloquant + autre anti-glaucomeux (Xalatan ++),
- autre monothérapie (Xalatan ++).

2/ Une association du β -bloquant avec :

- le plus souvent Xalatan,
- parfois Alphagan,
- Trusopt®,
- Pilocarpine.

N.B. : Le Cosopt, association de Timoptol et de Trusopt® avec 2 prises par jour n'est cité qu'une fois par un médecin de Lille.

3/ Un remplacement par une autre monothérapie :

- Xalatan le plus souvent, si le 1er choix était un β -bloquant,
- plus rarement Alphagan,
- exceptionnellement Trusopt®.

N.B. : Un seul médecin (Lille) a dit substituer un β -bloquant par un autre avant d'associer avec une autre classe thérapeutique, si la première prescription ne marche pas.

C-1-3 SCHEMAS DE TRAITEMENT PLUS RARES

Deux autres schémas sont évoqués :

association entre 2 classes thérapeutiques sans β -bloquant.

Cette prescription est rare dans la pratique, bien que rien ne s'y oppose (10 % des cas environ). Elle se développera peut-être dans l'avenir du fait des effets secondaires et des contre-indications des β -bloquants.

trithérapie, elle est rare, les patients redevables d'une trithérapie étant souvent opérés.

C-1-4 LES CRITERES DE CHOIX DES THERAPEUTIQUES DANS LE GLAUCOME

Les critères de choix évoqués sont surtout liés aux propriétés mêmes des produits :

- a-l'efficacité,**
- b-la tolérance locale,**
- c-le nombre de prises journalières,**
- d-la tolérance systémique.**

➤ a-L'efficacité

L'efficacité est mesurée avant tout sur la baisse des chiffres tensionnels, et à un moindre degré sur la préservation du champ visuel. Un champ visuel altéré indique un médicament capable d'entraîner une baisse importante de la tension oculaire (TO).

Les deux classes considérées comme étant les plus efficaces sont les β -bloquants et Xalatan, puis Alphagan, et enfin Trusopt®.

➤ **b-La tolérance locale**

La tolérance locale est évaluée par l'absence de rougeurs, de picotements, de prurit, de vue brouillée, etc ...

Le produit le mieux toléré est Xalatan, à égalité avec les β -bloquants, puis Alphagan, et enfin Trusopt®.

➤ **c-Le nombre de prises journalières**

C'est un critère important pour un bon suivi du traitement, en particulier chez les gens actifs.

Les deux spécialités à une prise par jour sont un β -bloquant LP (Timoptol) et Xalatan.

➤ **d-La tolérance systémique**

Les seules classes ayant des effets systémiques gênants sont les β -bloquants et Alphagan.

Le mieux toléré : Xalatan, suivi de près par Trusopt® (goût amer dans la bouche), puis Alphagan, et en dernier les β -bloquants.

Le terme de "tolérance globale" est peu employé par les médecins. Celui de "qualité de vie" est plus familier, mais son contenu reste assez flou.

D'une manière plus secondaire, les critères de choix dépendent aussi du type de glaucome

- haute pression/basse tension
- importance des chiffres tensionnels
- patient en préopératoire

C-1-5 OBJECTIFS ET METHODOLOGIE DU FOCUS GROUP

L'animatrice du focus group doit aborder successivement les thèmes suivants :

Faire un état des lieux sur les stratégies thérapeutiques des ophtalmologistes dans la prise en charge du glaucome, en particulier déterminer les stratégies thérapeutiques de première et de deuxième intention.

Appréhender les principaux critères de choix d'un antiglaucomateux et les images attribuées aux classes principales.

Préciser la place de la classe des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique topiques et l'image qu'en ont les ophtalmologistes.

Recueillir les réactions à la présentation d'AZOPT® : les points forts, les points faibles et les leviers qui peuvent favoriser son utilisation dans le glaucome.

Fig 31 - Traitement du GPAO : marché concurrentiel et dynamique

	P Mu	Evolution/an	Points forts	Opportunités
β-(timolol ++)		Leaders en progression	<ul style="list-style-type: none"> • Monothérapie de référence en 1ère intention • Efficacité correcte • Tolérance locale ++ • Unidoses sans BzK/forme LP 	<ul style="list-style-type: none"> • Effets systémiques • 30 % de coprescriptions - Echappement thérapeutique
PG (Xalatan)		Forte progression	<ul style="list-style-type: none"> • Puissance sur la PIO ++ • Tolérance locale à l'instillation +++ • Monoprise 	<ul style="list-style-type: none"> • Effets secondaires - locaux à ± long terme - systémiques mal connus au long cours • 66 % de coprescriptions
α2 (Alphagan ++)		Progression la plus dynamique mais fragile	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité moyenne • Très peu de contre-indications 	<ul style="list-style-type: none"> • Effets secondaires locaux à l'instillation et systémiques ++ • 65 % de coprescriptions
IAC (Trusopt®)		En régression	<ul style="list-style-type: none"> • Tolérances systémique ++ • Peu de contre-indications 	<ul style="list-style-type: none"> • Effets secondaires locaux ++ • Posologie lourde (x 3 par jour) • Coprescriptions β-, PG, α2
Myotiques				

Revaloriser l'image des IAC

A la suite de ce focus group, ALCON attend les recommandations de chacune des deux agences en compétition.

C-2 LES RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE SAATCHI & SAATCHI HEALTHCARE

C-2-1 LA STRATEGIE DE L'AGENCE SAATCHI & SAATCHI HEALTHCARE

L'agence Saatchi & Saatchi Healthcare propose la recommandation suivante. Elle base sa recommandation sur cinq partis-pris.

1. Ne jamais oublier que le moteur de la prescription reste l'efficacité

2. Rendre concret le code de communication visuelle d'AZOPT®

Ce n'est pas l'association de deux principes actifs, c'est la rencontre harmonieuse entre la force (efficacité) et la douceur (tolérance) afin de construire pour longtemps (acceptabilité - compliance et efficacité à long terme).

Ceci impose d'associer le plus souvent possible un visuel et des justificatifs.

3. Offrir un produit intelligent

Derrière l'efficacité, la simplicité, la tolérance d'AZOPT® se cache la maîtrise technique d'ALCON au service de l'ophtalmologie.

Au moins au lancement, valoriser l'offre technologique d'AZOPT®.

4. Ne pas s'écarter d'une attitude pragmatique

Les ophtalmologistes le disent, ils essaieront AZOPT® pour se faire leur propre expérience ...

Inutile de leur expliquer la classe des inhibiteurs topiques de l'anhydrase carbonique, ils la connaissent.

Inutile de faire des surpromesses, au risque d'atteinte à la crédibilité ALCON.

Séduisons aussi par l'absence d'arrogance.

5. Fraillons fort, fraillons vite

La réussite de Xalatan ne nous laisse pas beaucoup de temps pour s'imposer sur le marché de glaucome.

Vous avez mis les moyens en pré-lancement (symposium, roadshows, échantillonnages).

Construisons les outils nécessaires à un lancement crédible pour que les ophtalmologistes adoptent rapidement d'AZOPT®.

C-2-2 LA PROPOSITION OPERATIONNELLE DE L'AGENCE SAATCHI & SAATCHI HEALTHCARE

La partie opérationnelle s'articule de la manière suivante :

- presse spécialisée,
- ADV ,
- remis de mémorisation,
- monographie,
- marketing direct.

MARKETING OPERATIONNEL AZOPT®

➤ PRESSE spécialiste

Annonce-presse, teaser de lancement double encart A4.

Annonce-presse "régulière" format A4.

➤ ADV

Un principe directeur :

Développer la filiation des 3 C : Confort - Compliance - Contrôle.

Une contrainte :

Ne pas faire directement référence à Trusopt®.

En termes de tolérance : on peut critiquer l'évaluation subjective de la gêne oculaire (même dans des essais de haut niveau méthodologique).

En termes d'efficacité : malgré sa médiocre tolérance locale et sa posologie moins pratique, Trusopt® est comparable à AZOPT® ... à moyen terme (3 mois).

FICHE POSOLOGIQUE

Forcément événementielle ; AZOPT® est un nouveau produit, une nouvelle référence.
Un "look" qui incite à ouvrir, lire, conserver.

Capitalisant sur les bénéfices concrets de la marque : Confort - Compliance - Contrôle.

PORTE TAP

Un vecteur non critiquable de l'information officiellement disponible sur AZOPT® versus Trusopt® dans les revues ophtalmologiques les plus prestigieuses.

Complément de visite pouvant être commenté par le délégué ALCON.

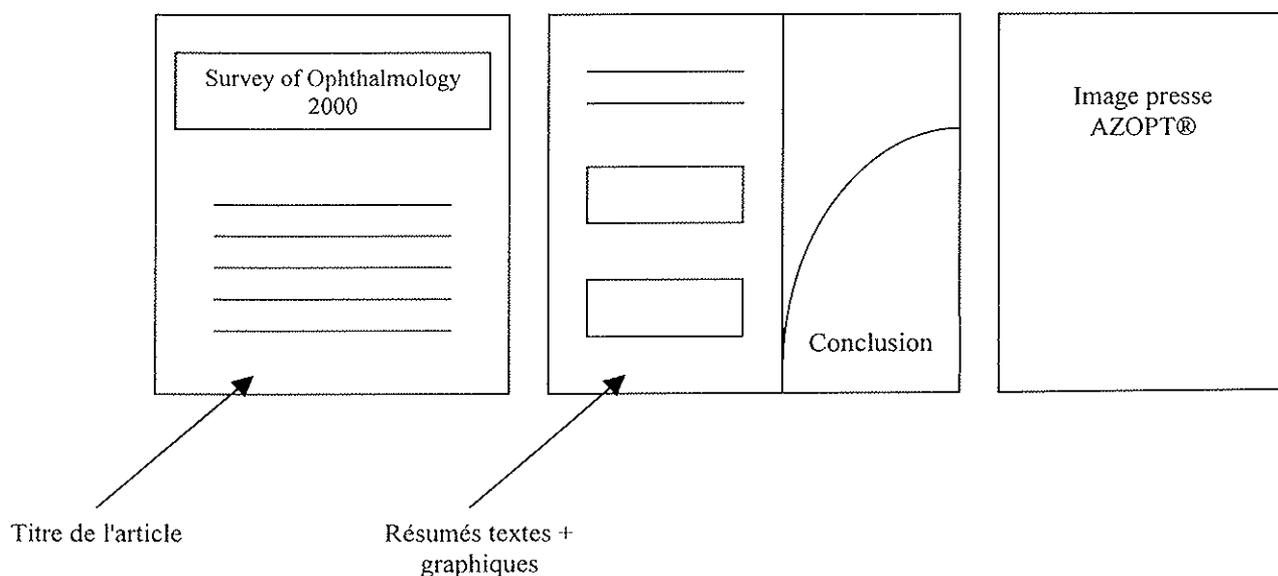
Permettant de valoriser les principaux résultats des études : résumé des points clefs en 2ème de couverture.

Capitalisant sur l'image-presse et la marque en dernière de couverture.

➤ Proposition pour les deux premiers TAP

Publication LG Silver : confort à l'instillation.

Publication Nagasubramanian : Association à timolol.



REMIS DE MEMORISATION

Une double mission assignée à ce remis :

- assurer une présence de la marque,
- assurer un service qui sera lié au laboratoire et à la marque.

MONOGRAPHIE AZOPT®

Texte remis par le laboratoire :

Un rewriting est à prévoir compte-tenu :

- de la contrainte imposée : non comparaison à Trusopt®,
- de la publication prochaine de nouvelles études.

MARKETING DIRECT

Mailing d'information adressé à l'ensemble des ophtalmologistes (5 000 médecins).

Lettre du laboratoire ALCON annonçant la mise sur le marché d'AZOPT®.

Elément dérivé de l'encart presse 4 pages pour créer une rémanence de la campagne presse et mieux préparer la visite du délégué ALCON.

C-2-3 LA PROPOSITION BUDGETAIRE DE L'AGENCE SAATCHI & SAATCHI HEALTHCARE

Le budget prévisionnel du lancement d'AZOPT® de l'agence Saatchi & Saatchi Healthcare se décompose comme suit :

RECOMMANDATION Honoraires recommandation stratégique et opérationnelle pour le produit AZOPT®	60 KF
ADV Honoraires conception-rédaction-direction artistique et édition (8 pages 240 x 320 à 25 ex)	60 KF 60 KF
FICHE POSOLOGIQUE Honoraires conception-rédaction-direction artistique et édition (3 volets 110 x 210 à 5 000 ex)	25 KF 50 KF
PORTE-TAP - 2 modèles Honoraires conception-rédaction-direction artistique et édition (2 modèles de triptyque 220 x 310 à 5 000 ex), <i>Hors impression du TAP</i>	30 KF/l'unité 70 KF/l'unité
MONOGRAPHIE Honoraires conception-rewriting-direction artistique et édition (52 pages format 200 x 240 à 5 000 ex)	70 KF 200 KF
ANNONCE PRESSE Honoraires de conception/adaptation de l'annonce presse existante, <i>Hors frais techniques à deviser selon plan presse, Hors achat d'espace</i>	50 KF
ENCART PRESSE Honoraires de conception-adaptation-direction artistique et édition (4 pages format 210 x 270 à 15 000 ex), <i>Hors achat d'espace</i>	30 KF 80 KF
MAILING OPHTALMO Honoraires inclus dans honoraires encart presse Impression du mailing en 5 000 ex supplémentaires et routage	40 KF
REMIS POST-IT ANATOMIQUE Honoraires conception-direction artistique et édition (5 000 ex) <i>Dessin anatomique non inclus : illustration à réaliser ou droit éditeur, Hors maquettes finalisées, Hors achat d'art</i>	15 KF 60 KF
BUDGET TOTAL DE LANCEMENT D'AZOPT®	900 KF

C-3 LES RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE NEX & COM SANTE

C-3-1 LA STRATEGIE DE L'AGENCE NEX & COM SANTE

L'agence Nex & Com Santé propose les recommandations suivantes:

Donner à AZOPT® un positionnement pertinent, à la mesure de ses capacités d'efficacité et de tolérance :

- accepter de restreindre son indication pour mieux conquérir les prescripteurs,
- se donner les moyens de gagner des PM au détriment de Trusopt® et même d'autres.

Développer un territoire de communication porteur qui soit en phase avec le positionnement d'AZOPT®.

Ne pas nicher AZOPT® dans l'indication PIO "limite", "légère", "haute" :

- les objectifs pressionnels se fixent au cas par cas.

Initier la prescription et rassurer sur la tolérance locale par une opération de terrain.

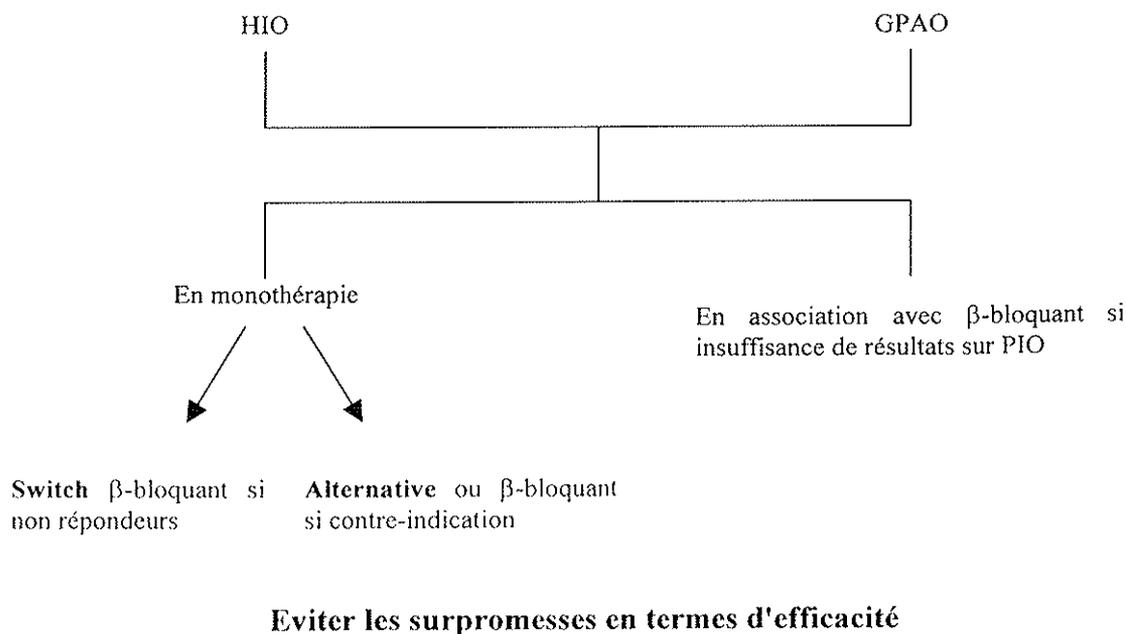
Ne pas communiquer sur l'enchaînement Confort - Compliance - Contrôle :

- minimise l'efficacité d'AZOPT®,
- conduit à un discours d'emblée agressif sur la tolérance de Trusopt® ... un piège à éviter.

Susciter des questions comparatives tolérance/efficacité versus Trusopt®.

➤ AZOPT® : des indications larges

Fig 32 - Stratégie d'utilisation du RCP



C-3-2 LE POSITIONNEMENT D'AZOPT® PROPOSE PAR L'AGENCE NEX & COM SANTE

➤ Positionnement d'AZOPT®

AZOPT®, fait partie d' une nouvelle génération d'IAC pour atteindre l'objectif

- pressionnel souhaité :

quand une monothérapie ne suffit plus,

quand un composant d'une association est mal toléré.

➤ Promesse AZOPT®

AZOPT® pour gagner en efficacité sans perdre en tolérance

Une signature

"AZOPT®, l'associé qui fait la différence"

➤ AZOPT® : des atouts de conquête

Bonnes réponses aux attentes des ophtalmologistes dans le cadre d'une association :

Gain de quelques mmHg de baisse de PIO,

Bonne tolérance locale à l'instillation :

- équivalente à celle des β -bloquants, la référence,
- meilleure que celle de Trusopt® et d'Alphagan.

Bonne tolérance systémique :

- qui en fait un associé de choix surtout aux β -bloquants, et même au Xalatan, voire à Alphagan,
- qui le différencie d'Alphagan.

Nombre de prises réduit à 2 par jour :

- "mieux que Trusopt®".

(Pourtant indiqué x 3 par jour en monothérapie et x 2 par jour en association !)

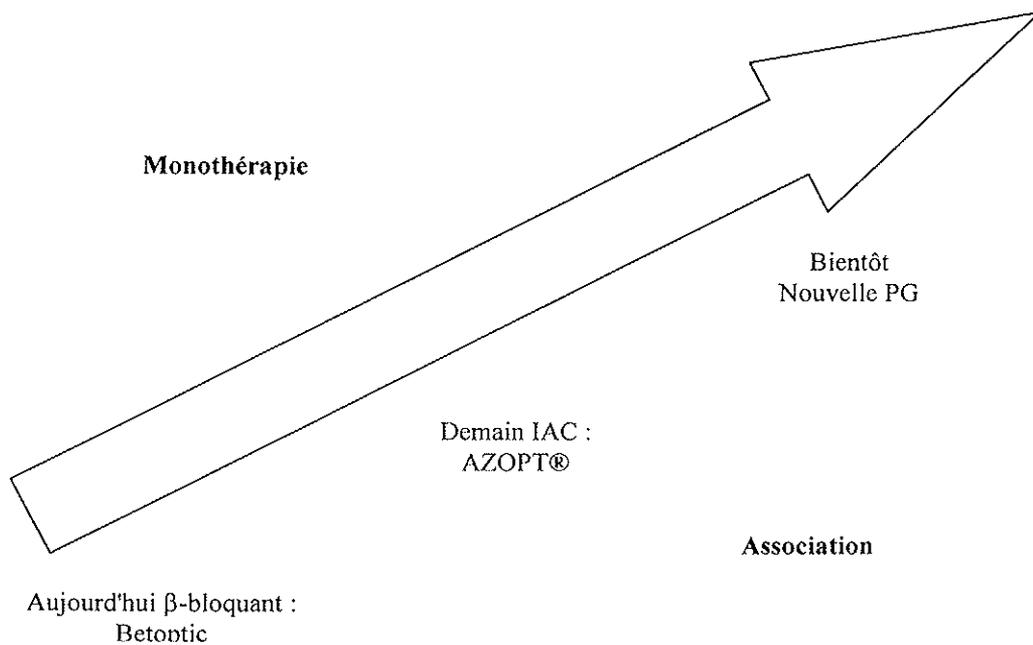
➤ **AZOPT®**, dès le lancement

Un associé incontournable pour les ophtalmologistes dans le traitement GPAO/HTIO
Gagner des PM en coprescription avec les β -bloquants +++ mais aussi les PG (Xalatan)

Objectif : prendre les PM pas seulement de Trusopt® mais aussi celles d'Alphagan

➤ **AZOPT®** dans la gamme anti-glaucomeux d'ALCON

Fig 33



C-3-3 LA PROPOSITION OPERATIONNELLE DE L'AGENCE NEX & COM SANTE

➤ ACTIONS

Les actions opérationnelles pour le lancement d'AZOPT® prévu par Nex & Com Santé sont les suivantes :

EN VISITE MEDICALE

1) Aide de visite de lancement

2) Remis :

- fiche posologique de lancement,
- TAP d'études publiées, à la demande efficacité/tolérance versus Trusopt®,
- leaflet "AZOPT® en 10 questions",
- poster salle d'attente : sensibilisation aux GPAO,
- mémo-services aux ophtalmologistes.

3) Enquête :

- Observatoire sur la tolérance locale des anti-glaucomeux.

AIDE DE VISITE

Objectifs

- Sensibiliser le prescripteur à la réalité de sa problématique quotidienne dans le GPAO et l'HTIO : "mieux contrôler la PIO".
- Répondre aux 3 grandes attentes du prescripteur :
 - gain d'efficacité,
 - gain de tolérance (locale + systémique),
 - confort d'utilisation et de prescription.
- Amener le prescripteur à reconnaître qu'AZOPT® trouve naturellement sa place dans son schéma thérapeutique.
- Conduire rapidement le prescripteur à choisir AZOPT® en association (au détriment de Trusopt®).
- Introduire l'existence d'études comparatives versus Trusopt®, pour provoquer des questions.

FICHES POSOLOGIQUES

1. "AZOPT® : schéma d'utilisation"

Objectifs

- Faciliter la mémorisation d'AZOPT® et son positionnement.
- Formuler l'utilisation d'AZOPT® recommandée par ALCON France.

Descriptif

- Cf. maquette jointe

Utilisation à partir de septembre 2000

2. "AZOPT® : les bons associés"

Objectifs

- Décrire les différentes associations possibles avec AZOPT® et les bénéfices thérapeutiques attendus en termes d'efficacité et de tolérance

Utilisation à partir de janvier 2000

TAP ETUDES PUBLIEES

Objectifs

- Apporter des preuves de l'équivalence d'efficacité AZOPT® et surtout de la supériorité d'AZOPT® sur la tolérance locale versus Trusopt®.

Auteur/Revue

- Silver LH. American Journal of Ophtamology 1998 (efficacité/tolérance).
- Silver LH. Survey of Ophtalmology 2000 (tolérance).

Condition de remise

A la demande des médecins :

- bloc pré-imprimé d'enregistrement de la demande (nom, adresse, cachet du demandeur) mis à la disposition des VM.
- remis du TAP à la visite suivante, accompagné d'une lettre de la Direction médicale.

LEAFLET "AZOPT® EN 10 QUESTIONS"

Objectifs/Contenu

- Au-delà de la monographie AZOPT®, présenter de façon synthétique les atouts d'AZOPT® en termes d'efficacité, tolérance et confort d'utilisation.
- Donner envie de prescrire dans le cadre d'une association (avec β -bloquant et PG), en soulignant les bénéfices de chaque type d'association, avec la caution de leaders.
- Valoriser l'ASMR d'AZOPT®.

Descriptif

Format 15 x 25 cm, 24 pages

POSTER SALLE D'ATTENTE

Objectifs

- Sensibiliser les patients et leur famille au dépistage du glaucome et à la nécessité d'une prise en charge de la maladie.
- Accompagner les ophtalmologistes dans l'amélioration de la prise en charge de la maladie.
- Développer la notoriété d'ALCON dans le glaucome auprès des ophtalmologistes et du grand public.

MEMO SERVICES AZOPT®

Objectifs

- Rester présent au cabinet du médecin après la visite.
- Faciliter la mémorisation d'AZOPT®.

Descriptif

Mentonnière pour lampe à fente et/ou mouchoirs en papier avec conditionnement aux couleurs du produit.

ENQUETE

"Observatoire sur la tolérance locale des collyres anti-glaucomeux"

Objectifs

- Faire adopter et prescrire AZOPT® à la place de Trusopt®.
- Amener le médecin à apprécier la tolérance d'AZOPT® versus Trusopt®.

Cible

Les plus gros prescripteurs de Trusopt® et d'Alphagan en cabinet libéral (≈ 1550).

Méthode

- Recrutement de 3 patients/médecin avec GPAO ou HTIO (soit 4650 patients).
- Critères d'inclusion : patients dont la PIO n'est pas à l'objectif fixé et nécessitant un changement de thérapeutique.
- 3 échantillons remis (1 par patient pour 1 mois de traitement).
- 1 fiche d'observation remise à chaque patient :
 - 10 questions environ par fiche à faire remplir par le patient sur la tolérance à l'instillation,
 - recueil de la fiche après 1 mois de traitement,
 - mesure de la PIO avant traitement et après 1 mois de traitement.
- Proposition et recueil de l'enquête par les VM ALCON.

Exploitation

Publirédactionnels presse.

MARKETING DIRECT

Objectifs

Annoncer le lancement d'AZOPT® très rapidement à l'ensemble de la cible des ophtalmologistes.

Contenu

- Document (cf. maquette).
- Lettre du laboratoire personnalisée.

ANNONCE PRESSE

Partis pris de l'agence

- Exploiter le visuel international.
- Le mettre en scène dans le cadre du territoire de communication AZOPT®.
- Exprimer le positionnement d'AZOPT® par une signature forte, compréhensible et durable.

➤ OPERATIONS DE RELATIONS PUBLIQUES

N° 1 : COLLOQUES REGIONAUX

Objectifs

- Valoriser la place d'ALCON et celle d'AZOPT® dans le glaucome.
- Consolider les liens avec les leaders régionaux & nationaux.

Organisation

- Coordonnateur : leader régional (éventuellement animateur).

Animateur "formé", itinérant.

- Conférenciers :
 - chirurgien spécialiste du glaucome,
 - ophtalmologiste "lazériste".

Invités

- Ophtalmologistes régionaux,
- Chirurgiens et non chirurgiens, (y compris les jeunes hospitaliers).

Thèmes généraux

- Trabéculotomie pour quel profil de patients ?
- Chirurgie du glaucome d'hier à aujourd'hui.
- Laser dans le traitement du glaucome : bilan et nouveautés.
- Intérêt des IAC en post-trabéculotomie laser.

N° 2 : SOIREEES D'INFORMATION ET D'ECHANGES

Objectifs

- Faire passer le message AZOPT® dans un environnement professionnel.

Principe

- Réunir 6 à 8 ophtalmologistes sur le thème "Choisir un bon associé" sachant que sur 4 163 ophtalmologistes libéraux, il y en a 2 443 (58 %) qui exercent en groupe.
- Sur la base d'un document audiovisuel et/ou un intervenant spécialisé (cabinet consultant).
- La présentation abordera les sujets suivants :
 - état des lieux de la législation,
 - élaboration d'un contrat d'association (les clauses indispensables, les pièges à éviter),
 - étude de cas (les problèmes rencontrés au cours d'association).

Exploitation

- Document de synthèse remis aux participants.
- N° vert conseil (1 jour par semaine).
- Rubrique site internet.

C-3-4 LA PROPOSITION BUDGETAIRE DE L'AGENCE NEX & COM SANTE

➤ Principe d'honoraires

Ils se décomposent en une partie fixe correspondant aux services suivants :

- mise à disposition d'une équipe,
- réflexion stratégique et marketing,
- conseil médical,
- conception d'actions promotionnelles,
- participation aux réunions liées au produit,
- exclusivité sur la classe thérapeutique.

et une partie variable correspondant à la réalisation des actions promotionnelles (honoraires + frais techniques par opération).

Principe d'honoraires : partie fixe

Ils sont fonction :

- de l'attente du laboratoire dans le domaine du conseil médical, marketing et communication,
- de la composition de l'équipe agence,
- de la disponibilité demandée à l'équipe agence.

15 à 25 KF par mois

Principe d'honoraires : partie variable

Honoraires ponctuels moyens comprenant : rédaction, création, suivi technique et commercial

Annonce presse (à partir du visuel international)	80 KF
Aide de visite : <ul style="list-style-type: none">• rédaction• création• référencement• dossier bibliographique	50 KF
Brochure 30 pages :	80 KF
Remis ≤ 12 pages :	35 KF
Publirédactionnel :	15 KF
Fiche signalétique ou mailing 4 pages :	10 KF

Frais techniques

Les frais techniques feront l'objet de devis spécifiques. Sont considérés comme frais techniques :

- les travaux de production :
 - maquette
 - exécution (composition, montage)
 - photogravure
 - production artistique (illustrations, photos ...)
 - achat d'art
 - droits d'auteur

- les travaux de fabrication :
 - impression
 - façonnage
 - manutention
 - livraison

C-4 LES CHOIX ...

C-4-1 LE CHOIX DE L'AGENCE

ALCON après ces 2 recommandations doit choisir l'agence qui va réaliser le lancement d'AZOPT®, le positionnement, les outils promotionnels et les actions de relations publiques. Participer aux choix de l'agence est une expérience humaine très enrichissante.

En effet, l'équipe marketing se fait une idée d'abord sur des critères rationnels, comme par exemple le budget, les actions opérationnelles présentées dans les plans respectifs.

Les budgets sont du même ordre, les plans des actions opérationnelles aussi.

Ensuite, des discussions et des avis sont prononcés sur les maquettes, les ADV, les fiches posologiques de chaque agence.

Dans ce cas, interviennent des critères irrationnels :

- d'ordre technique, comme les couleurs choisies, les formats, le graphisme,
- d'ordre affectifs, émotionnels : comme le fait que l'agence Saatchi & Saatchi Communication est une agence renommée à la réputation mondiale.

Ensuite, le directeur marketing donne son avis au PDG d'ALCON France, et au directeur des affaires réglementaires.

Le choix d'ALCON se porte sur l'agence Nex & Com Santé pour le lancement d'AZOPT®.

De nouvelles discussions budgétaires se déroulent visant à faire baisser le budget, la baisse escomptée est de 20 % environ.

Puis l'agence va se concentrer sur la création, l'argumentaire de l'ADV, l'utilisation optimale des études scientifiques sur AZOPT®.

Cette phase est l'objet d'un ballet de navettes entre l'équipe marketing, les affaires réglementaires et l'agence Nex & Com Santé.

Les outils promotionnels sont remis le 15 août pour le séminaire force de vente en Ardèche.

L'agence Nex & Com chargée de réaliser les objets et les documents promotionnels pour la campagne AZOPT®.

L'agence se charge donc de la réalisation de l'ADV (Aide De Visite) destinée à la force de vente d'ALCON.

La réalisation de l'ADV est soumise à la contrainte d'exploiter au mieux les études scientifiques.

Ces études sont pour la plupart comparatives avec les principaux médicaments antiglaucomateux, notamment Trusopt®, un produit Merck. Ce produit est le concurrent principal, et Merck a un service juridique puissant, permanent et attentif. Ce service juridique de Merck est à l'origine de nombreux procès et constitue ainsi une menace qui plane sur les outils promotionnels d'AZOPT®.

Il s'avère nécessaire pour venir au secours du service d'affaires réglementaires d'ALCON de faire appel à des consultants extérieurs très qualifiés. Leurs précieux conseils permettent d'établir l'ADV en allant jusqu'à l'extrême limite des possibilités comparatives sans risque de procès.

Le risque de procès long et coûteux, géré sans complexe par de grands laboratoires pharmaceutiques, est utilisé comme une Epée de Damocles au-dessus de laboratoires pharmaceutiques plus modestes.

Une fiche posologique AZOPT® de qualité est réalisé à 8 000 exemplaires.

Un galet presse papier AZOPT® est réalisé comme objet de remis aux ophtalmologistes.

Le reste des projets proposés par Nex & Com Santé sont étalés dans le temps.(2000-2001)

C-4-2 LE CHOIX DU POSITIONNEMENT D'AZOPT®

Il s'agit d'utiliser le visuel international Europe, la meilleure exploitation possible des études scientifiques d'AZOPT® et de mettre l'accent sur les points forts : la tolérance.

Rapidement, la filiale France peut abandonner le visuel international jugé inadapté au marché. On utilise la spécificité du marché français pour convaincre la direction marketing international en basant notre argumentation sur la maxime "Think global, Act Local".

Le visuel des deux mains est choisi (voir document) .De Même le claim, "l'associé qui fait la différence" est adopté en phase avec le positionnement.

C-4-3 DEFINITION DES OBJECTIFS DE LANCEMENT

➤ **L'AZOPT® est un produit qui sera plutôt positionné en association.**

Il possède l'AMM en monothérapie, mais après le focus group, l'équipe marketing adopte ce parti-pris avec le slogan = AZOPT®, l'associé qui fait la différence.

L'AZOPT® appartient à la même classe thérapeutique que le Trusopt® (dorzolamide), inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Le produit Trusopt® est le cœur de cible, c'est le concurrent qui sera majoritairement et prioritairement attaqué.

AZOPT® possède des études versus ce produit qui démontre sa supériorité notamment en ce qui concerne l'observance.

➤ **Les objectifs chiffrés d'AZOPT®**

L'objectif fixé de prendre 20 % des prescriptions de Trusopt® paraît très envisageable. L'AZOPT® obtiendrait 20 % de Trusopt®, soit 370 000 unités.

Ceci s'appuie sur la mauvaise tolérance de Trusopt®, les études d'AZOPT® sont plus favorables. Donc, lorsque l'ophtalmologiste modifie la prescription, il faut qu'il change Trusopt® pour d'AZOPT®.

L'autre partie de la cible est Alphagan car il est comparable en terme d'efficacité sur la baisse de la PIO, mais ce produit est plus récent et les objectifs sont plus modestes, 10 %, soit 90 000 unités envisagées.

Le Trusopt® est un produit lancé en 1996, en phase "vache à lait", mais sa part de marché est en décroissance assez sensible. Il est nécessaire de l'attaquer rapidement, selon la théorie du "Hit and Run".

Le marché de l'association dans le glaucome est en régression.

Les β -bloquants et Alphagan très efficaces, utilisés en monothérapie majoritairement, sont difficilement accessible pour d'AZOPT®.

En conclusion, l'objectif d'AZOPT® pour l'année 2001 est de 450 000 unités environ, soit 30 millions de francs.

Chapitre II - Partie D

Mise en place du marketing opérationnel

D-1 LE CONGRES DE LA SOCIETE FRANÇAISE D'OPHTALMOLOGIE (S F O)

Le pré-lancement d'AZOPT® du brinzolamide débute lors du congrès de la SFO.

Ce congrès de la Société Française d'Ophtalmologie est un congrès annuel qui se déroule du samedi 6 mai 2000 au mercredi 10 mai 2000 à la Porte Maillot à Paris.

Ce congrès réunit tout ce que l'ophtalmologie compte comme professionnels, médecins, journalistes.

La SFO présente les innovations techniques, les médicaments, des conférences diverses ...

La SFO est choisie par le staff directorial sur proposition du directeur Marketing pour être le lieu judicieux de l'organisation du symposium AZOPT® de lancement.

Quels sont les avantages d'un tel choix ?

La date du mois de mai 2000 est adaptée, le lancement d'AZOPT® est prévu début septembre 2000.

L'intervalle de temps entre le début du pré-lancement et le lancement est de quatre mois. Cette durée est correcte, en effet, un pré-lancement ne doit pas être trop éloigné du lancement.

On risque de susciter des "sur-promesses", de trop longues attentes chez les prescripteurs ce qui amènent de la confusion. Enfin, le risque existe que les laboratoires concurrents, préparent et organisent la riposte.

De même, un pré-lancement ne doit pas être trop rapproché du lancement.

La stratégie, le message ne passe pas auprès des prescripteurs, on ne dispose pas du temps nécessaire pour susciter un espoir, un événement.

Enfin, le lieu, pendant le congrès de la SFO qui est une référence pour l'ophtalmologie française est appropriée.

ALCON va profiter de la présence de tous les leaders d'opinions, de la présence de nombreux ophtalmologistes, et de la presse pour son pré-lancement.

L'effet d'annonce jouera donc à plein.

D-1-1 LA FORME DE L'ANNONCE

ALCON organise un symposium AZOPT® à l'hôtel Méridien à la porte Maillot et jouxtant la SFO.

Ainsi, cette méthode permet de ne pas être noyée dans la masse des actions de la SFO, de permettre un contrôle des participants.

Les intervenants ont été contactés depuis six mois et sont des leaders d'opinions importants en ophtalmologie.

La démarche de lobbying a été entreprise par les délégués médicaux et le service Marketing.

Les intervenants de ce symposium sont :

le Pr Bechetoille - Président du CLG Comité de Lutte contre le Glaucome,
les avancées du diagnostic dans le glaucome - Pr J.P. Renard,
les thérapeutiques vers un consensus - Pr J. Ph Nordmann.

Durant le symposium AZOPT® du 8 mai 2000, voilà la synthèse des exposés traitant d'AZOPT®.

D-1-2 LES POINTS FORTS DE LA CONFERENCE AZOPT®-BRINZOLAMIDE

Pharmacologie et efficacité - Recherche de la dose efficace - J.E. Michaud R&D ALCON

Doses actives et posologie - Efficacité en Monothérapie - Pr Ph Denis

Efficacité en Association - Pr A. Bron

Tolérance locale - Pr J.F. Rouland

La force de vente d'ALCON est fortement associée à ce symposium.

Chaque délégué médical est chargé de recruter, de diriger, d'accompagner les ophtalmologistes de leur secteur géographique (UGA).

La présentation d'une nouvelle molécule hypotonisante, le brinzolamide (AZOPT®) est l'occasion de faire le point sur différents aspects du glaucome, notamment sur les avancées dans le diagnostic, la surveillance et la thérapeutique.

➤ **Avancées dans le diagnostic et la surveillance**

Le Pr J.P. Renard a notamment rappelé les facteurs secondaires déclenchés par l'hypertonie oculaire incluant la diminution du flux axonal au niveau des axones des cellules ganglionnaires, la distorsion de la lame criblée, la diminution de la vascularisation du nerf optique.

La prise en charge doit également tenir compte des variations nyctémérales de la pression intra-oculaire chez le sujet sain (pression intra-oculaire (PIO) plus élevée la nuit) et chez le sujet glaucomeux (inversion de la courbe avec PIO diurne plus élevée). La PIO cible correspond à la PIO responsable d'une dégradation du champ visuel. Cette valeur cible doit être évaluée pour chaque patient et doit tenir compte des autres facteurs de risque tels que l'âge, la pigmentation cutanée, les facteurs génétiques.

Les facteurs de risque locaux à considérer sont la myopie, le syndrome de dispersion pigmentaire et le syndrome exfoliatif. La prise en charge du patient dépendra notamment des facteurs comme l'hypertonie oculaire, les facteurs de risque vasculaires (artériosclérose, HTA, hyperlipidémie, diabète, viscosité plasmatique) et les maladies vasospastiques (migraine, syndrome de Raynaud) pouvant aboutir à une hypoperfusion de la tête du nerf optique.

La détection des lésions glaucomeuses bénéficie de nombreuses explorations. L'examen de la papille permet de déterminer le rapport cup/disc.

Les fibres neurorétiniennes sont évaluées à l'aide de photographies des fibres axonales (avec un filtre interférentiel de 440 ou 470 nm, lumière bleue) et peut bénéficier d'une analyse en tomographie.

➤ La thérapeutique : vers un consensus ?

En l'état actuel de nos connaissances, un consensus concerne essentiellement l'ensemble des éléments que nous devons prendre en compte avant de mettre en route un traitement anti-glaucomeux (Pr Ph Nordmann).

Depuis trois ans, plusieurs classes thérapeutiques ont vu le jour : les inhibiteurs locaux de l'anhydrase carbonique (IAC AZOPT®), les α -2 agonistes et les prostaglandines. Les IAC ont pour cible principale l'épithélium ciliaire clair avec une action enzymatique (son mécanisme met plus de temps pour être inhibé, moins sensible à l'échappement que l'on retrouve surtout pour les molécules agissant sur un récepteur). Les IAC entraînent ainsi une réduction de la synthèse d'humeur aqueuse.

Les α -2 agonistes inhibent la libération de noradrénaline, ce qui aboutit également à une diminution de la synthèse d'humeur aqueuse. Quant aux prostaglandines, ces molécules permettent l'ouverture de la voie uvéosclérale et une augmentation de l'excrétion de l'humeur aqueuse.

L'efficacité tonométrique de ces médicaments est variable : molécules adrénergiques (- 15 %) < pilocarpine (- 20 %) < IAC (- 25 %) = β -bloquants cardio-sélectifs (- 25 %) < α -2 agonistes (- 30 %) = β -bloquants non spécifiques (- 30 %) < prostaglandines. La prescription de chaque molécule doit prendre en compte les effets secondaires locaux et généraux et les autres bénéfices extra-pressionnels (la perfusion du nerf optique, effet anti-vasospastique).

➤ Présentation d'AZOPT®

Le brinzolamide est un nouvel inhibiteur de l'anhydrase carbonique (AC), local puissant et sélectif abaissant et contrôlant la PIO au cours du traitement de l'hypertonie intra-oculaire ou du glaucome primitif à angle ouvert.

Le brinzolamide est présenté sous forme de suspension aqueuse de pH 7,5 avec une osmolalité de 300 mOsm/kg, proches de ceux des larmes humaines. L'agent conservateur est le chlorure de benzalkonium à une concentration de 0,1 mg/ml. La suspension est stable pendant 8 semaines et ne nécessite pas de secouer régulièrement le flacon (une seule fois suffit).

L'anhydrase carbonique (AC) est une enzyme, présente dans de nombreux tissus sous plusieurs isozymes. Cette enzyme catalyse l'hydratation du dioxyde de carbone en acide carbonique avec dissociation ultérieure pour former de l'hydrogène et des ions bicarbonates (H^+ et HCO_3^-).

Ces anions bicarbonates catalysés par l'AC dans les procès ciliaires sont les principaux ions responsables de la formation d'humeur aqueuse par la création d'un gradient osmotique. Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC) inhibent fortement la formation d'acide carbonique et réduisent donc la formation des bicarbonates d'où la diminution de la formation d'humeur aqueuse et la réduction de la PIO.

Afin de mettre au point cette nouvelle molécule, dix neuf études ont été colligées, incluant un total de 2700 patients dont plus de 1200 ont été traités par AZOPT®. Cinq études étaient de phase I (détermination de la posologie), cinq de phase II (efficacité de la molécule aux doses déterminées en phase I) et neuf de phase III (comparaison du brinzolamide avec un placebo et/ou une molécule connue).

Les études de phase II ont permis de définir le meilleur profil de tolérance/efficacité. Une étude préliminaire multicentrique de dose-réponse (157 patients, 14 jours) a montré que le brinzolamide prescrit deux fois par jour à des concentrations de 0,3 %, 1 %, 2 % ou 3 % réduit significativement la PIO versus un placebo et que la réduction maximale de la PIO (16 % ; - 4,3 mmHg en moyenne) est obtenue avec la concentration de 1 %. Alors que les concentrations de 1 et 2 % ont une efficacité identique, la tolérance est optimale pour le brinzolamide 1 %.

A partir de deux études multicentriques randomisées en double insu (463 et 572 patients), une administration biquotidienne et triquotidienne ont été comparées. Toutes les deux efficaces par rapport à un placebo, l'efficacité de l'installation x 2 par jour (réduction moyenne de 17,4 % de la PIO) est similaire à celle x 3 par jour (18,9 %) après trois mois de traitement.

A partir de ces études, l'analyse a montré que les bons répondeurs au brinzolamide (réduction de PIO \geq 5 mmHg ou PIO \geq 21) représentent 60,3 % des patients en administration biquotidienne et 65,8 % en administration triquotidienne.

La suspension de brinzolamide à 1 % est ainsi au plateau de l'activité pharmacologique, efficace en monothérapie en administration biquotidienne avec une réduction de la PIO de 15 à 20 %.

➤ **AZOPT® en monothérapie**

Comme l'a rappelé le Pr Ph Denis, le choix de la posologie efficace d'une molécule chez nos patients glaucomateux dépend des relations dose/effet, de l'efficacité maximale recherchée et des résultats des études de phase III. La présentation d'une étude multicentrique randomisée sur 463 patients (K. Sall et coll. Survey of Ophthalmology 2000 ; 44 : S155-162) confirme l'efficacité du brinzolamide sur 3 mois en administration biquotidienne (réduction de la PIO de 13,2 à 16,7 %) ou triquotidienne (16,6 à 19 %) et l'absence d'échappement thérapeutique. Il n'existe pas d'effet rebond à l'arrêt du traitement.

➤ **Efficacité en association**

La nécessité d'une association de plusieurs molécules pour le contrôle pressionnel est fréquemment reportée (30-40 %) dans la littérature (Pr A. Bron). L'efficacité du brinzolamide instillé deux fois par jour en association avec un β -bloquant (timolol 0,5 %, x 2 par jour) a été démontrée dans une étude multicentrique incluant 238 patients (3 mois). Les réductions moyennes de la PIO varient de 3,6 mmHg (14,2 %) à 5,3 mmHg (21,9 %) par rapport à leur valeurs de référence (S. Nagasubramanian et coll. IOVS 1999 ; 40 : S664).

➤ **Tolérance d'AZOPT®**

La tolérance d'un traitement (local ou général) est essentielle pour obtenir la meilleure observance possible. En moyenne, 10 % de la perte du champ visuel seraient attribués à une mauvaise observance (Pr J.F. Rouland). L'inefficacité d'un traitement liée à une mauvaise observance est responsable d'une cascade d'événements aboutissant à une escalade thérapeutique, une augmentation du nombre des consultations et des examens complémentaires, et finalement un surcoût de la prise en charge médicale. De nombreux facteurs entraînent une inefficacité thérapeutique : arrêt intermittent des instillations, non respect de la posologie, mauvaise administration (horaires, ...) et l'automédication. Les facteurs de non-observance devront être recherchés, notamment ceux liés au patient lui-même (instabilité familiale, professionnelle, existence ou non de symptômes, non compréhension de la maladie ou du traitement, refus de reconnaître l'affection), une maladie associée et la relation médecin-malade. Les facteurs liés au traitement sont importants : nombre de collyres, d'instillations, complexité de la prise médicamenteuse, et bien entendu les effets secondaires.

La tolérance d'une nouvelle molécule est un facteur essentiel à prendre en compte dans la prescription thérapeutique. Les IAC locaux ont l'avantage d'être peu associés aux effets secondaires systémiques classiquement décrits avec les IAC oraux (fatigue, malaise, troubles

digestifs, paresthésies). Le brinzolamide est un sulfamide présentant une absorption systémique et de ce fait, les réactions indésirables imputables cette classe de produit sont théoriquement possibles, bien qu'elles n'aient pas été observées au cours des essais cliniques.

L'administration concomitante de brinzolamide et d'autres IAC oraux n'est pas recommandée. Pour le brinzolamide 1 %, la tolérance a été évaluée sur un ensemble de 1506 patients. Les effets indésirables étaient bénins à modérer et régressaient habituellement sans traitement et généralement sans nécessiter l'arrêt du traitement. Les effets les plus fréquents (L.H. Siver et coll. Survey of Ophthalmology 2000 ; 44 ; S141-145) sont un flou visuel temporaire après instillation (4,8 %), une gêne oculaire (brûlure ou picotement après instillation, 2,3 %, une sensation de corps étranger (1,6 %) et une hyperhémie (1,1 %). Les effets secondaires systémiques sont bénins ou modérés et incluent une dysgueusie (goût amer) classique dans cette classe thérapeutique (5,3 %) et des maux de tête (1,1 %). La probabilité de survenue des effets secondaires est indépendante de l'âge. Ainsi les patients âgés (> 65 ans) supportent tout aussi bien leur traitement que les sujets plus jeunes.

La tolérance cornéenne du brinzolamide est bonne, respectant la densité des cellules endothéliales ou l'épaisseur cornéenne centrale. Cependant la fonction endothéliale n'a pas été étudiée chez des patients présentant un faible nombre de cellules endothéliales.

L'ensemble des études montre ainsi que le brinzolamide 1 % est un collyre d'utilisation confortable et bien toléré par les patients glaucomateux ou atteints d'hypertonie oculaire. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont un flou visuel (6,8 %) et une dysgueusie (5,3 %). L'instillation biquotidienne et la fréquence des effets indésirables doivent ainsi être prises en compte afin d'améliorer l'observance de nos patients. Le brinzolamide représente une nouvelle molécule dans l'arsenal thérapeutique anti-glaucomateux, intéressant du fait de son innocuité systémique (très haute sélectivité pour l'AC II humaine), son efficacité (haute affinité, pénétration oculaire) et son confort d'utilisation (pH physiologique, iso-osmolalité).

A la suite de ce symposium AZOPT®, les leaders d'opinions, les ophtalmologistes, les délégués médicaux et le corporate ALCON se dirigent vers un dîner spectacle au Don Camillo.

Cette dernière partie de la soirée est consacrée à la détente et au relationnel.

La force de vente est rodée pour cet exercice et améliorée l'accueil d'AZOPT® auprès des ophtalmologistes.

D-2 L'ECHANTILLONNAGE

L'équipe Marketing décide :

- en accord avec la force de vente qui va être l'artisan de cet échantillonnage
- en conformité avec le budget.

En effet, l'échantillonnage est une opération Marketing coûteuse pour l'entreprise.

La force de vente est chargée de distribuer des échantillons d'AZOPT® (brinzolamide 1 %).

Lors de leur visite médicale, auprès des ophtalmologistes : cible des laboratoires ALCON le délégué médical remet une ordonnance pré-imprimée de demande d'échantillons d'AZOPT®.

Chaque médecin peut recevoir un total de 10 échantillons d'un médicament pour une année, sur simple demande sur une ordonnance régulièrement rédigée.

Le délégué médical fournit simultanément les 10 échantillons d'AZOPT® contre l'ordonnance dûment remplie.

Parfois la régularisation se produit par courrier ultérieurement à la visite.

Le début de l'opération d'échantillonnage commence juste après le symposium de la SFO, c'est-à-dire le 15 mai.

Les 5 000 ophtalmologistes doivent être visités et fournis en échantillons d'AZOPT® avant les vacances d'été des délégués médicaux.

Les délégués médicaux ALCON partent en vacances quasiment simultanément du 15 juillet au 28 août.

Les délégués remettent 10 échantillons d'AZOPT® par médecins, ainsi qu'une pochette d'études, d'articles scientifiques traitant d'AZOPT® écrits en anglais.

Le coût de l'opération d'échantillonnage AZOPT® confidentiel.

Pour l'an 2000, ALCON France échantillonne AZOPT® à hauteur de 20 000 unités pour 5 mois (mai à septembre).

D-2-1 LE MECANISME DE L'ECHANTILLONNAGE

Le prix unitaire d'un échantillon d'AZOPT® est de 18,75 F, soit $20\ 000 \times 18,75 = 375\ 000$ Francs, ce qui est important.

Après le lancement, l'échantillonnage s'achèvera car le médecin doit prescrire des échantillons payants.

Pour l'année 2001, ALCON France prévoit 25 000 échantillons AZOPT® pour 12 mois.

Le coût sera de $25\ 000 \times 18,75 = 470\ 000$ F.

Chaque délégué distribue des études sur AZOPT® aux ophtalmologistes qui ont un coût en plus.

D-2-2 BUT DE L'OPERATION

Le glaucome est une maladie chronique, donc les patients se traitent à vie, au long terme, donc le changement de traitement est délicat, surtout si ce traitement donne des résultats corrects. Le switch peut s'avérer difficile.

L'échantillonnage doit permettre d'avoir 5 000 patients sous AZOPT® dès le mois de septembre.

Cette opération permet d'assurer des ventes dès le lancement.

Le traitement habituel est de 1 flacon par mois.

D-3 LES MAILINGS

La réalisation d'un mailing est confiée à l'agence. Le mailing doit arrivé chez les ophtalmologistes la semaine du 28 août au 3 septembre pendant que la force de vente est en séminaire. Ce mailing est légèrement teinté d'humour.

De même, l'agence conçoit des stands avec le visuel AZOPT® qui serviront pour les colloques et les symposium.

L'objet qui sera remis aux ophtalmologistes est un galet presse-papier où est incrusté le visuel des mains AZOPT® en bleu turquoise. Il est réalisé à 6 000 exemplaires et coûte 25 francs pièce donc l'objet promotionnel a un budget de $6\ 000 \times 25 = 150$ KF.

Les contraintes de temps et réglementaires sont vaincues malgré tout et nous recevons le matériels promotionnels en tant et heure pour préparer notre séminaire en Ardèche du 28 août 2000.

A noter que l'équipe marketing d'ALCON prépare un second mailing avec la SEMP ayant pour cible :

- les ophtalmologistes,
- les pharmacies,
- les grossistes répartiteurs.

Ce mailing annonce le lancement du produit et indique ces caractéristiques techniques. Il est plus sérieux que le précédent.

Il arrive à destination pendant la semaine du 4 au 10 septembre 2000 lorsque la force de vente reprend son activité et axe son action sur le lancement d'AZOPT® en très grande partie.

D-4 LE SEMINAIRE EN ARDECHE

Durant la semaine du 28 août au 2 septembre 2000, l'ensemble du staff marketing des trois business Unit Pharmacie, Contactologie et Chirurgie, ainsi que les forces de vente respectives, la direction générale se réunit en Ardèche dans un magnifique domaine.

En ce qui concerne la Business Unit Pharmacie, ce séminaire est orienté travail. Il s'agit de présenter le nouvel antiglaucomateux de la gamme ALCON = AZOPT® à la force de vente.

Le lundi 28 août, jour d'arrivée, le PDG vient présenter les bons résultats de l'année. Le Directeur Marketing intervient en faisant le bilan de la division pharmacie, produit par produit. Ce dernier plante le décor du marché du glaucome et des différents concurrents potentiels. Enfin, il présente le produit AZOPT® en décrivant les études en détail.

Le mardi 29 août est consacré à des interventions de professeurs d'ophtalmologie et le professeur Philippe Denis de Lyon. Ils expliquent en détail, de manière simple et accessible, le mécanisme d'action d'AZOPT®, son efficacité, sa tolérance, sa posologie ...

Le marketing remet une chemise comportant tous les outils promotionnels = ADV, fiche posologique, études scientifiques et un petit cadeau commémoratif du séminaire.

Le mercredi 30 août, l'ensemble de la force de vente est convié à un jeu sur le thème du glaucome et d'AZOPT®. L'objectif est "d'apprendre en s'amusant" et de commencer à marteler

les points importants d'AZOPT®. Ce jeu est accompagné de lots pour garantir une motivation maximum.

Le jeudi 31 août, les visiteurs médicaux assistent à une visite-type avec tout l'argumentaire.

Le marketing organise avec les directeurs régionaux en petits groupes un training AZOPT®. Ce sont des jeux de rôle où un délégué médical exécute sa visite en face d'un praticien de circonstance.

A la fin de la scène, les délégués médicaux, le directeur régional, le chef de produit, tous spectateurs font une critique constructive et indiquent les points-clés sur lesquels le visiteur médical doit insister, ou qui ont été omis. Un questionnaire d'objections sur AZOPT® est remis avec les réponses rédigées pour les délégués médicaux.

Le vendredi 1er septembre, le training se poursuit pour que chacun puisse s'entraîner à la présentation d'AZOPT®. Une partie de la journée est consacrée aux produits concurrents et le marketing sur les points négatifs et décevants de ces produits.

L'orateur insiste sur les effets secondaires éventuels, les prix élevés, le classement des ASMR ..., le marketing remet une plaquette à la force de vente qui résume ces données.

Le soir, un dîner de gala se déroule pour clôturer ce séminaire. L'ambiance est à la joie et la confiance s'instaure au sein de l'ensemble de la force de vente.

Le samedi matin 2 septembre, le directeur marketing établit les objectifs quantitatifs à la force de vente fixés à 800 unités d'AZOPT® par jour. De plus, il décrit les règles du challenge à la force de vente. En effet, lors du lancement d'AZOPT®, un système de fortes primes est mis en place.

Puis, le PDG donne rendez-vous à l'ensemble de l'entreprise au séminaire de décembre en Thaïlande. Le premier bilan du lancement d'AZOPT® sera effectué en décembre lors du séminaire de Thaïlande. Les quatre premiers mois sont, en effet, jugés décisifs pour l'avenir d'AZOPT®.

D-5 CONFERENCE DE PRESSE

Le lundi 18 septembre 2000 à 16 heures au Pavillon Le Doyen sur les Champs-Élysées est organisée une conférence de presse sur le thème d'AZOPT®.

Toute la presse spécialisée en ophtalmologie est conviée à cette réunion.

Les journaux représentés sont :

- réalités ophtalmologiques,
- réflexions ophtalmologiques,
- visions internationales,
- les cahiers d'ophtalmologie,
- l'officiel de l'ophtalmologie,
- abstract ophtalmology,
- journal français d'ophtalmologie,
- le moniteur des pharmacies.

Pour cette occasion, l'équipe marketing avait préparé un dossier presse, ainsi qu'un petit cadeau pour chacun des participants.

Le cadeau est un superbe presse-papier en cristal incrusté de motifs rappelant AZOPT®.

Le dossier presse se composait comme suit :

- une partie sur la société ALCON,
- une partie sur l'épidémiologie et la pathologie du glaucome,
- une partie sur le produit AZOPT®.

Le directeur de la Business Unit Marketing est intervenu sur les deux premières parties.

Un professeur d'ophtalmologie, le professeur Philippe Denis de l'Hôpital Edouard Hériot de Lyon se charge de mettre en exergue les qualités, les avantages du nouvel antiglaucomateux des laboratoires ALCON = AZOPT®.

Le professeur Denis explique en vulgarisant, avec simplicité les caractéristiques d'AZOPT® à la presse.

Les études sur le produit sont expliquées par le détail, mais l'accent est mis sur les conclusions et les avantages d'AZOPT® par rapport aux produits concurrents.

La conférence de presse s'achève devant un buffet fastueux, servi par Le Doyen où des contacts entre l'équipe marketing et les journalistes se nouent.

Le but de l'équipe marketing est d'évaluer le degré de compréhension et les qualités des retombées des futurs articles engendrés par les journalistes.

L'objectif d'une conférence de presse, outre l'effet d'annonce, est d'augmenter l'effet de source. En effet, si les articles des journalistes sont favorables, ils pourront être repris dans des TAP (Tirés A Part) éventuellement.

Le coût d'une telle conférence de presse est de 50 KF environ, comprenant :

- le coût de l'intervenant : transport-rétribution,
- la location de la salle,
- le cocktail,
- les cadeaux journalistes,
- le dossier presse.

En conclusion, la conférence de presse poursuit deux objectifs :

- faire un effet d'annonce, relancer le produit après son lancement de début septembre,
- assurer un effet source à plus long terme au sein de la presse spécialisée d'ophtalmologie, les articles flatteurs pourront être réutilisés par la force de vente sur le terrain, ou sous forme de TAP par le marketing.

Le problème de tel événement est de ne pas pouvoir contrôler les articles et donc que certains articles puissent se révéler peu flatteurs pour notre produit.

D-6 LE PROGRAMME DES « ROAD SHOW »

La conférence de presse est le coup d'envoi d'une série de Road Show c'est à dire des colloques à travers toute la France.

Les laboratoires ALCON et l'équipe marketing organisent, en effet, une série de colloques sur le thème "le glaucome de A à Z" visant à mettre en valeur AZOPT®.

Le directeur régional et le délégué médical du secteur considéré règlent la logistique (lieu, invitations).

Ces colloques se tiennent entre le 3 octobre et le 5 décembre 2000. Ces colloques s'inscrivent dans le souhait permanent des laboratoires ALCON d'assurer une formation médicale validée, nécessaire à toute activité professionnelle de qualité.

Cette formation est permise par la présence de nos intervenants, direction scientifique, direction marketing et des leaders français reconnus dans le glaucome. Ces leaders changent d'un colloque à l'autre, pour faire entrer le plus de leaders dans cette action marketing et ne vexer aucun d'eux.

Le choix des professeurs et des invités se doit à tout prix de ménager les susceptibilités et les inimitiés éventuelles de ces grands leaders.

Ce travail de recueil d'informations provient très souvent du terrain : les visiteurs médicaux.

Le coût d'une soirée est d'environ 60 KF, ce qui porte le budget total de cette vague de road show à 600 KF environ, (comprenant la location des lieux, les transports du staff et des leaders, la rémunérations des leaders ...).

L'organisation de ces road show est confiée à une société prestataire connue dans le milieu de l'ophtalmologie. Cette méthode décharge l'équipe marketing de toute une partie logistique.

Un point est régulièrement effectué avec cette société pour vérifier l'avancement du projet.

**Les colloques "Glaucome : les Avancées de A à Z"
(Octobre/Novembre 2000)**

Mardi 3 octobre	<i>Dr Daniel Sirbat (modérateur) - Strasbourg</i>
Jeudi 5 octobre	<i>Pr Bernard Ridings et Pr Danièle Denis - Marseille</i>
Mardi 10 octobre	<i>Pr Jean-Philippe Nordmann - Paris Est</i> <i>Pr Christian Rossazza - Tours</i>
Jeudi 12 octobre	<i>Pr Jean-Louis Arné - Toulouse</i> <i>Pr Antoine Raspiller - Nancy</i>
Mardi 17 octobre	<i>Pr Pierre Gastaud - Nice</i>
Mardi 7 novembre	<i>Pr Jean-Paul Renard - Paris Ouest</i>
Jeudi 9 novembre	<i>Pr Michel Mouillon - Grenoble</i>
Mardi 14 novembre	<i>Pr Philippe Denis - Lyon</i>
Jeudi 16 novembre	<i>Pr Michel Weber - Nantes</i>
Mardi 21 novembre	<i>Pr Jean-François Rouland - Lille</i>
Jeudi 23 novembre	<i>Pr Danièle Rigal - Clermont-Ferrand</i> <i>Pr Jean-François Charlin - Bretagne-Locquenole</i>
Mardi 28 novembre	<i>Pr Joseph Colin - Bordeaux</i>
Jeudi 30 novembre	<i>Pr Bernard Arnaud - Montpellier</i>

D-7 LE PLAN PRESSE AZOPT®

Pour les quatre premiers mois de lancement d'AZOPT®, toutes les revues spécialisées d'ophtalmologie sont sollicitées au maximum.

Il s'agit de mettre une pression médiatique pour AZOPT®. Par contre la presse coûte cher environ 25 KF le passage. Ce sont des articles mais aussi le visuel AZOPT® accompagné des mentions légales.

Le budget presse s'élève à environ 700 KF pour 2000.

Nom de la revue	date de parution			
	<i>sept-00</i>	<i>oct-00</i>	<i>nov-00</i>	<i>dec-2000</i>
Réalités ophtalmologiques	AZOPT®	AZOPT®	AZOPT®	AZOPT®
Visions internationales	AZOPT®	AZOPT®	AZOPT®	AZOPT®
Réflexions ophtalmologiques	AZOPT®	AZOPT®	AZOPT®	AZOPT®
Cahiers ophtalmologiques	AZOPT®	AZOPT®	AZOPT®	AZOPT®
L'Officiel de l'ophtalmologie	AZOPT®	AZOPT®	AZOPT®	AZOPT®
Abstract de l'ophtalmologie	AZOPT®	AZOPT®	AZOPT®	AZOPT®
Journal Français d'Ophtalmologie	AZOPT®	AZOPT®	AZOPT®	AZOPT®
Allergie & Immunologie	AZOPT®	AZOPT®	AZOPT®	AZOPT®

Bien sûr ALCON continue des passages presse pour les autres produits clés.

Chapitre II - Partie E

Conclusion : Le premier bilan du lancement d'AZOPT®

➤ Evolution du lancement d'AZOPT® en terme d'unité par semaine

Septembre

Semaine	Par jour
1	650
2	1 200
3	2 000
4	3 200

Octobre

Semaine	Par jour
1	3500
2	3450
3	3600
4	3700

La partie I permet d'affirmer que les deux produits Brinzolamide - Dorzolamide sont proches. Ils appartiennent tous les deux à la même classe thérapeutique. Ils se positionnent de manière identique dans l'arsenal thérapeutique antiglaucomeux (association prioritairement)

A travers les études envisagées pour les deux produits au niveau de leur buts ou objectifs, ces études cherchent à démontrer l'efficacité, la posologie, la tolérance et plus difficilement établir une comparaison objective entre les médicaments d'une même classe thérapeutique. La comparaison entraînerait les laboratoires (ayant les spécialités décriées) dans des procès interminables !

AZOPT® dépasse les objectifs de ventes dès le lancement. AZOPT® est sur une courbe croissante. Lors d'un lancement les premiers mois sont capitaux pour l'avenir du produit.

Le lancement est vraiment une réussite, qui sera couronné lors du séminaire en Thaïlande.

Le PDG d'ALCON France annonce la réussite du lancement d'AZOPT® qui permet une hausse du chiffre d'affaire annuel d'ALCON France de 12 %.

Bibliographie

1. R.GREGOIRE S .OBERLIN PRECIS D'ANATOMIE TOME 1&2 -p 450
2. H.SARAUX -ABREGES MASSON- OPHTALMOLOGIE-6 EDITION-
3. F.FATTORUSSO-O.RITTER - VADEMECUM CLINIQUE DU DIAGNOSTIC AU TRAITEMENT - 14EME EDITION
4. BONOMI L,BUCCI ,MG -THE EPIDEMIOLOGY OF GLAUCOMA AND GROUPS AT RISK IN DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF EARLY GLAUCOMA PRACTICAL CONCEPTS AND FUTURE TRENDS.-SUPPLEMENT TO CHIBRET INT.J.OPHTALMOL.1984;6-15.
5. GUYTON AC. TEXTBOOK OF MEDICAL PHYSIOLOGY.5 TH ED .PHILADELPHIA :W.B.SAUNDERS COMPAY;1976:418-421.
6. VOGEL ET COLL. .ASSOCIATION BETWEEN INTRAOCULAR PRESSURE AND LOSS OF VISUAL FIELD IN CHRONIC SIMPLE GLAUCOMA.BR .J.OPHTALMOL.1990;74:3-6.
7. RAYMOND ETIENNE - LES GLAUCOMES-6 &7&8 PARTIES
8. LES GLAUCOMES, ALAIN BECHETOILLE, Volumes 1 et 2 - Japperenard
9. DOVLETOGLOU A -THOMAS SM - BEWIICK L - ELLISON DK- TWAY PC- DEVELOPMENT OF PRACTICAL HPLC METHODS FOR ANALYSIS AND QUALITY ASSESMENT OF THE NOVELCARBONIC ANHYDRASE INHIBITOR MK 507 AND THE ACETAMIDOSULFONAMIDE INTERMEDIATE - JOURNAL OF LIQUID CHROMATOGRAPHY- 1995 (Vol 18 n° 12 2337- 2352)
10. BALFOUR JA - WILDE MI DORZOLAMIDE A REVIEWOF ITS PHARMACOLOGY AND THERAPEUTIC POTENTIEL IN THE MANAGEMENT OF GLAUCOMA AND OCULAR HYPERTENSION -DRUGS AND AGING -1997 MAY
11. -MICHAEL F.SUGRUE-THE PRECLINICAL PHARMACOLOGY OF DORZOLAMIDE HYPOCLHLORIDE,A TOPICAL CARBONIC ANHYDRASE INHIBITOOOR- JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS -VOLUME 12- NUMBER 3, 1996
12. RESUME CARACTERISTIQUE DU PRODUIT TRUSOPT®
13. MONOGRAPHIE TRUSOPT®

14. MONOGRAPHIE AMERICAINE AZOPT®
15. RESUME CARACTERISTIQUE DU PRODUIT AZOPT®
16. LOUIS DE SANTIS -PRENICLINICAL OVERVIEW OF BRINZOLAMIDE- LOUIS DE SANTIS
SURVEY OF OPHTALMOLOGY -VOLUME 44 SUPPLEMENT 2 JABUARY 2000-S119-S129
17. GEORGE E.BARNES,PHD-BYRON LI, MS, TOM DAEAN PHD, AND MICHAEL
L.CHANDLER,PHD - SURVEY OF OPHTALMOLOGY INCRISED OPTIC NERVE HEAD
BLOOD FLOW AFTER 1 WEEK OF TWICE DAILY TOPICAL BRINZOLAMIDE TREATMENT IN
DUTTCH- BELTED RABBITS.- SURVEY OF OPHTALMOLOGY -VOLUME 44 SUPPLEMENT 2
JABUARY 2000-S131-S140
18. -LEWIS H. SILVER,PHD,AND THE BRINZOLAMIDE COMFORT STUDY
GROUP - OCULAR COMFORT OF BRINZOLAMIDE 1.0% OPHTALMIC SOLUTION :
RESULTS FROM TWO MULTICENTER COMFORT STUDIES- SURVEY OF OPHTALMOLOGY -
VOLUME 44 SUPPLEMENT 2 JANUARY 2000-S141-S145
19. LEWIS H.SILVER,PHD ,AND THE BRINZOLAMIDE DOSE - REPONSE STUDY
GROUP.Dose -RESPONSE EVALUATION OF THE OCULAR HYPOTENSIVE EFFECT OF
BRINZOLAMIDE OPHTALMIC SUSPENSION (AZOPT®)- SURVEY OF OPHTALMOLOGY -
VOLUME 44 SUPPLEMENT 2 JABUARY 2000-S147-S153
20. KENNETH SALL, PHD, AND THE BRINZOLAMIDE PRIMARY THERAPY
STUDY GROUP THE EFFICACY AND SAFETY OF BRINZOLAMIDE 1% OPHTALMIC
SUSPENSION (AZOPT®) AS A PRIMARY THERAPY IN PATIENTS WITH OPEN- ANGLE
GLAUCOMA OR OCULAR HYPERTENSION -SURVEY OF OPHTALMOLOGY -VOLUME 44
SUPPLEMENT 2 JANUARY 2000-S155-S162
21. DONG SHIN , MD, PHD, AND THE BRINZOLAMIDE ADJUNCTIVE THERAPY
STUDY GROUP . ADJUNCTIVE THERAPY WITH BRINZOLAMIDE 1 % OPHTALMIC
SUSPENSION (AZOPT®) IN PATIENTS WITH OPEN- ANGLE GLAUCOMA OR OCULAR
HYPERTENSION MAINTENED ON TIMOLOL THERAPY .SURVEY OF OPHTALMOLOGY -
VOLUME 44 SUPPLEMENT 2 JANUARY 2000-S163-S168
22. MAC KEAN JM,ELKINGTON AR, COMPLIANCE WITH TREATMENTOF PATIENTS WITH
CHRONIC OPEN-ANGLE GLAUCOMA .Br J OPHTALMOL,1983;67:4649

23. BLOCH S,ROSENTHAL AR ,FRIEDMAN L,CALDAROLLA P, PATIENT COMPLIANCE IN GLAUCOMA .BR J OPHTALMOL,1977;61 :531-534.
24. GRANSTROM PA, GLAUCOMA PATIENTS NON-COMPLIANT WITH THEIR DRUG THERAPY: CLINICAL AND BEHAVIOURAL ASPECTS .BR J OPHTALMOL,1982;66: 464-470.
25. KASS MA, MELTZER DW,GORDON M,COOPER D, GOLD BERG J.COMPLIANCE WITH TOPICAL TIMOLOL TREATMENT.AM J OPHTALMOL,1987;103 :188-193
26. PANELS DOREMA, JANVIER 2000, GERS, JANVIER 2000,
27. ALAIN BECHETOILLE - GLAUCOMES A PRESSION NORMALE, JAPPERENARD
28. ARMAND DAYAN- QUE SAIS-JE, LE MARKETING, PUF, CHAPITRE VI
29. ARMAND DAYAN - QUE SAIS-JE, LA PUBLICITE, PUF
30. CHEF DE PRODUIT, EDITIONS ORGANISATION, STRATEGIE, METHODES, OUTILS, PERSPECTIVES, CHAPITRE VII, DEVELOPPEMENT ET LANCEMENT DU NOUVEAU PRODUIT
31. ARMAND DAYAN - MANUEL DE GESTION, LIVRE II, VOLUME 1, INNOVATION ET LANCEMENT DE NOUVEAUX PRODUITS, ELLIPSES/AUF, UNIVERSITES FRANCOPHONES
32. LENDREVIC, LINDON - MERCATOR- THEORIE ET PRATIQUE DU MARKETING, DALLOZ, 5EME EDITION, P. 588

Annexes

Visuels campagne USA

Visuel campagne Espagne

Invitation de la SFO

Exemple de mailings

La fiche posologique AZOPT®

L'aide de visite AZOPT® (ADV)

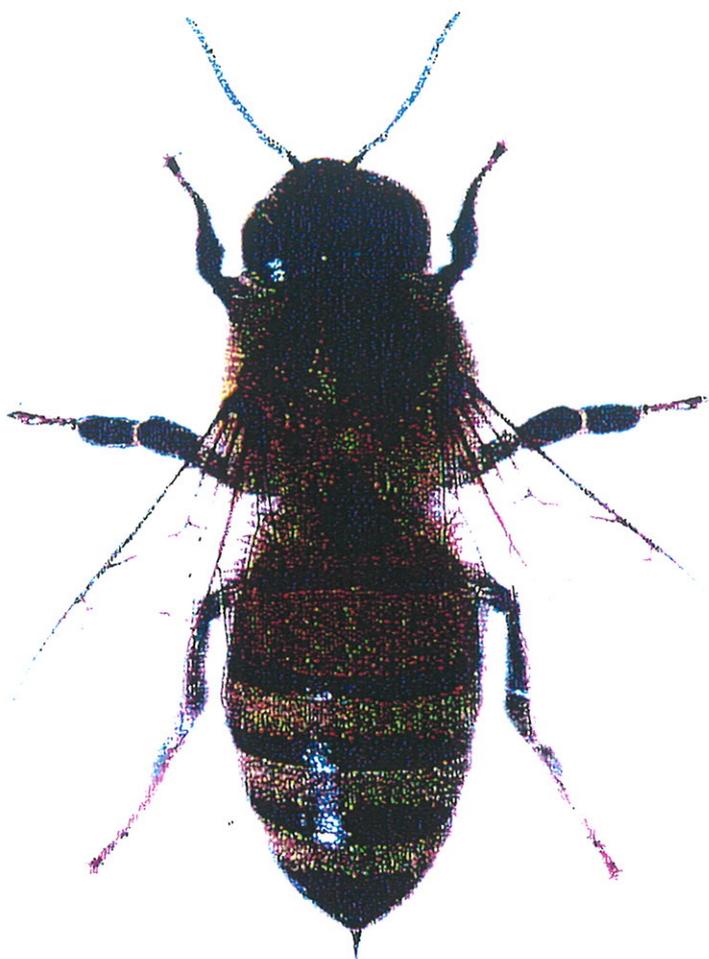
Image 3 D du site d' action du BRINZOLAMIDE



**Trusopt[®]
burns.**



**AZOPT[®] is
comfortable.**



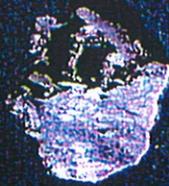
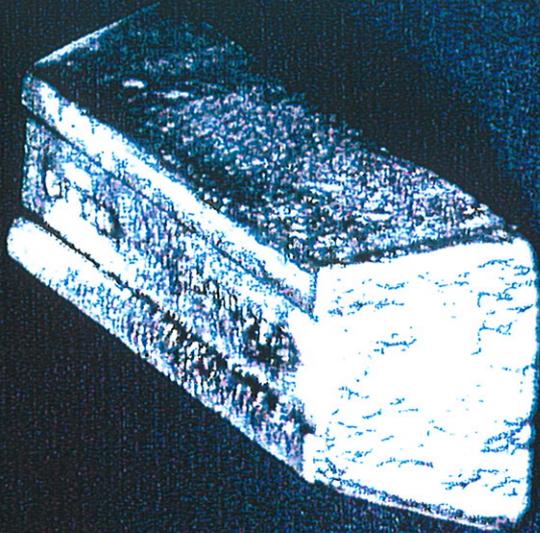
**Nothing
stings like
noncompliance.**



**Help them
comply comfortably
with AZOPT®.**

IAC

Una nueva molécula



AzoptTM
Bristol-Myers Squibb

la nueva generación
antiglaucoma

SYMPOSIUM



PRÉSIDENT ET MODÉRATEUR: PR. ALAIN BEGETOILE, PRÉSIDENT DU GIG

INTRODUCTION

PR. BEGHENOILLE
ET PR. VAUCHEFRET (ALGON FRANCE)

1 LES AVANCÉES DIAGNOSTIQUES
DANS LE GLAUCOME
PR. J.P. RENARD

2 LA THÉRAPEUTIQUE :
VERS UN CONSENSUS ?
PR. J.PH. NORMANN

3 BRINZOLAMIDE

○ PHARMACOLOGIE ET EFFICACITÉ
RECHERCHE DE LA DOSE EFFICACE
J.E. MICHAUD (GR&D ALGON)

○ DOSES ACTIVES ET POSOLOGIE
EFFICACITÉ EN MONOTHÉRAPIE
PR. PH. DENIS

○ EFFICACITÉ EN ASSOCIATION
PR. A. BRON
○ TOLÉRANCE LOCALE
PR. J.F. ROULEAND

HOTEL MERIDIEN PARIS PORTE MAILLOT
LUNDI 8 MAI A 19H00



HYPERTENSION INTRA-OCULAIRE

NOUVEAU

A
comme

Associé

Arrivée

V
comme

198

A
comme

ACTIF



1 goutte
2 fois par jour

10 mg/ml
brinzolamide

Azopt

très bientôt
pour plus d'informations...

1^{er} Septembre 2000

Cher Docteur

Les Laboratoires ALCON sont heureux de vous informer de la mise sur le marché d'un nouveau collyre indiqué dans le traitement du glaucome :

AZOPT® 10 mg/ml

collyre en suspension

brinzolamide

nouvel Inhibiteur
de l'Anhydrase Carbonique topique

AZOPT® apporte plusieurs avantages

- Contrôle efficace de la PIO
- Posologie facile et pratique : 1 goutte 2 fois par jour en monothérapie ou en association.
- Suspension microfine et pH 7.5 comparable aux larmes naturelles

AZOPT® est synonyme de confort, compliance et contrôle dans le traitement du glaucome.

AZOPT® est indiqué pour diminuer la PIO élevée en cas d'hypertension intra-oculaire, de glaucome à angle ouvert,

- en monothérapie chez les patients ne répondant pas aux bêta-bloquants ou chez les patients pour qui les bêta-bloquants sont contre-indiqués.
- en association avec les bêta-bloquants.

- 
- AZOPT® 10 mg/ml, collyre en suspension
 - Flacon 5 ml à agiter avant emploi
 - Durée de conservation : 4 semaines après ouverture
 - CIP : 354 349.7
 - Liste I
 - Prix Public : 96,60 FF (14,73 €)
 - Remb. Séc. Soc. à 65 %
 - Agréé Collectivités
 - Disponible le 1^{er} septembre 2000

Nous vous remercions de réserver le meilleur accueil à votre délégué ALCON qui vous présentera AZOPT® lors de sa prochaine visite.

Restant à votre disposition pour toute information complémentaire, nous vous prions de croire, Cher Docteur, à l'assurance de notre considération distinguée.



Pharmacien Responsable
Président Directeur Général

PS : Mentions légales au verso

LABORATOIRES ALCON - SA AU CAPITAL DE 32 510 500 F - RCS NANTERRE B 652 109 044

ALCON FRANCE - 4 RUE HENRI STE-CLAIRE DEVILLE
92583 RUEIL-MALMAISON CEDEX - TEL 01 47 49 41 00 FAX 01 47 49 41 97
ALCON BELGIUM - 11 AVENUE DE LA LIBERATION 1150 BRUXELLES
ALCON GERMANY - 11 RUE DE LA LIBERATION 1150 BRUXELLES

CENTRE DE DISTRIBUTION - PORT AUTONOME ROUTE DU MOLE 23 BÂTE 30
92230 GENNEVILLE-LES-BAINS - TEL 01 47 49 48 81 FAX 01 40 45 16 26
BERLIN - 10 RUE DE LA LIBERATION 10117 BERLIN - TEL 030 20 20 20 20
PARIS - 4 RUE HENRI STE-CLAIRE DEVILLE 92583 RUEIL-MALMAISON CEDEX - TEL 01 47 49 41 00 FAX 01 47 49 41 97

Azopt®

10 mg/ml collyre en suspension
brinzolamide

Stratégie d'utilisation

200

Glaucome Primitif à Angle Ouvert
Hypertension Intra-oculaire

En monothérapie

Non répondeurs
aux
béta-bloquants

Béta-bloquants
contre-
indiqués

AZOPT® 10 mg/ml
2 gouttes/jour

En association

PIO cible
non atteinte
sous béta-bloquant

AZOPT® 10 mg/ml
2 gouttes/jour
+
béta-bloquant

GLAUCOME PRIMITIF A ANGLE OUVERT
HYPERTENSION INTRA-OCULAIRE

Azopt®

10 mg/ml collyre en suspension
brinzolamide

1 goutte
2 fois par jour

1 flacon par mois
de traitement

Remb. Sec. Soc. 65%



Natrol P 1505 - Sept 2000

GLAUCOME PRIMITIF A ANGLE OUVE
HYPERTENSION INTRA-OCULAIRE

Azopt®

10 mg/ml collyre en suspen
brinzolamide



Nouvel inhibiteur
de l'anhydrase carboniq

L'associé
qui fait la différence

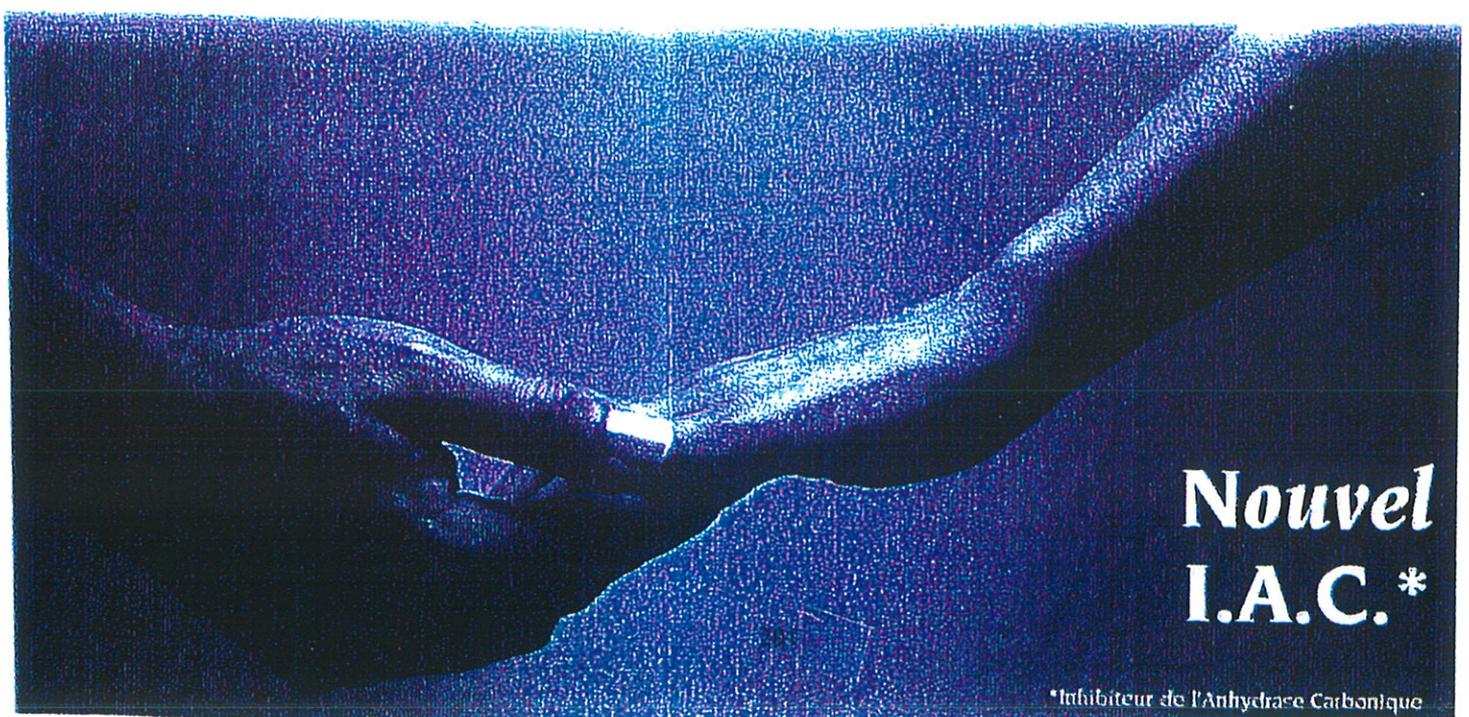


Azopt®

10 mg/ml collyre en suspension
brinzolamide

*L'associé
qui fait la différence*

Novartis 09/2000



**Nouvel
I.A.C.***

*Inhibiteur de l'Anhydrase Carbonique

GLAUCOME PRIMITIF A ANGLE OUVERT - HYPERTENSION INTRA-OCULAIRE

Azopt®

10 mg/ml collyre en suspension
brinzolamide

Pour atteindre votre objectif de PIO

**POSOLOGIE
SIMPLE**

**1 goutte
matin et soir**



**LONGUE
CONSERVATION**

**1 mois après
ouverture du flacon**

Confort de prescription

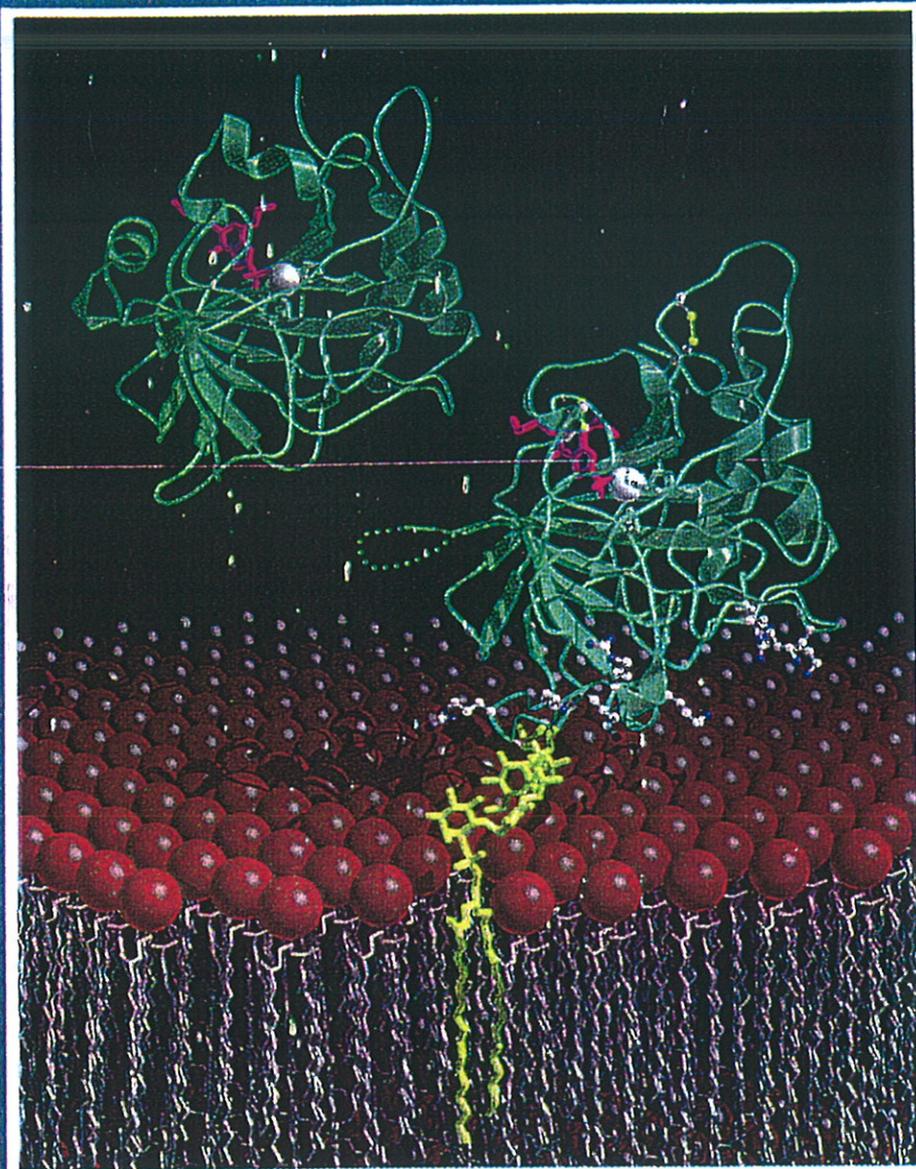
1 flacon (5 ml) = 1 mois de traitement

Azopt®

10 mg/ml collyre e
brinzolamide

Alcon
FRANCE

Confort, Compliance, Contrôle



Cover: Brinzolamide (in magenta) bound within the active site of the two key carbonic anhydrase (CA) isozymes which are thought to be important for aqueous humor formation is shown. Single crystal X-ray structures of the brinzolamide/enzyme complex with cytosolic carbonic anhydrase II (upper left) and membrane bound carbonic anhydrase IV (lower right) highlight the binding of the inhibitor to the active site zinc atom (white spheres). The red spheres and associated silver tails represent the phospholipid bilayer of a cell and the series of yellow atoms of the CA-IV structure represent the glycosylphosphatidylinositol tail which anchors this isozyme to the cell surface.

Abréviations

PIO : Pression Intra - Oculaire

IOP : IntraOcular Pressure

AC : Anhydrase Carbonique

IAC : Inhibiteur de l'Anhydrase Carbonique

CAI : Carbonic Anhydrase Inhibitor

GPAO : Glaucome par Ouverture de l'Angle

Abstract

POUZARGUE Christophe-Noël

Therapeutic class of topic Carbonic Anhydrase Inhibitor use in glaucoma treatment-.Comparison of Dorzolamide-Trusopt® / Brinzolamide-Azopt® -- The marketing launch of a new topical antiglaucoma Azopt® Brinzolamide .

ABSTRACT:

The first part of the study introduces eye anatomy ,aqueous humor secretion,carbonic anhydrase inhibitor and glaucoma.

This part describes topical carbonic anhydrase inhibitor and their incidence Intraocular pressure (IOP).

The comparison between Dorzolamide-Trusopt® / Brinzolamide-Azopt® witch are both carbonic anhydrase inhibitor (CAI) use in glaucoma medical treatment is shown in the end of this part.

We compare Dorzolamide-Trusopt® / Brinzolamide-Azopt® clinical studies on efficacy, discomfort,intolerance.

This part concludes that Brinzolamide-Azopt® give a new opportunity in glaucoma medical treatment.

The second part presents the marketing launch of a new topical CAI: Azopt® - Brinzolamide.

TABLE DES MATIERES

Chapitre I - Partie	12
Chapitre I - Partie A.....	12
A-1 La segmentation anatomique de l'œil	13
A-1-1 Le globe oculaire	13
A-1-1-1 Forme du globe oculaire.....	13
A-1-1-2 Poids et consistance.....	13
A-1-1-3 Localisation du globe oculaire	13
A-1-1-4 Anatomie du globe oculaire	13
A-1-1-4-1 <i>Les membranes concentriques du globe oculaire</i>	<i>14</i>
A-1-1-4-2 <i>Les milieux transparents du globe oculaire.....</i>	<i>16</i>
A-1-2 Le segment antérieur	16
A-1-2-1 La Chambre Antérieure (C.A.).....	17
A-1-2-2 La Chambre Postérieure (C.P.).....	17
A-1-3 Le segment postérieur	17
A-1-4 Les voies optiques	20
A-1-4-1 Origine.....	20
A-1-4-2 Trajet	20
A-1-4-3 Le chiasma.....	20
A-1-3-4 La terminaison.....	20
A-1-5 Les voies lacrymales.....	22
A-1-5-1 Présentation de l'appareil lacrymal.....	22
A-1-5-2 La production des glandes lacrymales.....	22
A-1-6 Les paupières.....	24
A-1-6-1 Présentation	24
A-1-7 La cavité osseuse : l'orbite.....	25
Chapitre I - Partie B L'humeur aqueuse.....	26
B-1- Les caractéristiques physiques de l'humeur aqueuse.....	26
B-2 Les caractéristiques chimiques de l'humeur aqueuse	27
B-2-1 La composition chimique de l'humeur aqueuse	27
B-3 La sécrétion et l'élimination de l'humeur aqueuse	29
B-4 Le rôle de l'humeur aqueuse.....	31
B-5 Le trajet de l'humeur aqueuse.....	31

Chapitre I - Partie C Rappels de Notions	33
C-1 Etude de zones anatomiques particulières	33
C-1-1 Etude de L'angle irido-cornéen.....	33
C-1-2 Les enveloppes ou tuniques de l'œil et vascularisation rétinienne.....	35
C-1-3 Le nerf optique	36
C-2 L'Anhydrase Carbonique	39
C-3 Notion de Pression Intra-Oculaire- PIO	41
C-3-1 La pression nécessaire à la formation de l'humeur aqueuse	41
C-3-2 La résistance à l'écoulement	41
C-3-3 La pression veineuse épisclérale	41
C-3-4 La pression oculaire cible et pression oculaire critique.....	42
Chapitre I - Partie D La pathologie du glaucome	43
D-1 La pathologie du glaucome	43
D-1-1 Introduction	43
D-1-2 Epidémiologie du glaucome.....	43
D-1-3 Définition de la pathologie du glaucome.	43
D-1-4 Comprendre le glaucome	44
D-1-4-1 Formation de l'humeur aqueuse.....	44
D-1-4-2 Pathogénie du glaucome.....	45
D-1-4-3 Séquelles à court et long terme	45
D-2 Les types de glaucomes	46
D-2-1 Le glaucome à angle fermé ou aigu.....	46
D-2-1-1 Rappels anatomiques et définitions.....	46
D-2-1-2 Le glaucome primitif par fermeture de l'angle	47
D-2-1-3 Physiologie	48
D-2-1-4 Explication schématique du glaucome primitif par fermeture de l'angle.....	49
D-2-1-5 Signes cliniques.....	51
D-2-1-6 Diagnostic et diagnostic différentiel	52
D-2-1-7 Traitement du glaucome à angle fermé	53
D-2-2 Le glaucome à angle ouvert ou chronique.....	54
D-2-2-1 Définition	54
D-2-2-2 Les formes cliniques.....	54

D-3 Traitements	57
D-3-1 Les Traitements classiques & Les grandes classes thérapeutiques.....	57
D-3-2 Les alternatives thérapeutiques au traitement du glaucome	58
D-3-2-1 Les bêta-bloquants : le timolol, TIMOPTOL®.....	59
D-3-2-2 Le brimonidine ALPHAGAN® - Allergan France SA - La stimulation hypersélective de la fonction α_2	61
D-3-2-3 Le XALATAN Iatanoprost - Pharmacia & Upjohn SA	62
D-3-2-4 COSOPT®-Merck&Sharp&DOHME Chibret.....	62
 Chapitre I - Partie E Dorzolamide- TRUSOPT®.....	65
E-1 Introduction	65
E-2 Caractéristiques physico-chimiques de DORZOLAMIDE	65
E-3 La présentation de la spécialité TRUSOPT® Dorzolamide.....	66
E-3-1 Dénomination du médicament	66
E-3-2 Composition qualitative et quantitative	66
E-3-3 La conservation	66
E-3-4 Le conditionnement de la spécialité TRUSOPT®	67
E-4 Les données cliniques de dorzolamide.....	67
E-4-1 Instructions pour l'utilisation et la manipulation, et l'élimination.....	67
E-4-2 Identification - Dosage du chlorhydrate de Dorzolamide	68
E-4-3 Indications thérapeutiques.....	68
E-4-4 Posologie et mode d'administration	69
E-4-5 Contre-indications	69
E-4-6 Mises en garde et précautions particulières d'emploi.....	69
E-4-7 Interactions avec d'autres médicaments	70
E-4-8 Grossesse et allaitement	71
E-4-9 Effets indésirables	71
E-4-10 Surdosage	72
E-5 Les propriétés pharmacologiques	72
E-5-1 Propriétés pharmacodynamiques de Dorzolamide	72
E-5-1-1 Mécanisme d'action	72
E-5-1-2 Effets pharmacodynamiques - Effets cliniques	73
E-5-2 Les propriétés pharmacocinétiques	73

Chapitre I - Partie F Brinzolamide- AZOPT®	76
F-1 Introduction	76
F-2 Les caractéristiques physico-chimiques du BRINZOLAMIDE	76
F-3 Composition qualitative et quantitative	77
F-4 Le développement du produit et profil de formulation	77
F-5 La présentation de la spécialité AZOPT® BRINZOLAMIDE	78
F-6 Les données cliniques	79
F-6-1 Indications thérapeutiques	79
F-6-2 Posologie et mode d'administration	79
F-6-3 Contre-indications	80
F-6-4 Mises en garde spéciale et précautions particulières d'emploi	80
F-6-5 Interactions avec d'autres médicaments	81
F-6-6 grossesse et allaitement	82
F-6-6-1 Grossesse	82
F-6-6-2 Allaitement	82
F-6-7 Effets indésirables	82
F-6-7-1 Effets indésirables oculaires.....	82
F-6-7-2 Effets indésirables systémiques.....	83
F-7 Les propriétés pharmacologiques de brinzolamide	84
F-7-1 Propriétés pharmacodynamiques de brinzolamide- AZOPT®	84
F-7-2 Propriétés pharmacocinétiques de brinzolamide-AZOPT®.....	85
F-7-3 Données de sécurité précliniques	86
 Chapitre I - Partie G	87
G-1 Introduction	87
G-2 Structure enzymatique	87
G-2-1 Cas du Brinzolamide	87
G-3 Propriétés pharmacocinétiques	88
G-3-1 Cas de dorzolamide -TRUSOPT®	88
G-3-2 Cas de brinzolamide AZOPT®	89

G-4	Mise au point des posologies	91
G-4-1	Cas de dorzolamide TRUSOPT®	91
G-4-2	Recherche du nombre d'instillation optimal	92
G-4-2-1	Cas de dorzolamide TRUSOPT®	92
G-4-3	Cas de brinzolamide AZOPT®	93
G-4-3-1	AZOPT® versus Placebo	93
G-5	Etude toxicologique	95
G-5-1	Toxicité aigue	95
G-5-1-1	DORZOLAMIDE TRUSOPT®	95
G-5-1-2	Brinzolamide AZOPT®	95
G-5-2	Mutagenicité	96
G-5-2-1	DORZOLAMIDE TRUSOPT®	96
G-5-2-2	Brinzolamide AZOPT®	96
G-5-3	Pouvoir cancérigène	96
G-5-3-1	DORZOLAMIDE TRUSOPT®	96
G-5-3-2	Brinzolamide AZOPT®	97
G-5-4	Etude sur la reproduction et le développement	97
G-5-4-1	DORZOLAMIDE TRUSOPT®	97
G-5-4-2	Brinzolamide AZOPT®	98
G-6	Profil de tolérance du Brinzolamide	99
G-6-1	Tolérance	99
G-6-2	Effets indésirables	99
G-6-3	Acuité visuelle et signes et symptômes oculaires	100
G-6-4	Evaluation de l'état cornéen	100
G-6-5	Données biologiques	100
G-6-6	Utilisation chez le sujet âgé	101
G-6-7	Mises en garde particulières	101
G-6-8	Précautions d'emploi et contre-indications	102
G-6-9	Interactions médicamenteuses	103
Chapitre I - Partie H	104	
H-1	Etude clinique comparée sur l'efficacité	104
H-1-1	Les IAC en monothérapie	104
H-1-1-1	Mise au point des posologies	104
H-1-1-1-1	Dorzolamide -TRUSOPT® en monothérapie	104
H-1-1-1-2	Brinzolamide AZOPT® en monothérapie	106

H-1-1-2	Etude de l'Efficacité de brinzolamide AZOPT® sur la baisse de PIO.....	107
H-1-1-2-1	<i>L'efficacité de brinzolamide AZOPT® sur la baisse de PIO en monothérapie.....</i>	<i>107</i>
H-1-1-2-2	<i>Etudes d'efficacité</i>	<i>109</i>
H-1-2	Les IAC en association.....	111
H-2	Etude comparée sur la tolérance.....	113
H-2-1	Etudes de tolérance à l'instillation.....	113
H-2-1-1	Protocole.....	113
H-2-1-2	Résultats des études de tolérance à l'instillation	114
H-3	Niveau d'amélioration du service médical rendu	121
H-4	Analyse des répondeurs.....	122
H-5	Etude des effets indésirables.....	123
H-5-1	Effets oculaires.....	123
H-5-2	Effets systémiques.....	123
H-6	Le brinzolamide AZOPT® en traite-ment à long terme	124
CONCLUSION - Chapitre I.....		125
Chapitre II - Partie A Le lancement d'un nouvel antiglaucomateux AZOPT® au sein d'ALCON France.....		
A-1 Etude de la concurrence.....		126
A-1-1	Les principaux laboratoires pharmaceutiques présent sur le marché du glaucome.....	126
A-1-2	Les principaux produits du marché du glaucome.....	127
A-2	Les lancements réussis d'AZOPT® dans d'autres pays	129
A-2-1	La campagne internationale d'AZOPT®.....	129
A-2-2	La campagne européenne d'AZOPT®.....	129
A-3-	Etude théorique du lancement d'un nouveau produit ?	130
A-3-1	Pourquoi lancer un nouveau produit ?	130
A-3-2	Développement et lancement d'un nouveau produit.....	131
A-3-2-1	Définissons un produit nouveau	132
A-3-2-2	Les étapes du lancement d'un produit	132
A-3-2-3	La fixation du prix et les négociations	136
A-3-2-4	La politique de lancement de nouveaux produits chez ALCON	136

Chapitre II - Partie B Etude qualitative d'AZOPT®	137
B-1 Etude du Focus Group AZOPT®	137
B-2 Quelles sont donc les stratégies de prescription en monothérapie ou en association dans la pathologie du glaucome ?	138
B-3 Les critères de choix des thérapeutiques	139
B-4 La perception des différentes classes thérapeutiques	140
B-4-1 Les β -bloquants	140
B-4-1-1 Paroles d'ophtalmologistes	141
<i>B-4-1-1-1 La stratégie thérapeutique.</i>	<i>141</i>
<i>B-4-1-1-2 Les critères de choix.</i>	<i>141</i>
<i>B-4-1-1-3 Les β-bloquants : des leaders menacés.</i>	<i>142</i>
B-4-2 La perception de différents antiglaucomateux	142
B-4-2-1 Xalatan	142
<i>B-4-2-1-1 Les points forts & faibles de XALATAN ®.</i>	<i>142</i>
<i>B-4-2-1-2 Paroles d'ophtalmologistes</i>	<i>143</i>
B-4-2-2 Alphagan	144
<i>B-4-2-2-1 Les points forts & faibles d'ALPHAGAN ®.</i>	<i>144</i>
<i>B-4-2-2-2 Paroles d'ophtalmologistes</i>	<i>145</i>
B-4-2-3 Trusopt®.....	145
<i>B-4-2-3-1 Les points forts & faibles de TRUSOPT®.</i>	<i>145</i>
<i>B-4-2-3-2 Paroles d'ophtalmologistes sur TRUSOPT®.</i>	<i>146</i>
B-4-2-4 Cas particulier : Pilocarpine, un ancien toujours utile	147
B-5 Les réactions à la présentation d'AZOPT®	147
B-5-1 Les points forts & faibles d'AZOPT®.....	147
B-5-2 Paroles d'ophtalmologistes sur AZOPT®	148
B-5-3 Résultats du focus group : comment AZOPT® est perçu par les ophtalmologistes ?.....	149
 Chapitre II - Partie C Les enseignements des focus group	 151
C-1 La stratégies de prescription dans le traitement du glaucome	151
C-1-1 Stratégie de 1ère intention : la monothérapie.....	151
C-1-2 Stratégie de 2ème intention : l'association ou un changement de monothérapie.....	152
C-1-3 Schémas de traitement plus rares	153
C-1-4 Les critères de choix des thérapeutiques dans le glaucome	153
C-1-5 Objectifs et méthodologie du focus group	155

C-2 Les recommandations de l'agence Saatchi & Saatchi Healthcare	156
C-2-1 La stratégie de l'agence Saatchi & Saatchi Healthcare.....	156
C-2-2 La proposition opérationnelle de l'agence Saatchi & Saatchi Healthcare.....	157
C-2-3 La proposition budgétaire de l'agence Saatchi & Saatchi Healthcare.....	159
C-3 Les recommandations de l'agence Nex & Com Santé	160
C-3-1 La stratégie de l'agence Nex & Com Santé	160
C-3-2 Le positionnement d'AZOPT® proposé par l'agence Nex & Com Santé.....	161
C-3-3 La proposition opérationnelle de l'agence Nex & Com Santé.....	163
C-3-4 La proposition budgétaire de l'agence Nex & Com Santé.....	168
C-4 Les choix	170
C-4-1 le choix de l'agence	170
C-4-2 Le choix du positionnement d'AZOPT®.....	171
C-4-3 Définition des objectifs de lancement.....	172
Chapitre II - Partie D Mise en place du marketing opérationnel	173
D-1 Le congrès de la Société Française d'Ophtalmologie (S F O).....	173
D-1-1 La forme de l'annonce	174
D-1-2 Les points forts de la conférence AZOPT®-Brinzolamide.....	174
D-2 L'échantillonnage	180
D-2-1 Le mécanisme de l'échantillonnage.....	181
D-2-2 But de l'opération	181
D-3 Les mailings.....	181
D-4 Le séminaire en Ardèche.....	182
D-5 Conférence de presse.....	183
D-6 Le programme des « Road Show ».....	185
D-7 Le plan presse AZOPT®.....	187
Chapitre II - Partie E Conclusion : Le premier bilan du lancement d'AZOPT®	188

Bibliographie.....	190
Annexes.....	193
Abréviations	204
Abstract	205

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- *d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement,*
- *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 l'honneur, de la probité et du désintéressement,*
- *de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

POUZARGUE Christophe-Noël — La classe thérapeutique des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique topique - Etude comparée du Dorzolamide-Trusopt® / Brinzolamide-Azopt® - Le lancement marketing d'un nouvel antiglaucomateux Azopt®-Brinzolamide — f

(Thèse : Pharm. ; Limoges ; 2001)

RESUME :

Cette thèse présente dans une première partie des rappels sur l'anatomie de l'œil, l'humeur aqueuse l'anhydrase carbonique et la maladie du glaucome.

Cette première partie décrit ensuite les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique topiques présents sous forme de collyre.

La comparaison entre le chlorhydrate de Dorzolamide-Trusopt® et le Brinzolamide-Azopt®, qui sont deux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique utilisés sur le marché français comme antiglaucomateux constituent la fin de cette première partie.

Les deux spécialités pharmaceutiques Trusopt® (Dorzolamide Chlorhydrate) et Azopt (Brinzolamide) sont comparées à travers leurs propriétés et leurs études cliniques.

On s'attache à évaluer leur efficacité en monothérapie en association, leur posologie, leur tolérance respective.

Dans la deuxième partie, nous détaillons le lancement marketing d'un nouvel antiglaucomateux : Azopt® Brinzolamide.

Cette partie décrit la conception et la mise en œuvre d'une campagne marketing de lancement d'une spécialité Azopt® .

Nous développons l'intervention d'agences de communication, la description d'un focus group, le budget nécessaire qui débouche sur un succès commercial.

MOTS CLES :

- **Glaucome--Humeur aqueuse- Inhibiteur de l'anhydrase carbonique- PIO**
 - **Chlorhydrate de Dorzolamide- TRUSOPT® -**
 - **Brinzolamide - AZOPT® -Lancement Marketing**
-

JURY :

Monsieur LAGORCE Jean-François Maître de conférences - Président et Directeur de thèse
Madame CLEDAT Dominique Maître de conférences
Monsieur Bernard de la BURGADÉ Docteur en Pharmacie

POUZARGUE (Christophe-Noël). — La classe thérapeutique des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique topique. Etude comparée du Dorzolamide-Trusopt®/Brinzolamide-Azopt®. Le lancement marketing d'un nouvel antiglaucomateux Azopt®-Brinzolamide. — 215 f.; ill.; tabl.; 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 2001).

RESUME :

Cette thèse présente, dans une première partie, des rappels sur l'anatomie de l'œil, l'humeur aqueuse, l'anhydrase carbonique et la maladie du glaucome.

Cette première partie décrit ensuite les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique topiques présent sous forme de collyre.

La comparaison entre le chlorhydrate de Dorzolamide-Trusopt® et le Brinzolamide-Azopt®, qui sont deux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique utilisés sur le marché français comme antiglaucomateux constituent la fin de cette première partie.

Les deux spécialités pharmaceutiques Trusopt® (Dorzolamide Chlorhydrate) et Azopt (Brinzolamide) sont comparées à travers leurs propriétés et leurs études cliniques.

On s'attache à évaluer leur efficacité en monothérapie en association, leur posologie, leur tolérance respective.

Dans la deuxième partie, nous détaillons le lancement marketing d'un nouvel antiglaucomateux : Azopt® Brinzolamide.

Cette partie décrit la conception et la mise en œuvre d'une campagne marketing de lancement d'une spécialité Azopt®.

Nous développons l'intervention d'agences de communication, la description d'un focus group, le budget nécessaire qui débouche sur un succès commercial.

MOTS CLES :

Glaucome — Humeur aqueuse — Inhibiteur de l'anhydrase carbonique — PIO — Chlorhydrate de Dorzolamide-Trusopt® — Brinzolamide-Azopt® — Lancement marketing.

JURY :

Président

et Directeur de Thèse : M. Jean-François LAGORCE, Maître de conférences.

Juges : M^{me} Dominique CLEDAT, Maître de conférences.

M. Bernard de la BURGAGE, Docteur en Pharmacie.
