|  |  |
| --- | --- |
| DORZOLAMIDE  | **PHARMACODYNAMIE** |

Classe pharmacothérapeutique: **PREPARATIONS ANTIGLAUCOMATEUSES ET MYOTIQUES**, **INHIBITEURS DE L'ANHYDRASE CARBONIQUE**, **DORZOLAMIDE**

Code ATC: **S01EC03**

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 isœnzymes, 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).

ce médicament 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.

Effets pharmacodynamiques

Effets cliniques

Chez l'adulte

Chez les patients ayant un glaucome ou une hypertension oculaire, l'efficacité du dorzolamide administré trois fois par jour en monothérapie (PIO de base = 23 mmHg) ou deux fois par jour en addition des bêta-bloquants à usage ophtalmique (PIO de base = 22 mmHg) a été démontrée dans des études cliniques à grande échelle jusqu'à un an.

L'effet de diminution de la PIO par le 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.

Chez l'enfant

Une étude clinique, d'une durée de 3 mois, multicentrique, en double insu, contrôlée *versus* traitement actif, a été menée chez 184 enfants (dont 122 sous dorzolamide) âgés d'1 semaine à moins de 6 ans, atteints d'un glaucome ou souffrant d'une pression intra-oculaire élevée (PIO à l'inclusion supérieure à 22 mmHg) pour évaluer la sécurité d'emploi de ce médicament administré localement 3 fois par jour. Dans les deux groupes, environ la moitié des patients avaient un diagnostic de glaucome congénital; les autres étiologies les plus fréquentes étaient le syndrome de Sturge Weber, une dysgénésie irido-cornéale mésenchymateuse ou l'aphaquie. La distribution par âge et par traitement lors de la phase de monothérapie était la suivante:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Dorzolamide 2 %  | Timolol  |  |
| Cohorte d'âge < 2 ans  | N = 56Tranche d'âge: 1 à 23 mois  | Timolol LP 0,25 % N = 27Tranche d'âge: 0,25 à 22 mois  |  |
| Cohorte d'âge = 2 ans et < 6 ans  | N = 66Tranche d'âge: 2 à 6 ans  | Timolol 0,50 % N = 35Tranche d'âge: 2 à 6 ans  |  |

Pour les deux cohortes d'âge, environ 70 patients ont reçu le traitement pendant au moins 61 jours et environ 50 patients ont reçu entre 81 et 100 jours de traitement.

Si la PIO n'était pas contrôlée de façon appropriée par le dorzolamide ou Timolol LP en monothérapie, une modification du traitement avec levée de l'insu était effectuée de la façon suivante: 30 patients de moins de 2 ans sont passés à une bithérapie Timolol LP 0,25 % une fois par jour et dorzolamide 2 % trois fois par jour, 30 patients de plus de de 2 ans sont passés à une association fixe de dorzolamide 2 % / Timolol 0,5 % deux fois par jour.

Au total, cette étude n'a pas mis en exergue de problème supplémentaire de sécurité d'emploi chez l'enfant: environ 26 % des patients (20 % chez les patients sous dorzolamide en monothérapie) ont eu des effets secondaires liés au traitement dont la majorité étaient observés au niveau de l'œil et non graves comme une sensation brûlante et cuisante, une douleur et une sensation de piqûre. Un faible pourcentage (< 4 %) a eu un œdème de la cornée ou une vue brouillée. Les réactions locales semblent aussi fréquentes avec le produit de comparaison. Depuis la mise sur le marché, des cas d'acidose métabolique ont été rapportés chez les patients très jeunes particulièrement chez ceux atteints d'immaturité ou d'insuffisance rénale.

Les données d'efficacité en pédiatrie suggèrent que la baisse moyenne de la PIO observée dans le groupe dorzolamide était comparable à la baisse moyenne de la PIO observée dans le groupe Timolol bien qu'une baisse numérique légèrement plus importante ait été observée dans le groupe Timolol.

Aucune étude d'efficacité au long cours (plus de 12 semaines) n'est disponible.