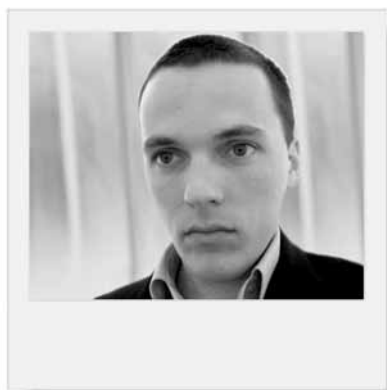


Glaucome : quoi de neuf ?



→ **F. APTEL**
Clinique Ophtalmologique
Universitaire, CHU,
GRENOBLE.

Les connaissances et pratiques cliniques dans le domaine du glaucome n'ont pas profondément changé ces dernières années, mais évoluent néanmoins progressivement.

Sur le plan de la physiopathologie, les liens entre l'élévation de la pression intraoculaire et l'accroissement du risque d'apparition ou d'aggravation d'un glaucome sont clairement démontrés depuis plusieurs années maintenant. A contrario, les mécanismes anatomiques, cellulaires et moléculaires de l'élévation de la pression intraoculaire et de la mort des cellules ganglionnaires rétiniennes restent largement incompris. Ces dernières années, d'assez nombreux travaux se sont intéressés aux rôles potentiels des altérations des propriétés biomécaniques des tissus conjonctifs de

l'œil dans la survenue de la neuropathie glaucomateuse.

Sur le plan du diagnostic, les analyseurs de la couche des fibres optiques et de la tête du nerf optique apparus ces dix dernières années aident à la mise en évidence de la maladie glaucomateuse et de sa progression, mais ne sont finalement qu'une aide complémentaire de méthodes déjà existantes telles que l'examen clinique de la papille optique et la périmétrie. Dans ce domaine du diagnostic de la maladie et de ses facteurs de risque, les nouveautés concernent surtout le développement de dispositifs – invasifs ou non – de mesure en continu de la pression intraoculaire, permettant d'apprécier plus finement les variations à court ou moyen terme de celle-ci, et aidant ainsi à comprendre les relations entre l'élévation et les fluctuations de la pression intraoculaire, et l'accélération de la mort des cellules ganglionnaires.

Sur le plan du traitement médical, la dernière évolution majeure reste l'avènement de la classe des analogues de prostaglandines, survenu maintenant il y a presque 15 ans. Toutes les molécules ou stratégies neuroprotectrices ont échoué à faire la preuve de leur efficacité, et ne sont pas utilisées en pratique clinique courante. De nombreux travaux présentés ces dernières années laissent néanmoins penser que l'arrivée d'une ou plusieurs nouvelles classes thérapeutiques destinées à abaisser la pression intraoculaire est imminente.

Cet article se propose de présenter une brève revue des publications de l'année 2011, abordant ces trois thèmes prin-

cipaux de la physiopathologie, des méthodes diagnostiques et thérapeutiques des glaucomes.

Physiopathologie : altérations des propriétés mécaniques des tissus oculaires

Différents arguments laissent penser que la lame criblée peut être le site anatomique de différents événements pouvant aboutir à l'apoptose des cellules ganglionnaires rétiniennes. La lame criblée est composée de différentes lamelles de tissus conjonctifs et d'élastine, empilées les unes sur les autres, et perforées d'environ 200 à 300 pores destinés au passage des cellules ganglionnaires rétiniennes. Des astrocytes constituent le tissu de soutien des cellules ganglionnaires rétiniennes lors de leur passage dans ces pores, les séparant des tissus conjonctifs des lamelles de la lame criblée, et les séparant entre elles. La lame criblée permet donc le passage de différents éléments nerveux et vasculaires, son anatomie et ses propriétés biomécaniques étant destinées à préserver ces éléments du gradient de pression existant entre l'intérieur du globe oculaire et les espaces sous-arachnoïdiens. Il a donc été suggéré que des modifications de l'anatomie et/ou des propriétés biomécaniques (compressibilité, déformabilité, élasticité, perméabilité, etc.) de la lame criblée et de la sclère située au voisinage de celle-ci pouvaient, lors de variations de la pression intraoculaire ou du gradient de pression translaminaire, entraîner un étirement, une compression, un cisaillement ou une torsion des

axones des cellules ganglionnaires, et initier l'engagement de ces cellules sur la voie de l'apoptose cellulaire.

La réponse de la lame criblée et de différentes structures papillaires et péripapillaires à des variations de pression avait jusqu'à présent été déterminée ex vivo sur des globes oculaires humains prélevés post mortem, in vivo à l'aide de différents modèles animaux, ou à l'aide de modèles mécaniques théoriques. Yang *et al.* avaient ainsi analysé les variations de position de la lame criblée induites par des variations expérimentales de la pression intraoculaire sur des yeux de singes atteints de glaucomes chroniques induits par une photocoagulation du trabéculum [1]. Les analyses histomorphométriques montraient une augmentation modérée de la déformabilité de la lame criblée et du canal scléral, comparée à la réponse des tissus de l'œil contrôlé sain. Les conclusions de ces études animales peuvent néanmoins être limitées par la nécessité de préparer les tissus avant de les analyser, et également par le fait qu'elles sont réalisées sur des modèles de glaucomes qui peuvent différer largement des glaucomes primitifs rencontrés chez l'humain.

Afin de pouvoir plus précisément étudier l'influence des propriétés biomécaniques de la lame criblée et des différents tissus conjonctifs de la tête du nerf optique dans la survenue d'un glaucome primitif chez l'humain, différentes équipes ont profité des avancées des méthodes d'imagerie optique, notamment de la tomographie par cohérence optique *Spectral Domain* combinée à des méthodes d'analyse du signal permettant une étude en profondeur de tissus diffusants.

Dans l'équipe de Chauhan au Canada, Agoumi *et al.* ont récemment mesuré chez des sujets glaucomateux, des sujets sains du même âge et des sujets sains jeunes le déplacement des tissus pré-laminaires et le déplacement de la lame

criblée induits par une élévation de la pression intraoculaire provoquée par une indentation du globe [2] (*fig. 1*). Sur l'ensemble des trois groupes et lors d'une élévation moyenne de 12 mmHg de la pression intraoculaire, le déplacement postérieur des tissus pré-laminaires était en moyenne de 15,7 μm , et le déplacement postérieur de la lame criblée de seulement 0,5 μm . Le déplacement postérieur de la lame criblée était comparable dans les 3 groupes de patients, et jamais statistiquement significatif. A contrario, le déplacement postérieur des tissus pré-laminaires était plus important chez les sujets sains âgés ou jeunes que chez les sujets glaucomateux (20,8 et 19,6 μm versus 6,8 μm). Les auteurs ont donc conclu que la lame criblée des patients glaucomateux n'était pas plus sensible à une élévation brutale de la pression intraoculaire que celle des patients sains, et que les modifications de surface de la papille observées lors d'une telle modification de la pression intraoculaire étaient liées à une compression des tissus pré-laminaires. Ces constatations peuvent expliquer les réductions de l'excavation papillaire parfois rapportées après réduction médicale ou chirurgicale de la pression intraoculaire, notamment chez les sujets jeunes.

Dans une autre étude de méthodologie sensiblement différente, Sehi *et al.* ont recherché d'éventuelles relations entre les fluctuations diurnes de la pression intraoculaire et les variations diurnes

de la morphologie de la tête du nerf optique [3]. Différents paramètres dont le volume de l'excavation et le volume de l'anneau neurorétinien étaient significativement corrélés aux valeurs de la pression intraoculaire chez des patients glaucomateux, mais également et dans des proportions comparables chez des patients sains. Cette étude échouait donc également à montrer une réponse différente des tissus de la tête du nerf optique aux variations de la pression intraoculaire chez des patients glaucomateux et des patients sains.

Une autre question fréquemment soulevée est de savoir si les tissus du segment antérieur de l'œil, notamment la cornée, présentent des propriétés biomécaniques voisines de celles de la lame criblée et de la sclère située à proximité de la tête du nerf optique, permettant ainsi par l'étude des propriétés viscoélastiques de la cornée d'estimer la susceptibilité du nerf optique à des variations de la pression intraoculaire. Différentes études récemment publiées semblent infirmer cette hypothèse. Hayes *et al.* ont ainsi montré qu'il n'existait pas de différence significative de l'hystérésis cornéen entre des yeux glaucomateux présentant une zone d'atrophie péripapillaire β et ceux indemnes d'une telle atteinte [4]. Mansouri *et al.* ont retrouvé peu ou pas d'associations significatives entre les différents paramètres mesurés par l'*Ocular Response Analyser* (notamment *Corneal*

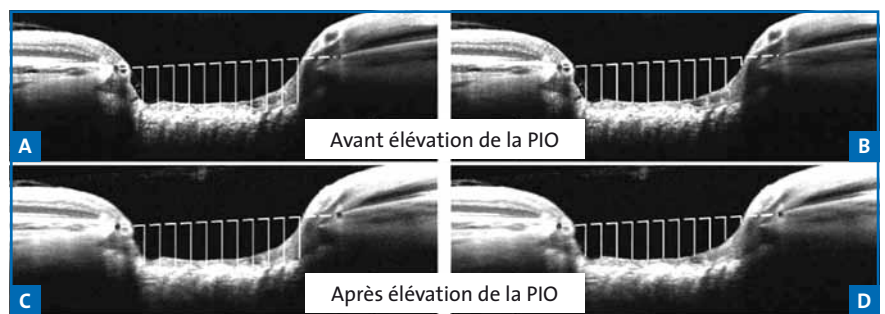


FIG. 1: Coupes en tomographie par cohérence optique avant et après élévation de la pression intraoculaire (PIO). Estimation de la position antéropostérieure de la lame criblée (A et C) et des tissus pré-laminaires (B et D). D'après Agoumi et al. [2].

Hysteresis et Corneal Resistance Factor) et l'importance des déficits périmétriques ou l'amincissement de la couche des fibres optiques [5].

Diagnostic : méthodes de mesure en continu de la pression intraoculaire

De façon similaire à de nombreux paramètres et fonctions biologiques, la pression intraoculaire n'a pas une valeur constante et varie aussi bien au cours du nyctémère que sur des périodes de plusieurs mois ou années. Chez le sujet sain, les fluctuations nyctémérales de la pression intraoculaire sont modérées, ne dépassant généralement pas 5 mmHg. Chez les sujets hypertones ou glaucomateux, ces fluctuations sont plus importantes et participent probablement à la conversion des hypertopies en glaucomes ou à l'aggravation des glaucomes avérés. Certaines études ont retrouvé une corrélation entre l'importance de ces fluctuations pressionnelles, aussi bien à court terme qu'à moyen ou à long terme, et le risque de progression de la neuropathie optique glaucomateuse. Même si toutes les études ne sont pas unanimes quant au rôle des fluctuations de la pression intraoculaire sur le risque de conversion d'une hypertonie en glaucome ou d'aggravation d'un glaucome avéré, il est donc probablement important, pour chaque patient, d'estimer ces fluctuations pressionnelles, et de privilégier un traitement qui les réduise au maximum.

Une étude a montré que des mesures pressionnelles uniquement diurnes et réalisées à des horaires habituels de consultation n'identifiaient que dans 10 % à 32 % des cas les fluctuations et le maximum pressionnel atteint sur une période de 24 heures [6]. Des mesures ponctuelles de la pression, et même la réalisation d'une courbe de pression diurne, ne peuvent donc pas être considérées comme suffisantes. Jusqu'à présent, les mesures circadiennes de la pression

intraoculaire restaient réservées aux centres spécialisés et aux laboratoires d'étude du sommeil, et semblaient être difficilement envisageables à grande échelle et en pratique courante. Ces mesures circadiennes avaient également l'inconvénient de nécessiter des réveils réguliers du patient, pouvant perturber l'enchaînement des différentes phases du sommeil, et ainsi modifier les variations circadiennes mesurées.

Afin de pallier les inconvénients des méthodes actuelles, différents laboratoires et industriels travaillent à l'élaboration de dispositifs placés à la surface de l'œil, ou même directement à l'intérieur de l'œil, et permettant par téléométrie l'enregistrement des fluctuations de la pression intraoculaire sur des durées pouvant dépasser 24 heures. La lentille Triggerfish, intégrant une jauge de contrainte dans une lentille de silicone, développée par des chercheurs de l'école polytechnique de Lausanne et distribuée maintenant par la société Sensimed (Lausanne, Suisse), est le premier de ces dispositifs à avoir obtenu un marquage CE et à faire l'objet d'essais cliniques multiples. La jauge de contrainte est constituée par une couche de platine et de titane de 7 µm d'épaisseur et de 11,5 de diamètre, incluse dans une lentille en silicone d'une épaisseur de 600 µm au centre et de 200 µm en périphérie. Trois géométries de lentilles sont disponibles et adaptés à la courbure cornéenne (rayon de courbure de 8,4, 8,7 ou 9 mm). Le signal est enregistré toutes les 600 secondes pour une durée de 60 secondes. Après avoir sans doute tardé (marquage CE obtenu en 2009), quelques premiers résultats cliniques ont été présentés puis publiés l'année passée. Ces études évaluent essentiellement la tolérance de cette nouvelle méthode de mesure, mais ne réalisent pas de comparaison avec d'autres méthodes existantes, et ne permettent donc pas encore de valider les données mesurées.

Mansouri et Shaarawy ont alors réalisé une session de 24 heures de mesure chez 15 patients glaucomateux [7].

13 patients ont complété la session de mesure : une session a dû être interrompue du fait de problèmes de tolérance de la lentille, et une autre du fait d'un dysfonctionnement du dispositif. Après retrait des lentilles, un ulcère de cornée a été observé chez un patient, et 4 cas de kératites ponctuées superficielles chez 4 autres patients. Chez 9 des 13 patients, l'intensité maximale du signal a été enregistrée lors de la période nocturne. Une élévation importante et prolongée du signal a été enregistrée chez 12 des 15 patients, essentiellement en période nocturne.

Une étude de méthodologie comparable a été réalisée par Smedt *et al.*, consistant en une session de 24 heures de mesure chez 10 volontaires sains, avec un examen régulier de la stabilité de la lentille et un examen ophtalmologique complet après son retrait [8]. La tolérance semblait être bonne, avec une mobilité limitée de la lentille lors de différents examens, et la constatation d'une ulcération épithéliale peu étendue chez 3 des 10 patients après retrait de la lentille.

Traitement médical : nouvelles classes thérapeutiques

Aucune nouvelle classe thérapeutique n'a été introduite depuis l'avènement des analogues de prostaglandines, survenue il y a près de 15 ans maintenant. Les quatre classes thérapeutiques communément utilisées – analogues de prostaglandines, bêtabloquants, α_2 -agonistes et inhibiteurs de l'anhydrase carbonique – agissent soit en diminuant la production d'humeur aqueuse, soit en favorisant son élimination par voie uvéo-sclérale. Aucune de ces classes thérapeutiques n'agit principalement sur l'élimination de l'humeur aqueuse par voie trabéculaire, alors que celle-ci est largement majoritaire – responsable d'environ 80 à 90 % des capacités totales d'élimination de l'œil – et est générale-

ment responsable de l'élévation de la pression intraoculaire rencontrée en cas de glaucome. L'absence de telles classes thérapeutiques agissant sur l'élimination par voie trabéculaire peut probablement s'expliquer par la complexité des mécanismes cellulaires et biochimiques impliqués dans la régulation des différentes fonctions du trabéculum, qui restaient jusqu'à récemment majoritairement inconnus, empêchant l'identification de cibles accessibles à une thérapeutique pharmacologique.

Les différentes recherches conduites ces dix dernières années permettent maintenant de mieux comprendre l'organisation du trabéculum, et les différentes structures et voies moléculaires impliquées dans la régulation de ses fonctions qui peuvent aboutir à une élévation de la pression intraoculaire lorsqu'elles sont perturbées. Deux éléments principaux semblent déterminer les capacités de filtration du trabéculum et peuvent constituer des cibles de nouvelles thérapies : l'activité contractile des protéines du cytosquelette des cellules trabéculaires d'une part, et l'organisation structurale et le volume de la matrice extracellulaire d'autre part.

Deux nouvelles classes thérapeutiques sont ainsi constituées, les inhibiteurs des protéines Rho-kinases agissant par remodelage du cytosquelette actinique des cellules trabéculaires, et les agonistes des enzymes métallo-protéinases agissant par remodelage de la matrice extracellulaire. Les premiers résultats d'études cliniques humaines réalisées chez des volontaires sains ou chez des patients glaucomateux ont été présentés ou publiés récemment, et donnent un premier aperçu de l'intérêt et de la place potentielle de ces nouvelles classes thérapeutiques. Plusieurs essais cliniques de phase 3 doivent débuter, et devraient donc très probablement aboutir à l'utilisation de ces traitements en pratique courante.

Le laboratoire japonais Kowa a présenté, lors du congrès de l'ARVO, les premiers résultats cliniques de l'inhibiteur de la Rho-kinase K-115. Une première étude a été réalisée chez 28 patients hypertones ou glaucomateux recevant soit du K-115 (0,1 %, 0,2 % ou 0,4 %) deux fois par jour, soit un placebo. L'efficacité a été évaluée par la réalisation d'une courbe de PIO (9 mesures sur 24 heures) [9]. Après une instillation, des réductions pressioniennes de 6,4 et 4,3 mmHg étaient obtenues à 11 heures et 21 heures avec un dosage de 0,4 %, et des réductions de 5,3 et 4,2 mmHg avec un dosage de 0,2 %. Une hyperhémie conjonctivale transitoire et proportionnelle au dosage était constante. Une deuxième étude a été réalisée chez 210 patients hypertones ou glaucomateux, traités pendant 8 semaines par K-115 (0,1 %, 0,2 % ou 0,4 %) administré deux fois par jour, ou par un placebo [10]. Lors de la première mesure (9 heures) de la dernière visite, la baisse pressionielle était de $3,4 \pm 2$, $3,2 \pm 2,6$, et $3,5 \pm 1,9$ mmHg avec les trois dosages respectifs (-15 à -20 %). L'effet secondaire le plus fréquent était une hyperhémie conjonctivale transitoire (65,3 % des patients traités par K-115 0,4 %).

Des équipes américaines ont récemment publié des résultats obtenus avec l'inhibiteur de la Rho-kinase AR-12286 [11]. 89 sujets hypertones ont été randomisés et ont reçu un traitement par l'inhibiteur de la Rho-kinase AR-12286 (trois dosages possibles) ou un placebo, une fois par jour pendant 7 jours, puis deux fois par jour pendant 7 jours, puis trois fois par jour pendant 7 jours. La baisse pressionielle maximale était obtenue avec le dosage de 0,25 % à la dose de deux fois par jour (-6,8 mmHg; -28 %). L'effet secondaire le plus fréquent était une hyperhémie conjonctivale transitoire.

Un laboratoire américain (*Inotek Pharmaceuticals*, Lexington, MA) évalue actuellement, dans une étude

multicentrique de phase 2, l'efficacité et la tolérance d'un agoniste des métallo-protéinases (agoniste des récepteurs adénosine1 INO-8875). Les résultats ne sont pas encore disponibles [12].

Traitement chirurgical : chirurgies "mini-invasives"

La chirurgie du glaucome évolue et s'enrichit régulièrement de nouvelles techniques. La trabéculotomie, popularisée par Cairns dans les années 1960, est considérée comme étant la méthode de référence. Ces dernières années, de nombreuses nouvelles techniques chirurgicales ont cependant été développées, notamment afin de réduire le risque de survenue des effets secondaires habituellement rencontrés après trabéculotomie et de pouvoir, de ce fait, élargir les indications de la chirurgie du glaucome aux formes moins évoluées. Ces nouvelles techniques chirurgicales permettent souvent d'éviter la réalisation d'une perforation de pleine épaisseur de la sclère, n'aboutissent pas à la formation d'une bulle de filtration, et sont appelées chirurgies mini-invasives. Elles peuvent être classées, en fonction de leur mode de réalisation, comme ab externo (réalisées sans ouverture de la paroi de l'œil), telle la canaloplastie, ou ab interno (réalisées après ouverture de la paroi de l'œil), telles la découpe du trabéculum par le dispositif de thermocoagulation Trabectome ou la pose de différents drains (ExPRESS, CyPass, etc.).

La canaloplastie est une méthode relativement similaire à la viscocanalostomie, mais permettant une distension circumférentielle (360°) du canal de Schlemm. Après un abord identique à celui réalisé lors d'une sclérectomie profonde, un microcathéter flexible (iScience Interventional, Menlo Park, California, USA) est inséré dans le canal de Schlemm et avancé jusqu'à décrire une circonférence entière. Une source laser émettant de façon intermittente

permet de vérifier le positionnement de l'extrémité distale du flexible. Lors de la cathétérisation, une substance viscoélastique est régulièrement injectée de façon à distendre le canal et les ostia des canaux collecteurs. Lorsque la cathétérisation est terminée, un fil de prolène 10.0 est attaché à l'extrémité distale du flexible, et celui-ci est lentement retiré afin de laisser le fil en place dans le canal de Schlemm. Le fil est ensuite serré progressivement de façon à étirer – et probablement déchirer – la paroi du canal de Schlemm. En fin de procédure, le volet scléral est soigneusement suturé, de façon à éviter la formation d'une bulle de filtration.

Les résultats de plusieurs essais cliniques non comparatifs ont été publiés ces derniers mois. Dans une étude multicentrique européenne, 109 yeux glaucomateux ont bénéficié d'une canaloplastie éventuellement associée à une chirurgie de la cataracte [13]. Trois ans après la procédure, la PIO était significativement diminuée de $23,0 \pm 4,3$ mmHg avec $1,9 \pm 0,7$ traitements antiglaucomateux à $15,1 \pm 3,1$ mmHg avec $0,9 \pm 0,9$ traitements en cas de canaloplastie seule, et de $24,3 \pm 6,0$ mmHg avec $1,5 \pm 1,2$ traitements antiglaucomateux à $13,8 \pm 3,2$ mmHg avec $0,5 \pm 0,7$ traitements en cas de procédure combinée. Les effets secondaires étaient toujours mineurs. Dans étude américaine très similaire, 157 yeux glaucomateux ont bénéficié d'une canaloplastie éventuel-

lement associée à une chirurgie de la cataracte [14]. Trois ans après la procédure, la PIO des 157 yeux était significativement diminuée de $23,8 \pm 5,0$ mmHg avec $1,5 \pm 1,0$ traitements antiglaucomateux à $15,2 \pm 3,5$ mmHg avec $0,8 \pm 0,9$ traitements. La baisse pressionnelle était légèrement mais significativement plus forte en cas de procédure combinée.

Bibliographie

1. YANG H, THOMPSON H, ROBERTS MD *et al.* Deformation of the early glaucomatous monkey optic nerve head connective tissue after acute IOP elevation in 3-D histomorphometric reconstructions. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011; 52: 345-363.
2. AGOUMI Y, SHARPE GP, HUTCHISON DM *et al.* Laminar and prelaminar tissue displacement during intraocular pressure elevation in glaucoma patients and healthy controls. *Ophthalmology*, 2011; 118: 52-59.
3. SEHI M, FLANAGAN JG, ZENG L *et al.* The association between diurnal variation of optic nerve head topography and intraocular pressure and ocular perfusion pressure in untreated primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma*, 2011; 20: 44-50.
4. HAYES DD, TENG CC, DE MORAES CG *et al.* Corneal Hysteresis and Beta-Zone Parapapillary Atrophy. *Am J Ophthalmol*, 2011 Sep 13. [Epub ahead of print].
5. MANSOURI K, LEITE MT, WEINREB RN *et al.* Association Between Corneal Biomechanical Properties and Glaucoma Severity. *Am J Ophthalmol*, 2011 Oct 19. [Epub ahead of print].
6. FOGAGNOLO P, ORZALESI N, FERRERAS A *et al.* The circadian curve of intraocular pressure: can we estimate its characteristics during office hours? *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009; 50: 2209-2215.
7. MANSOURI K, SHAARAWY T. Continuous intraocular pressure monitoring with a wireless ocular telemetry sensor: Initial clinical experience in patients with open angle glaucoma. *British Journal of Ophthalmology*, 2011; 95: 627-629.
8. DE SMEDT S, MERMOUD A, SCHNYDER C. 24-hour intraocular pressure fluctuation monitoring using an ocular telemetry sensor: tolerability and functionality in healthy subjects. *J Glaucoma*, 2011 May 19. [Epub ahead of print].
9. YAMAMOTO T, ABE H, KUWAYAMA Y *et al.* Efficacy and safety of the rho kinase inhibitor, K-115, over 24 hours in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. ARVO 2011.
10. TANIHARA H, ABE H, KUWAYAMA Y *et al.* Ocular hypotensive dose-response efficacy and safety of the rho kinase inhibitor, K-115, in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. ARVO 2011.
11. WILLIAMS RD, NOVACK GD, VAN HAARLEM T *et al.*; AR-12286 Phase 2A Study Group. Ocular hypotensive effect of the Rho kinase inhibitor AR-12286 in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Am J Ophthalmol*, 2011; 152: 834-841.e1.
12. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01123785>, (consulté le 28/12/2011).
13. BULL H, VON WOLFF K, KORBER N *et al.* Three-year canaloplasty outcomes for the treatment of open-angle glaucoma: European study results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2011; 249: 1537-1545. Epub 2011 Jul 6.
14. LEWIS RA, VON WOLFF K, TETZ M *et al.* Canaloplasty: Three-year results of circumferential viscodilation and tensioning of Schlemm canal using a microcatheter to treat open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg*, 2011; 37: 682-690.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.