Glaucomes réfractaires : conduite à tenir

RÉSUMÉ : L'obstruction du site de filtration par une fibrose sous-conjonctivale excessive est la principale cause d'échec des chirurgies filtrantes, perforantes ou non perforantes. L'utilisation peropératoire et parfois postopératoire d'antimétabolites (mitomycine C, 5 fluoro-uracyle) permet dans certaines conditions de réaliser une chirurgie filtrante supplémentaire. Lorsque cela n'est pas possible, différents procédés physiques peuvent être utilisés pour coaguler sélectivement une portion du corps ciliaire, et ainsi réduire la production d'humeur aqueuse et la pression intraoculaire. De nouvelles techniques récemment développées permettent aussi de réduire le risque de survenue de complications potentiellement graves et habituellement rencontrées avec les méthodes classiques (réaction inflammatoire prolongée, baisse de l'acuité visuelle irréversible, phtyse du globe, etc.). Enfin, dans certaines conditions, il est possible d'implanter un tube de drainage associé ou non à une valve, et qui permettra de dériver l'humeur aqueuse en arrière de l'équateur du globe, zone où les réactions cicatricielles sont plus faibles.

→ **F. APTEL**
Service d'Ophtalmologie,
Clinique Ophtalmologique
Universitaire,
GRENOBLE.

La chirurgie classique du glaucome consiste à créer une petite fistule dans la paroi de l'œil, afin que l'humeur aqueuse s'écoule de la chambre antérieure jusqu'aux espaces suprascléraux et sous-conjonctivaux. Il existe schématiquement deux types de procédures, la sclérectomie où la paroi de l'œil est amincie sans être complètement ouverte (chirurgie non perforante) et la trabéculectomie où la paroi de l'œil est ouverte complètement (chirurgie perforante). La principale cause d'échec de ces deux types de chirurgie est le développement d'une fibrose sous-conjonctivale excessive. L'incision de la conjonctive et les traumatismes tissulaires survenant lors de la chirurgie déclenchent un processus de cicatrisation, avec en particulier attraction de fibroblastes et myofibroblastes qui vont sécréter une matrice extracellulaire abondante. Ce matériel cicatriciel peut obstruer la fistule ainsi créée, et s'opposer à l'écoulement de l'humeur aqueuse. On parle de glaucome réfractaire lorsque la pression intraoculaire n'est pas suffisamment basse pour empêcher la progression de la neuropathie optique glaucomateuse sous traitement médical maximal et après l'échec d'une ou plusieurs chirurgies filtrantes préalables.

Certaines conditions ou situations augmentent le risque de survenue d'une cicatrisation conjonctivale excessive, et constituent donc un terrain favorable à l'évolution vers un glaucome réfractaire. Les principaux facteurs de risque de fibrose conjonctivale sont le jeune âge, le caractère mélanoderme, la réalisation de chirurgies oculaires préalables (chirurgies filtrantes, chirurgies vitréorétiniennes, etc.), l'administration prolongée de collyres antiglaucomateux et/ou de collyres contenant des conservateurs, et enfin certains types de glaucomes tels que les glaucomes uvéitiques, néovasculaires, traumatiques et congénitaux. La réalisation d'une chirurgie filtrante chez un patient présentant de tels facteurs de risques doit probablement être systématiquement associée à l'application peropératoire d'antimétabolites (mitomycine C, 5 fluoro-uracyle), et même parfois associée à une utilisation

Revues générales
Glaucome

postopératoire de ces mêmes produits, afin de limiter le risque de survenue d'un glaucome réfractaire.

Plusieurs options peuvent être envisagées lors de la prise en charge de ces glaucomes réfractaires : réalisation d'une chirurgie filtrante supplémentaire, procédés physiques de destruction du corps ciliaire, pose de tubes ou de valves de drainage, etc. Le choix d'une méthode dépend principalement de l'acuité visuelle résiduelle, de l'âge et de l'état général du patient, du caractère douloureux ou indolore de l'hypertonie, et de l'état anatomique de différentes structures oculaires telles que la conjonctive bulbaire et l'angle iridocornéen.

Chirurgie filtrante

1. Mécanismes des échecs des chirurgies antérieures

La ou les causes d'échec des chirurgies filtrantes antérieures doivent être recherchées. On évalue ainsi si elles peuvent être corrigées afin de restaurer une filtration suffisante, ou afin de s'entourer de précautions permettant d'éviter leur survenue en cas de réalisation d'une chirurgie filtrante supplémentaire. L'examen clinique – éventuellement complété d'une analyse par ultrabiomicroscopie et/ou OCT du segment antérieur – de la conjonctive, de la sclère et de l'angle iridocornéen permet généralement d'identifier le site de l'obstacle à la filtration. La présence d'une bulle de filtration saillante évoque un obstacle externe (bulle de filtration kystique ou encapsulée, ***fig. 1***). L'absence de bulle de filtration malgré un angle iridocornéen libre évoque un obstacle externe à type d'adhérences conjonctivo-ténoniennes ou liant le volet scléral au lit scléral, ou une membrane trabéculo-descémétique résiduelle trop épaisse en cas de chirurgie non perforante. La présence d'une incarcération ou d'une adhérence de l'iris ou d'une mèche de vitré à la zone de filtration évoque un obstacle interne.

Fig. 1 : Coupe en tomographie par cohérence optique (OCT Visante) d'une bulle de filtration encapsulée après sclérectomie profonde non perforante. Noter la présence d'un tissu hyperréflectif sous la conjonctive, particulièrement volumineux en regard du site d'incision (fornix).

Lorsque cela est possible, l'obstacle à la filtration peut être levé afin de restaurer une filtration suffisante. Des sutures sclérales trop serrées peuvent être détendues, ou rompues au laser ou à l'aiguille. Une membrane trabéculo-descémétique trop épaisse peut être perforée au laser Nd:YAG (goniopuncture). En cas de fibrose conjonctivale précoce, l'injection d'antimétabolites sous la conjonctive lors d'une procédure de *needling*, éventuellement associée à des massages de la bulle de filtration, peut permettre d'enrayer le processus. Une incarcération irienne pourra être levée en rétractant l'iris au laser Argon, ou découpée au laser Nd:YAG.

2. Faisabilité et choix de la technique

Il est très souhaitable qu'une portion de conjonctive de l'hémi-circonférence supérieure de l'œil soit indemne pour pouvoir envisager la réalisation d'une chirurgie filtrante supplémentaire. D'une part le déroulement de la chirurgie s'en trouvera facilité, notamment en diminuant le risque de saignement peropératoire. D'autre part le pronostic à long terme sera meilleur, la perméabilité à l'humeur aqueuse d'une conjonctive fibrosée et épaissie étant souvent médiocre. Avant la chirurgie, il est possible d'évaluer la mobilité de la conjonctive par rapport aux plans sous-jacents pour apprécier sa qualité. Pendant la chirurgie, il est possible de débuter par une injection sous-conjonctivale de BSS éventuellement associée à des produits anesthésiants et vasoconstricteurs pour repérer les zones où la conjonctive se soulève bien des plans sous-jacents, et qui pourront être choisies comme sites opératoires.

L'examen gonioscopique joue également un rôle fondamental dans l'évaluation de la faisabilité et du site potentiel d'une nouvelle chirurgie filtrante. Une portion de l'angle iridocornéen libre de tout obstacle (synéchie antérieure, incarcération irienne, mèche de vitré, etc.) doit être préférée. Lorsqu'une telle portion de l'angle iridocornéen reste disponible et que l'angle est ouvert, une chirurgie non perforante peut être envisagée. Dans le cas contraire, une chirurgie perforante sera nécessaire, associée à une levée des obstacles potentiels (iridectomie large, vitrectomie antérieure, etc.).

3. Antimitotiques

La réalisation d'une chirurgie filtrante chez un patient déjà opéré une ou plusieurs fois par chirurgie filtrante doit probablement être systématiquement associée à l'application peropératoire d'antimétabolites, et même parfois associée à une utilisation postopératoire de ces mêmes produits. Les produits couramment utilisés sont la mitomycine C, à des concentrations variant de 0,1 à 0,4 mg/mL et avec des temps d'application variant habituellement de 1 à 5 minutes, et le 5 fluoro-uracyle, à des concentrations variant de 25 à 50 mg/mL et avec des temps d'application variant habituellement de 3 à 5 minutes. Lorsque des antimétabolites avaient déjà été utilisés lors des chirurgies précédentes, il est possible d'augmenter le temps d'application, l'étendue de la zone d'application (sous-conjonctivale et/ou sous le volet scléral), la concentration du produit, et d'utiliser la mitomycine C plutôt que le 5 fluoro-uracyle.

Destruction du corps ciliaire

La cyclodestruction consiste à détruire une portion variable du corps ciliaire,

afin de réduire la production d'humeur aqueuse et d'abaisser la pression intraoculaire. De nombreuses méthodes physiques sont utilisées ou ont été utilisées à cette fin, aboutissant à une nécrose de coagulation du corps ciliaire consécutive à son échauffement (lasers, micro-ondes, ultrasons) ou à sa congélation (cryothérapie). La cyclophotocoagulation transclérale par laser diode est maintenant la méthode la plus utilisée, l'utilisation des autres méthodes étant marginale. Toutes ces méthodes ont deux inconvénients majeurs : elles sont peu ou pas sélectives de l'organe à traiter, entraînant souvent des dommages des structures adjacentes, et elles présentent une relation effet/dose très inconstante, empêchant de prévoir avec précision l'effet du traitement. De ce fait, elles sont efficaces mais mal tolérées (réactions inflammatoires majeures, lésions d'autres structures que le corps ciliaire, notamment le cristallin, chute trop importante de la pression intraoculaire), et sont actuellement réservées au traitement des glaucomes réfractaires aux méthodes chirurgicales conventionnelles.

1. Cyclophotocoagulation transclérale au laser

La photocoagulation transclérale est réalisée à l'aide de lasers dont l'énergie est transmise au corps ciliaire au travers des plans conjonctivo-scléraux. Les lasers utilisés sont ceux émettant dans le proche infrarouge (laser Nd:YAG et laser semiconducteur diode) car leur longueur d'onde est bien transmise par la sclère et bien absorbée par les mélanocytes du corps ciliaire. L'énergie laser est transmise au corps ciliaire en transcléral soit directement (méthode "non contact"), soit par l'intermédiaire d'une fibre optique (méthode "contact"). Lors du traitement direct, le laser est monté sur la lampe à fente et le faisceau est défocalisé sur la sclère afin d'être focalisé 1,5 mm en profondeur au niveau du corps ciliaire (laser Nd:YAG Microruptor II de Lasag (impacts de 5 J ; 250 ms, répartis sur le corps ciliaire). Lors du traitement à l'aide d'une fibre optique, l'énergie laser chemine au travers d'une fibre optique qui vient prendre appui sur la sclère, 1,5 mm en arrière du limbe, en regard des procès ciliaires : laser Nd:YAG ; Crystal Focus Emerald (32 impacts : 7 W ; 0,7 s) ; Microruptor III de Lasag (24 impacts : 10 W ; 0,2 s), laser semiconducteur à diode (Iris Medical SLX et sonde G probe, 13 à 20 impacts : 1 750 mW ; 2 s) (***fig. 2***). L'utilisation d'une fibre optique permet d'augmenter de 20 % la transmission sclérale de l'énergie laser et d'abaisser de 50 à 70 % la quantité d'énergie nécessaire à la cyclophotocoagulation, ce qui diminue l'incidence des complications potentielles. Le pourcentage d'énergie rétrodiffusée est également diminué, d'où une moindre incidence de complications conjonctivales (brûlures).

Le résultat pressionnel est obtenu généralement entre 1 et 4 semaines après le traitement. Il est souvent nécessaire de pratiquer une ou plusieurs séances supplémentaires de laser pour obtenir un résultat tensionnel satisfaisant. La cyclophotocoagulation transclérale au laser diode, qui est maintenant la technique la plus utilisée, permet des résultats corrects en termes d'efficacité, avec souvent, dans plus de 2/3 des cas, une pression intraoculaire inférieure à 22 mmHg [2]. Les complications de cette méthode de cyclodestruction sont moins fréquentes qu'avec des méthodes plus anciennes (diathermie, cryothérapie, etc.), mais restent suffisamment fréquentes pour limiter son utilisation au traitement des glaucomes réfractaires. La complication la plus fréquente est la baisse visuelle (30 % des cas environ), liée soit au mauvais contrôle pressionnel (hypotonie ou hypertonie) et à la progression de la neuropathie optique, soit au développement d'une cataracte, d'un œdème maculaire cystoïde ou encore à une possible phototoxicité rétinienne du rayonnement laser [2]. Les taux de phtyse sont de l'ordre de 0,5 à 7 % des cas, plus fréquents en cas de retraitement ou sur les yeux multi-opérés.

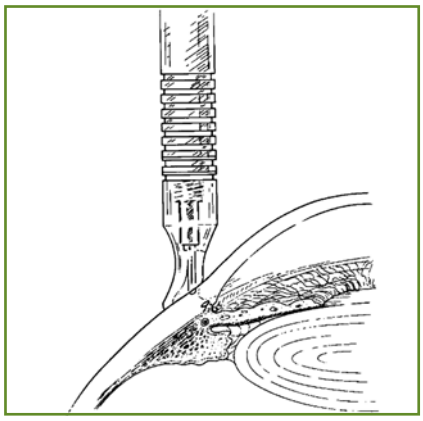


Fig. 2 : Sonde G probe destinée à la cyclophotocoagulation transclérale, dont une extrémité épouse la forme du globe, et dont l'autre extrémité est reliée à une fibre optique elle-même reliée à une source laser diode (Weinreb et al. [2]).

2. Cyclocoagulation par ultrasons focalisés de haute intensité

Lorsque les ultrasons sont utilisés à forte puissance (environ 10 000 fois plus élevée dans le cas des ultrasons thérapeutiques que dans le cas de l'imagerie médicale) et lorsque le faisceau formé par les ultrasons est convergent, la concentration de l'énergie ultrasonore en un point focal de petite taille entraîne un échauffement important, rapide et très localisé, pouvant aboutir en une nécrose de coagulation des tissus au niveau du point focal. On parle d'ultrasons focalisés de haute intensité. Un dispositif permettant une coagulation non invasive et sélective du corps ciliaire a récemment été développé afin d'appliquer cette source d'énergie à l'œil. Ce dispositif est circulaire, miniaturisé et appliqué contre l'œil de façon à générer 6 faisceaux d'ultrasons qui vont coaguler une partie du corps ciliaire (***fig. 3***).

Plusieurs études animales ont été réalisées afin de valider cette nouvelle méthode de traitement [3, 4]. Une première étude clinique pilote ayant pour objectifs principaux d'évaluer la faisabilité et la sécurité de cette méthode de traitement, ainsi que d'estimer son efficacité

Revues générales
Glaucome

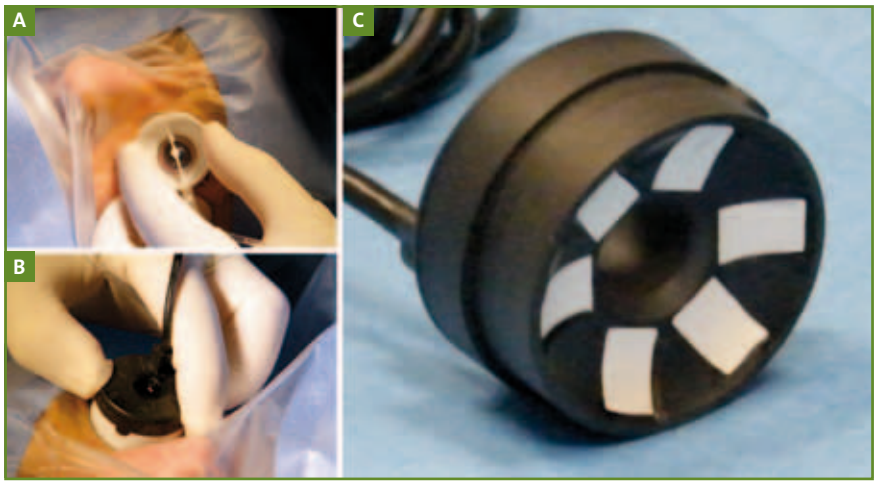


Fig. 3 : Positionnement et centrage du support (**A**). Insertion de l'anneau sur son support (**B**). Détails de la sonde de traitement (anneau avec 6 transducteurs piézoélectriques (**C**).

sur un nombre limité de patients, a été conduite à partir de mars 2010 chez 12 patients atteints de glaucomes réfractaires aux chirurgies filtrantes [5]. La destruction du corps ciliaire à l'aide d'ultrasons focalisés semble être une méthode efficace et bien tolérée pour réduire la PIO de patients atteints de glaucomes réfractaires. Aucune complication per- ou post-opératoire majeure n'est survenue lors de cet essai clinique, et une réduction pressionnelle moyenne de 29,5 % 6 mois après traitement, et de 33,9 % lors de la dernière visite de suivi, a été obtenue. Aucun œil traité n'a développé d'hypotonie majeure ou de phtyse. Un deuxième essai clinique évaluant l'efficacité à long terme et la tolérance de cette procédure sur un effectif plus important de patients atteints de glaucomes moins évolués est en cours. La très bonne tolérance du dispositif devrait même probablement permettre à cette méthode de coagulation du corps ciliaire de ne pas être cantonnée au traitement des glaucomes réfractaires.

Valves et drains

Les implants de drainage consistent en un tube, éventuellement complété d'une valve déterminant la pression de perméabilité du tube, qui met en communication l'intérieur du globe (chambre antérieure, chambre postérieure ou cavité vitréenne) avec les espaces sous-conjonctivaux situés en regard de l'équateur du globe, zone ou les réactions cicatricielles sont plus faibles.

1. Indications

La pose de tubes de drainage est généralement réservée à des yeux qui sont encore fonctionnels, notamment chez des sujets jeunes lorsque l'on souhaite éviter les effets secondaires des procédures de cyclophotocoagulation au laser diode. La pose de tube s'abouchant en chambre antérieure doit être évitée en cas de dystrophie de cornée ou de présence d'un greffon cornéen, du fait des risques de contact du tube avec l'endothélium cornéen.

2. Les différents dispositifs

Ces dispositifs sont généralement constitués d'un tube de diamètre variable et d'un corps qui permet la résorption de l'humeur aqueuse au niveau des espaces sous-conjonctivaux. On les sépare en deux groupes en fonction de la présence ou non d'une valve entre ces deux éléments. De nombreux implants sont disponibles, leurs dimensions sont variables : 0,32 à 0,92 mm de diamètre pour le

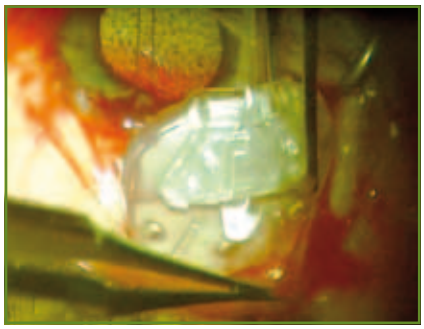


Fig. 4 : Implantation d'une valve d'Ahmed modèle S2 (www.ahmedvalve.com).

Fig. 5 : Tubes de Baerveldt (à gauche) et Molteno (à droite).

tube, 10 à 25 mm de longueur du tube et 96 mm² à 364 mm² de surface pour le corps de l'implant [6]. Leur composition est également variable, essentiellement en polypropylène ou en silicone. La pose de tels dispositifs est assez peu fréquente en France et en Europe. Les valves d'Ahmed, constituées d'un tube relié à un ou deux plateaux fixés à la sclère, sont probablement les dispositifs de drainage les plus utilisés en France (***fig. 4***). Ces dispositifs sont beaucoup plus fréquemment utilisés aux Etats-Unis, où les tubes de Baerveldt et Molteno (***fig. 5***), ainsi que la valve d'Ahmed, sont assez largement diffusés.

3. Résultats

Les tubes semblent permettre une réduction pressionnelle importante et parfois prolongée. Dans l'étude multicentrique

américaine *Tube versus Trabeculectomy*, 107 yeux ont bénéficié de la pose d'une valve de Baerveldt de 350 mm² et 105 yeux d'une trabéculectomie avec application de mitomycine pendant 4 minutes. Avant traitement, la pression intraoculaire des 212 yeux était de 25,3 ± 5,3 mmHg [7]. Après 5 ans de suivi, la pression intraoculaire était de 14,4 ± 6,9 mmHg chez les patients opérés par pose de tube (1,4 ± 1,3 traitements hypotonisants) et de 12,6 ± 5,9 mmHg chez les patients opérés par trabéculectomie (1,2 ± 1,5 traitements hypotonisants). La probabilité d'échec (PIO > 21 mmHg ou réduction < 20 %) était significativement plus élevée dans le groupe des yeux opérés de trabéculectomie (46,9 % vs 29,8 %, p = 0,002) [8].

Les complications des tubes de drainage sont relativement fréquentes. Une hypotonie précoce et/ou retardée est une complication redoutée, parfois associée à une athalamie, un saignement intraoculaire, un décollement choroïdien, un déplacement du tube ou une atrophie du globe. Une hypertonie précoce et/ou retardée est également possible par obstruction du tube (sang, vitré, iris, fibrine), ou par formation d'une coque fibreuse autour de l'extrémité sous-conjonctivale du dispositif. Le déplacement du tube peut entraîner une extériorisation de celui-ci, la formation d'une cataracte, d'un œdème de cornée par lésion de l'endothélium cornéen ou un enchâssement dans l'iris (***fig. 6***). Enfin, certains réservoirs ou plateaux volumineux entraînent la survenue de diplopies verticales.

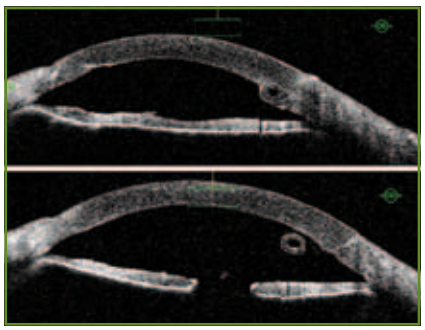
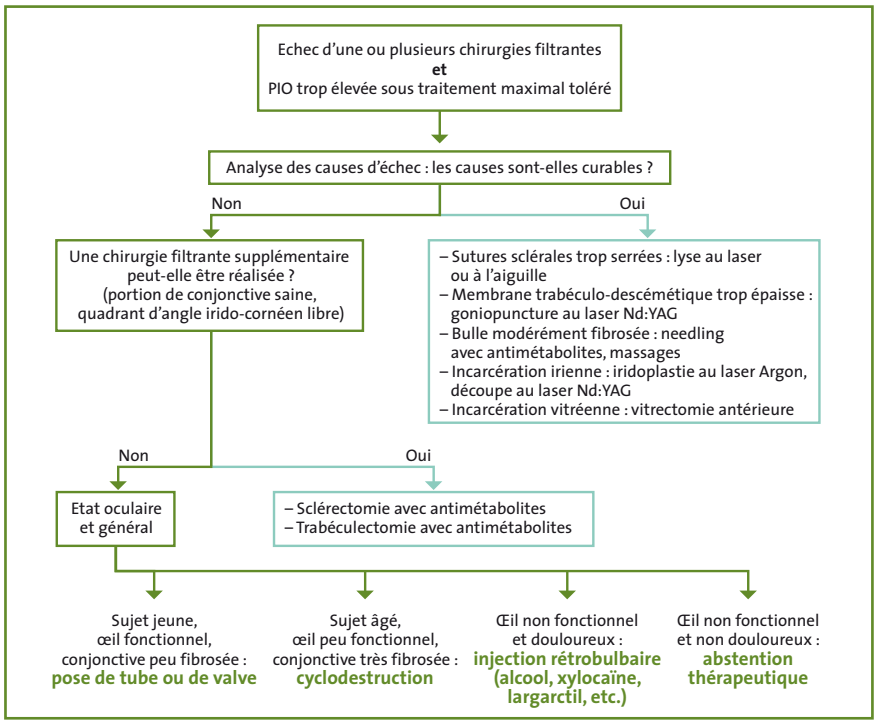


Fig. 6 : Extrémité intraoculaire d'une valve d'Ahmed visible en tomographie par cohérence optique (OCT Visante).



Conclusion

Du fait du risque d'obstruction du site de filtration par une fibrose sous-conjonctivale, l'échec à moyen ou long terme des chirurgies filtrantes n'est pas rare. L'analyse des causes d'échec d'une chirurgie filtrante doit être systématique, afin de les corriger quand cela est possible, et sinon d'éviter ces écueils en cas de réalisation d'une chirurgie filtrante supplémentaire. Lorsqu'une chirurgie filtrante classique ne peut plus être réalisée, diverses méthodes permettent d'abaisser la pression intraoculaire. Le choix d'une technique dépend de différents facteurs dont l'état anatomique du globe, l'acuité visuelle résiduelle, le type de glaucome, l'âge et l'état général du patient (voir arbre décisionnel).

Bibliographie

1. Kosoko O, Gaasterland DE, Pollack IP *et al.* Long-term outcome of initial ciliary ablation with contact diode laser transcleral cyclophotocoagulation for severe glaucoma. The Diode Laser Ciliary Ablation Study Group. *Ophthalmology*, 1996 ; 103 : 1294-1302.
2. Weinreb RN, Mills RP, eds Glaucoma Surgery : Principles and Techniques. 2nd ed. Ophthalmology Monograph 4. San Francisco : American Academy of Ophthalmology, 1998 : 165.
3. Aptel F, Charrel T, Palazzi X *et al.* Histologic effects of a new device for high-intensity focused ultrasound cyclocoagulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci,* 2010 ; 51 : 5092-5098.
4. Charrel T, Aptel F, Birer A *et al.* Development of a miniaturized HIFU device for glaucoma treatment with conformal coagulation of the ciliary bodies. *Ultrasound Med Biol,* 2011 ; 37 : 742-754.
5. Aptel F, Charrel T, Lafon C *et al.* Miniaturized high-intensity focused ultrasound device in patients with glaucoma : a clinical pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci,* 2011 ; 52 : 8747-8753.
6. Schwartz KS, Lee RK, Gedde SJ. Glaucoma drainage implants : a critical comparison of types. *Curr Opin Ophthalmol,* 2006 ; 17 : 181-189.
7. Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ *et al.* ; Tube Versus Trabeculectomy Study Group. The tube versus trabeculectomy study : design and baseline characteristics of study patients. *Am J Ophthalmol,* 2005 ; 140 : 275-287.
8. Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ *et al.* ; Tube versus Trabeculectomy Study Group. Treatment outcomes in the tube versus trabeculectomy (TVT) study after five years of follow-up. *Am J Ophthalmol,* 2012 ; 153 : 789-803.

L'auteur a déclaré être consultant chez EyeTechCare.