

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

Quoi de neuf dans le glaucome ?



→ F. APTEL

Clinique ophtalmologique universitaire de Grenoble et Université Joseph-Fourier, GRENOBLE.

Comme dans de nombreux champs de l'ophtalmologie, les connaissances et pratiques cliniques évoluent rapidement dans le domaine du glaucome. Nous vous proposons un résumé des différentes nouveautés publiées ou présentées cette dernière année.

Physiopathologie des glaucomes

Sur le plan de la physiopathologie, une théorie intéressante présente le principal facteur de risque de survenue d'une neuropathie glaucomateuse comme étant non pas une élévation de la pression intraoculaire, mais plutôt une élévation du gradient entre la pression intraoculaire (PIO) et la pression du liquide céphalorachidien (LCR), qui pourrait par exemple expliquer la survenue de glaucome à pression normale ou, à l'inverse, l'absence de glaucome chez certains sujets ayant une PIO très élevée.

Le gradient de pression de part et d'autre de la lame criblée dépend de trois éléments : la pression régnant dans la cavité vitréenne (pression en avant de la lame criblée), la pression du liquide céphalorachidien (pression en arrière de la lame criblée) et l'épaisseur de la lame criblée. Le gradient de pression translaminaire est d'autant plus élevé que la pression intraoculaire est élevée, que la pression du liquide céphalorachidien est faible et que la lame criblée est peu épaisse.

Différents arguments cliniques ou expérimentaux récents corroborent cette hypothèse du rôle principal du gradient de pression translaminaire dans la genèse d'un glaucome :

- des études ont montré que les patients glaucomateux pouvaient avoir une pression du LCR plus faible que celle des sujets sains d'âges identiques [1, 3] ;
- les sujets myopes ont une lame criblée plus fine, et donc un gradient de pression translaminaire plus important, pouvant partiellement expliquer la susceptibilité de ces yeux à développer un glaucome ;
- la baisse nocturne physiologique de la pression artérielle s'associe à une baisse de la pression du LCR, alors que de façon concomitante la PIO s'élève, aboutissant à une majoration du gradient translaminaire [2] ;
- l'existence de pressions très basses du LCR chez certains sujets pourrait expliquer la possibilité de glaucomes à pression intraoculaire normale. Du fait de la pression très faible du LCR, ces sujets peuvent avoir un gradient de pression translaminaire identique à ceux des sujets ayant un glaucome à pression élevée [1-3].

La difficulté à mesurer de façon simple et non invasive la pression du LCR ainsi que l'absence de preuves d'un rôle bénéfique d'interventions visant à élever la pression du LCR limitent pour l'instant les implications pratiques de ces constatations (**tableau I**).

Les nouvelles techniques d'imagerie telles que l'optique adaptative (**fig. 1**)

ou l'OCT haute résolution permettront sans doute de mieux étudier en temps réel et *in vivo* les déformations de la lame criblée induites par une augmentation de la PIO et/ou une diminution de la pression du LCR, et faciliteront peut-être la mise en évidence précoce des premières altérations structurales rencontrées en cas de glaucome débutant.

Angio-OCT

Sur le plan de l'imagerie, les nouvelles techniques d'angio-OCT semblent intéressantes, à la fois pour mieux caractériser les facteurs vasculaires qui peuvent être impliqués dans la genèse d'un glaucome, et également en pratique courante pour le diagnostic précoce d'une neuropathie glaucomateuse basé sur la mise en évidence des altérations de la microcirculation des couches les plus internes de la rétine, retrouvées aux stades précoces de la maladie glaucomateuse. Le développement de cette technique permettra probablement de mieux caractériser l'effet sur la vascularisation du nerf optique

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

	Groupe contrôle n = 71	Groupe POAG (Primary open angle glaucoma)	
		GPN (PIO ≤ 21) n = 14	Haute pression (PIO > 21) n = 29
Fluide cérébrospinal (CSF) Pression (mmHg)	12,9 ± 1,9	9,5 ± 2,2	11,7 ± 2,7
Pression translaminaire Différence (mmHg)	1,4 ± 1,7	6,6 ± 3,6	12,5 ± 4,1
Pression translaminaire Différence (mmHg) (valeurs enregistrées les plus élevées)	3,0 ± 1,6	9,0 ± 2,8	16,8 ± 4,8

TABLEAU 1 : Gradient de pression translaminaire chez des sujets sains, atteints de glaucome à pression élevée et de glaucome à pression normale (d'après [3]).

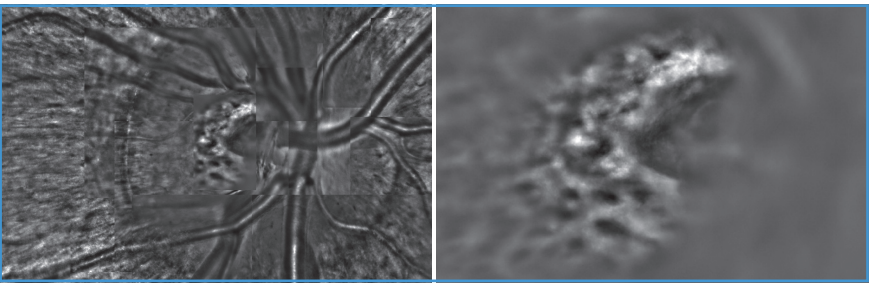


FIG. 1 : Image de la papille d'un sujet sain réalisée avec une caméra à optique adaptative (gauche), avec vue à fort grossissement des pores de la lame criblée (droite) (clichés : CHU de Grenoble).

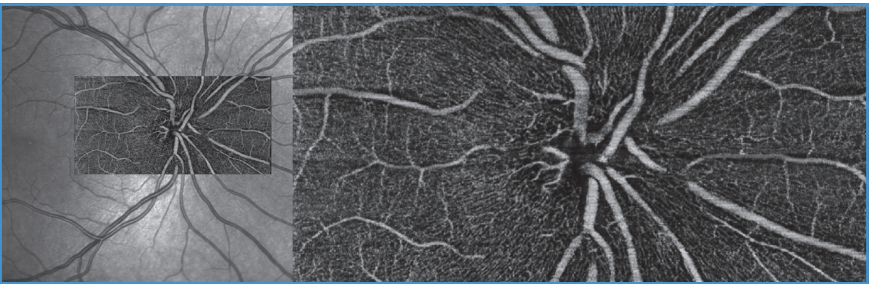


FIG. 2 : Détails de la vascularisation péripapillaire et du tissu neurorétinien en angiographie OCT (www.heidelbergengineering.com).

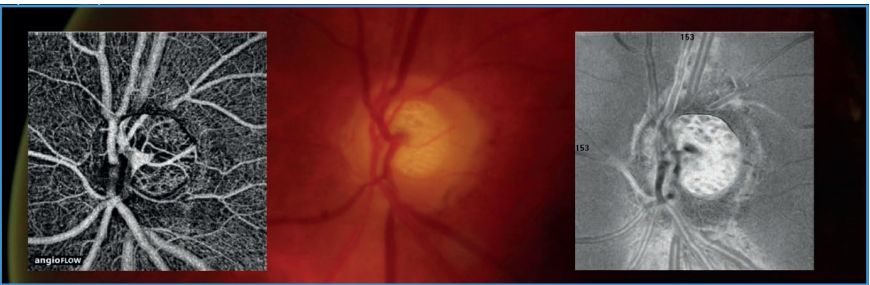


FIG. 3 : Raréfaction de la densité du réseau vasculaire de l'anneau neurorétinien et des couches internes de la rétine chez un sujet atteint de glaucome (oct-optovue.com).

des différents traitements antiglaucomateux disponibles, et de développer de nouveaux traitements agissant sur la vascularisation du nerf optique.

L'angio-OCT permet, à partir de coupes répétées d'une même structure (B-scans), de mettre en évidence les mouvements d'objets diffusant la lumière et ainsi de construire une représentation tridimensionnelle de la vascularisation et microvascularisation rétinienne, choroïdienne et des différents réseaux vasculaires de la tête du nerf optique [4]. Des travaux présentés à l'ARVO ont montré que les patients glaucomateux présentaient souvent une raréfaction du réseau vasculaire présent au niveau du tissu composant l'anneau neurorétinien [5, 6] (fig. 2 et 3). Cette raréfaction du réseau vasculaire semble être proportionnelle à la sévérité du glaucome.

D'autres travaux publiés récemment ont également montré que les patients glaucomateux présentent, comparativement à des sujets sains de même âge, une diminution de la densité vasculaire des couches les plus internes de la rétine péripapillaire et du pôle postérieur, notamment de la densité des vaisseaux situés dans la couche des fibres nerveuses rétiniennes et donc impliqué dans la vascularisation des cellules ganglionnaires rétiniennes (fig. 4). Des paramètres quantitatifs issus de ces travaux permettraient même de distinguer des sujets glaucomateux de sujets sains avec une sensibilité et une spécificité élevées [7-9].

Implants à délivrance prolongée

Dans le domaine du traitement médical, plusieurs laboratoires ou équipes de recherche développent des implants intraoculaires permettant une délivrance prolongée de médicaments hypotonisants. Les résultats des pre-

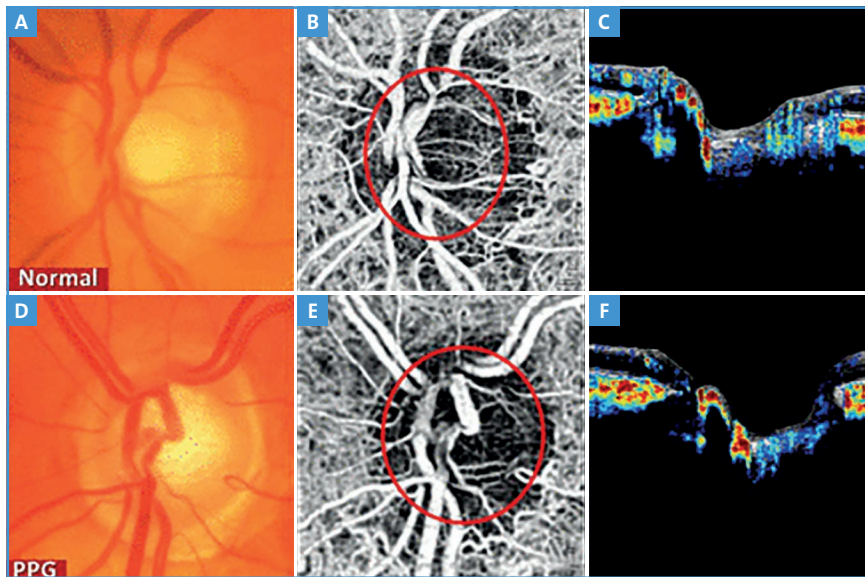


FIG. 4 : Comparaison de la densité du réseau vasculaire de l'anneau neurorétinien et des couches internes de la rétine chez un sujet sain et un sujet atteint de glaucome débutant préperimétrique (d'après [6]).

miers essais cliniques commencent à être présentés et semblent très prometteurs, et des études de phase 3 sont en cours de réalisation. Les avantages de cette nouvelle voie d'administration des traitements antiglaucomateux sont nombreux – délivrance prolongée avec effet constant sur le nycthémère et possiblement moins de fluctuations circadiennes de la PIO, absence de risque de mauvaise observance, absence d'effets toxiques sur la surface oculaire – et ces résultats augurent peut-être d'une révolution dans le traitement du glaucome similaire à celle qu'a connu le domaine de la rétine avec l'arrivée des anti-VEGF il y a quelques années.

>>> Ainsi, une étude de phase 1/2, réalisée chez 75 sujets atteints de glaucome primitif à angle ouvert, a évalué l'effet sur la PIO et la tolérance d'une administration d'un implant intracamérulaire à délivrance prolongée de bimatoprost [10] (fig. 5). Une deuxième injection pouvait être réalisée à partir de 3 mois après la première injection en cas de contrôle pressionnel insuffisant. Différents dosages étaient utilisés (6, 10, 15, ou 20 mg). Une baisse pressionnelle rapide,

proportionnelle à la dose et généralement durable, était mise en évidence. À 4 mois, la baisse pressionnelle moyenne variait de 7,2 à 9,5 mmHg en fonction de la dose, pour une baisse de 8,4 mmHg dans l'œil controlatéral traité par la même prostaglandine administrée par voie topique. Le principal effet secondaire observé était une hyperhémie conjonctivale, souvent précoce et transitoire, et donc possiblement liée à la procédure d'injection plutôt qu'à l'effet pharmacologique du principe actif. La survenue d'une hyperhémie à distance de l'injection était moins fréquente pour les yeux injectés (6,7 %)



FIG. 5 : Implant de bimatoprost intracamérulaire située dans l'angle iridocornéen 2 semaines après injection.

que pour les yeux adelphe traités par voie topique (17,3 %). À 6 mois, 71 % des yeux n'avaient pas nécessité de deuxième injection ou d'administration de collyres hypotonisants.

>>> Une étude de phase 2a, réalisée chez 21 sujets atteints de glaucome primitifs à angle ouvert débutants ou modérés, montraient qu'une injection unique d'un implant intracamérulaire de travoprost permettait – sur une période de 25 jours – une baisse pressionnelle comparable à celle permise par l'instillation quotidienne de la même molécule sous forme de collyre, voisine de -30 % [11].

Chirurgies mini-invasives

Dans le domaine des traitements chirurgicaux du glaucome, de nombreux laboratoires continuent à proposer régulièrement de nouveaux drains, ou dispositifs, destinés à réduire la PIO moins invasifs que les procédures chirurgicales filtrantes conventionnelles. Même si les études montrent souvent une efficacité moins importante et moins durable que celle de la trabéculotomie, ces nouveaux implants ont sans doute une place réelle, notamment pour la prise en charge de glaucome peu évolués chez qui les effets secondaires des chirurgies filtrantes rendent ces procédures peu envisageables, ou également lorsqu'ils sont proposés en association avec une chirurgie de la cataracte, permettant de profiter de la procédure chirurgicale pour réduire le nombre de collyres hypotonisants utilisés par le patient.

Ces techniques sont nommées chirurgies micro-invasives du glaucome (*Minimally invasive glaucoma surgery* [MIGS]) ou chirurgies indépendantes de la conjonctive (*Conjunctiva-independent glaucoma surgery*), et peuvent être classées en procédures réalisées :

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

– *ab externo* (sans ouverture de la paroi de l'œil) telles que la pose du drain Express, du drain InnFocus MicroShunt, ou la procédure de canaloplastie;

– ou *ab interno* (nécessitant une ouverture de la paroi de l'œil), telles que le drain iStent, le drain intracanaliculaire Hydrus, la trabéculotomie par le dispositif Trabectome, les drains suprachoréidiens Cy Pass, Goldshunt ou STARflo.

Les études montrent que les nouvelles chirurgies micro-invasives réalisées *ab externo* sont souvent comparables à la sclérectomie profonde en termes d'aptitude à réduire la PIO et de tolérance : leur utilisation est donc souvent limitée par le coût des dispositifs en Europe.

Quelques études montrent même que certains de ces drains, drain Express notamment, permettent une réduction pressionnelle comparable à celle autorisée par la trabéculotomie, avec un risque de complications moindre. *A contrario*, des études montrent que les nouvelles chirurgies mini-invasives réalisées *ab interno* présentent souvent une aptitude à réduire la PIO modeste et inférieure à celle des chirurgies filtrantes conventionnelles, et sont de ce fait essentiellement réalisées en association à une procédure de chirurgie de la cataracte chez des patients présentant des glaucomes peu évolués. Chez ces patients, ces traitements peuvent permettre un allègement ou un arrêt du traitement médical, et constituent donc un complément possible à un traitement médical insuffisant ou mal toléré.

Des dispositifs nouveaux sont récemment venus compléter le large éventail d'implants déjà existants. Le drain MIDI-Arrow (InnFocus MicroShunt, États-Unis) (fig. 6) – composé d'un petit tube souple en matériaux bio-compatibles, inséré dans une petite pochette sclérale par voie externe de

façon à mettre en communication la chambre antérieure et les espaces sous-conjonctivaux – semble permettre une baisse pressionnelle importante et comparable à celle permise par les chirurgies filtrantes conventionnelles

pendant une durée de plusieurs années. De même, le rachat par les laboratoires Allergan de la société produisant le drain Xen (AqueSys, États-Unis) (fig. 7 et 8) devrait aboutir à la réalisation de plusieurs essais cliniques destinés à

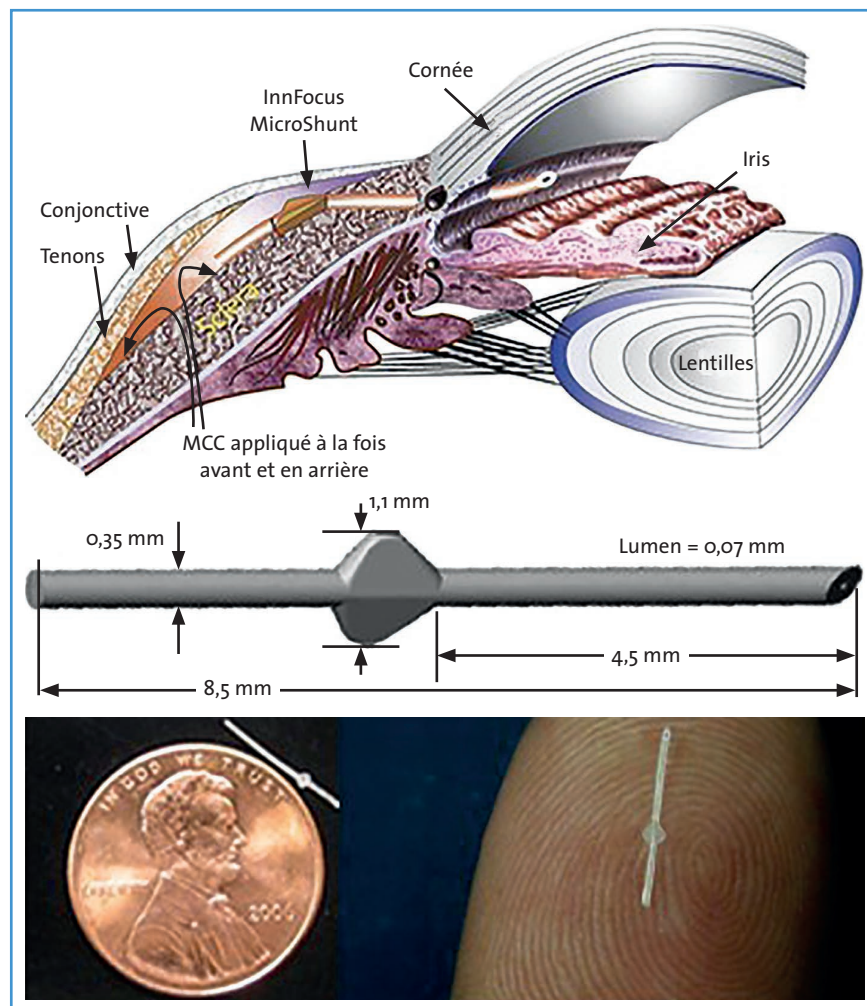


FIG. 6 : Représentation schématique du positionnement du drain MIDI-Arrow (InnFocus, États-Unis).

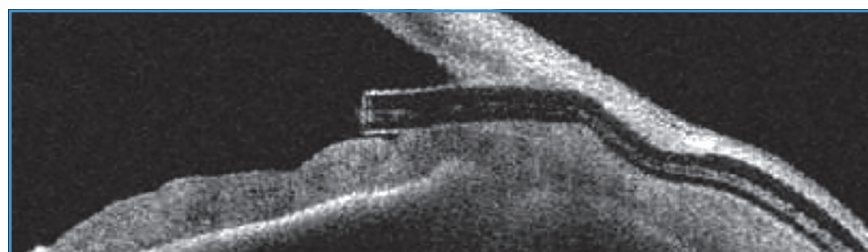


FIG. 7 : Drain Xen inséré par voie interne et permettant le drainage de l'humeur aqueuse vers les espaces sous-conjonctivaux (aqueSys.com/xen).

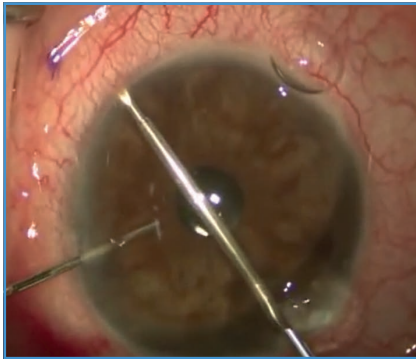


Fig. 8 : Insertion du drain Xen au niveau du trabéculum, après contrôle gonioscopique (courtoisie du Dr I. Ahmed).

étudier les résultats de ce drain en gel souple qui est inséré par voie interne, de la chambre antérieure vers les espaces sous-conjonctivaux [13].

Imagerie peropératoire

Les derniers développements de l'OCT, notamment la miniaturisation et l'augmentation de la résolution spatiale, permettant d'intégrer des dispositifs d'imagerie aux microscopes opératoires et ainsi de les utiliser pour faciliter et améliorer la réalisation de chirurgies filtrantes, ou la pose des nouveaux implants de drainage micro-invasifs décrits ci-dessus.

Plusieurs fabricants ont présenté cette année des dispositifs nouvellement commercialisés, permettant d'obtenir au bloc opératoire et pendant une procédure chirurgicale des coupes du segment antérieur ou postérieur de l'œil (**fig. 9**). Différentes applications semblent intéressantes : chirurgie des

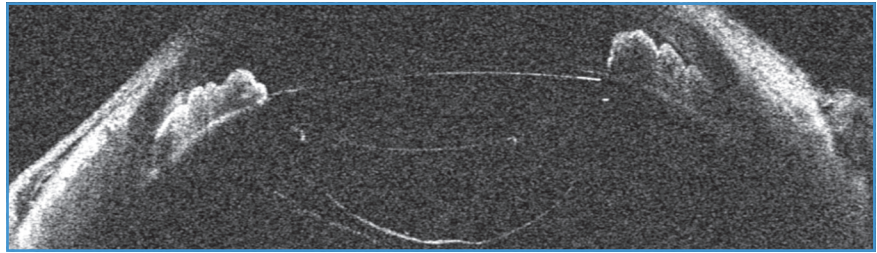


Fig. 9 : OCT peropératoire du segment antérieur (source : www.opmedt.com).

trous maculaires, chirurgie des membranes rétinienne, réalisation de kératoplasties lamellaires. Il semble licite de suggérer que ces systèmes de visualisation pourraient également être utiles lors de la réalisation de chirurgies filtrantes, notamment non perforantes (sclérectomie profonde), en aidant ainsi à repérer la position du canal de Schlemm avant d'entamer la dissection des plans sus-jacents, ou en permettant de mesurer l'épaisseur de la membrane trabéculodescemétique résiduelle. Des essais cliniques devront être réalisés pour préciser l'intérêt de cette nouvelle méthode, qui augmente sensiblement le coût des microscopes opératoires.

Bibliographie

- BERDAHL JP, ALLINGHAM RR, JOHNSON DH. Cerebrospinal fluid pressure is decreased in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*, 2008;115:763-768.
- BERDAHL JP. Systemic parameters associated with cerebrospinal fluid pressure. *J Glaucoma*, 2013;22:S17-S18.
- REN R, JONAS JB, TIAN G *et al*. Cerebrospinal fluid pressure in glaucoma. *Ophthalmology*, 2010;117:259-266.
- JIA Y, TAN O, TOKAYER J *et al*. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express*, 2012;20:4710-4725.
- Optical Coherence Tomography Angiography of the Eye – SIG. ARVO 2015.
- JIA Y, WEI E, MORRISON J *et al*. OCT Angiographic Study of Optic Disc Perfusion in Glaucoma. Presented at ARVO.
- JIA Y, WEI E, WANG X *et al*. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology*, 2014;121:1322-1332.
- WANG X, JIANG C, KO T *et al*. Correlation between optic disc perfusion and glaucomatous severity in patients with open-angle glaucoma: an optical coherence tomography angiography study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015;253:1557-1564.
- LIU L, JIA Y, TAKUSAGAWA HL *et al*. Optical Coherence Tomography Angiography of the Peripapillary Retina in Glaucoma. *JAMA Ophthalmol*, 2015;133:1045-1052.
- LEWIS RA *et al*. Bimatoprost sustained release implants for glaucoma therapy: interim results from a 24-month phase 1/2 clinical trial. Presented at AAO 2015.
- Mansberger SL *et al*. First time in human safety and efficacy evaluation of intracameral ENV515 travoprost XR in glaucoma patients. Presented at AAO 2015.
- BATLLE JF, FANTES F, RISS I *et al*. Three-Year Follow-up of a Novel Aqueous Humor Micro-Shunt. *J Glaucoma*, 2016;25:e58-e65.
- SHEYBANI A, LENZHOFFER M, HOHENSINN M *et al*. Phacoemulsification combined with a new ab interno gel stent to treat open-angle glaucoma: Pilot study. *J Cataract Refract Surg*, 2015;41:1905-1909.

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