

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf dans le glaucome ?



F. APTÉL

Clinique Ophtalmologique Universitaire de Grenoble et Université Grenoble Alpes, GRENOBLE.

J'ai le plaisir de vous présenter les nouveautés et innovations dans le domaine du glaucome. Cette année, j'ai choisi de vous proposer une sélection de publications qui ont marqué l'année passée dans 4 grands domaines de cette spécialité :

- la télémédecine et l'intelligence artificielle appliquées au diagnostic et au suivi des glaucomes ;
- l'OCT-angiographie pour le diagnostic et le suivi des neuropathies glaucomeuses, et également pour la compréhension de la physiopathologie de cette maladie ;
- les résultats cliniques de micro-drains et des techniques de chirurgie micro-invasive ;
- les nouvelles classes thérapeutiques médicales.

Télémédecine et intelligence artificielle

La télémédecine consiste en l'échange d'informations médicales à distance à

l'aide des méthodes de communications numériques. Elle peut être utilisée pour le dépistage, le diagnostic, l'instauration de traitements et le suivi de maladies chroniques. Le glaucome constitue un champ d'application très prometteur : sa prévalence est importante et amenée à augmenter du fait du vieillissement de la population, les critères de diagnostic et de suivi d'un glaucome sont bien définis, et enfin presque tous les examens nécessaires au diagnostic et au suivi d'un glaucome peuvent être réalisés par un auxiliaire médical et télétransmis pour être interprétés à distance.

Plusieurs études récentes ont démontré l'intérêt médical (sensibilité et spécificité pour le diagnostic et le suivi) et médico-économique (plus grand nombre de cas diagnostiqués ou suivis à coûts constants) de la télémédecine dans le domaine du glaucome. De plus, l'intelligence artificielle permet un traitement optimisé de toutes les données médicales collectées et numérisées, et augmente encore la performance et l'efficacité de la télémédecine.

>>> Une étude réalisée sur la côte est des États-Unis montre l'intérêt de la télémédecine pour favoriser l'accès aux soins des populations défavorisées et n'ayant habituellement pas d'examen ophtalmologique, pour des raisons essentiellement financières et culturelles ou sociales [1]. Un examen en télémédecine combinant une mesure de la pression intraoculaire (PIO) et un cliché rétinophotographique du fond d'œil et de la papille étaient réalisés dans une population majoritairement afro-américaine, dans un centre mobile situé à proximité immédiate du lieu de

résidence des populations sélectionnées. Les données étaient ensuite interprétées à distance.

Une hypertonie oculaire a été mise en évidence dans 6,6 % des cas, et une anomalie du fond d'œil – de nature variée – dans 34 % des cas (28 % de papilles suspectes et 11 % de rétinopathies diabétiques). La grande majorité des sujets pour lesquels l'examen de dépistage en télémédecine a mis en évidence une anomalie ont accepté et réalisé un examen ophtalmologique complet dans un deuxième temps (82 % des sujets).

Ce travail montre qu'un dépistage ophtalmologique réalisé sur le lieu de résidence des populations à dépister est bien accepté, permet un dépistage efficace de nombreuses pathologies oculaires méconnues, et est suivi d'une prise en charge spécialisée ensuite.

>>> Une autre étude américaine s'est intéressée à la possibilité d'utiliser la télémédecine pour le suivi à distance de sujets hypertones ou suspects de glaucomes et non traités [2]. Plus de 200 sujets ont été suivis avec un examen annuel en télémédecine, comportant une mesure de la PIO, de l'acuité visuelle et un OCT de la couche des fibres optiques papillaires (RNFL). L'acceptabilité des patients à ce mode de suivi était très bonne, avec 97,3 % des sujets présents à la visite un an après inclusion, et 92,5 % deux ans après. À la fin de la période de suivi, seuls 5 sujets sur 225 ont dû être adressés à un ophtalmologiste pour une dégradation de l'épaisseur de la couche des fibres optiques ou une élévation de la PIO, et pour 2 sujets seulement un traitement hypotonisant a été instauré.

I L'Année ophtalmologique

Les questionnaires de satisfaction montraient un grand intérêt des patients pour cette méthode de suivi à distance. Cette étude montre que la télé-médecine peut être utilisée pour le suivi d'une situation fréquente (hypertension non traitée), et épargne des consultations classiques consommatrices de temps médical.

>>> Dans un avenir proche, il est possible que l'intelligence artificielle, et particulièrement le *deep learning* entraîné à partir de grandes bases de données, assiste voire remplace partiellement l'analyse humaine des données issues des examens en télé-médecine. Ainsi, une équipe a comparé l'analyse humaine de 48 116 photographies de papilles (par 21 spécialistes du glaucome) et l'analyse de ces mêmes clichés par un algorithme de *deep learning* [3].

La performance diagnostique de l'analyse automatisée des images était excellente, avec une aire sous la courbe ROC de 0,986, une sensibilité de 95,6 % et une spécificité de 92 %. Ces résultats semblent robustes et ont été confirmés par les travaux d'autres équipes (*fig. 1*) [4].

■ OCT-angiographie

L'étude non invasive de la vascularisation rétinienne et papillaire en OCT-angiographie se développe, avec de nombreux fabricants qui proposent des algorithmes d'analyse et des paramètres permettant de quantifier les caractéristiques des réseaux vasculaires rétiens, péri-papillaires et papillaires. Les applications en ophtalmologie sont nombreuses. En cas de glaucome, l'OCT-angiographie met en évidence une réduction de la densité du réseau vasculaire de l'anneau neurorétinien et des couches internes de la rétine, proportionnelle à la sévérité du glaucome.

De nombreuses publications se sont intéressées à la performance des nouveaux paramètres, et il n'est pas illicite de dire

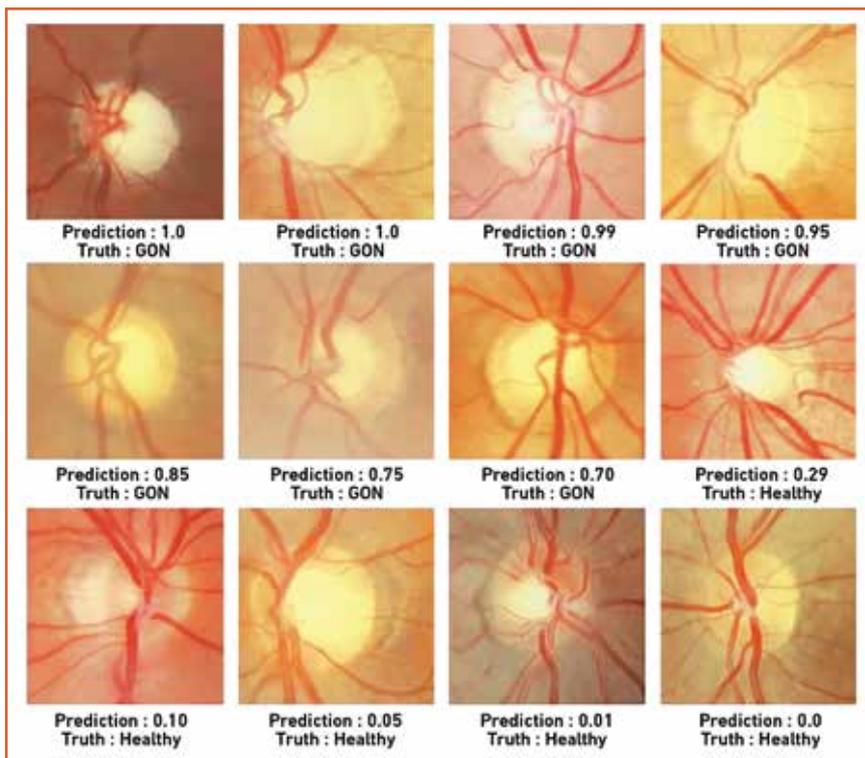


Fig. 1 : Exemple de prédictions exactes réalisées par un logiciel d'intelligence artificielle à partir de simples clichés de la papille (d'après [4]).

que les résultats sont parfois décevants, avec souvent des performances pour le diagnostic d'un glaucome ou le suivi qui ne sont pas supérieures à celles des paramètres anatomiques plus anciens (couche des fibres optiques RNFL, complexe ganglionnaire maculaire GCC), voire même parfois inférieures.

>>> Une étude asiatique récente a ainsi comparé la performance diagnostique et la relation structure-fonction du complexe ganglionnaire maculaire et de la densité vasculaire au niveau du pôle postérieur évaluée en OCT-angiographie [5]. Les paramètres issus de l'analyse du complexe ganglionnaire maculaire étaient presque tous plus performants que les paramètres OCT-angio : par exemple l'aire sous la courbe ROC de l'épaisseur moyenne du GCC était supérieure de 0,17 à celle de la densité des vaisseaux maculaires. La sensibilité pour détecter un glaucome (à une spécificité de 90 %) de l'épaisseur moyenne du GCC

était supérieure de 29 % à celle de la densité vasculaire. Enfin, la corrélation aux atteintes du champ visuel de l'épaisseur du complexe ganglionnaire maculaire était également meilleure que celle des paramètres issus de l'analyse OCT-angio.

>>> Un intérêt de l'OCT-angio sera peut-être l'étude du rôle des mécanismes vasculaires dans la genèse des neuropathies glaucomateuses (plusieurs études longitudinales sont en cours aux USA), et aussi l'évaluation des nouvelles classes thérapeutiques agissant sur le flux sanguin oculaire.

■ Chirurgies micro-invasives

La chirurgie micro-invasive du glaucome (MIGS) a pour objectif d'abaisser la PIO en facilitant l'évacuation de l'humeur aqueuse en dehors de l'œil, avec un délaiement tissulaire moindre que lors des chirurgies filtrantes conventionnelles,

de façon à permettre une récupération visuelle plus rapide et des risques complications moindres.

Plusieurs travaux récemment publiés ou présentés permettent de mieux définir la place potentielle des nouvelles MIGS par rapport aux techniques plus anciennes. Globalement, ces travaux montrent une aptitude à réduire la PIO importante et prolongée, même si elle est parfois un peu inférieure à celle des chirurgies filtrantes conventionnelles, et surtout une facilité d'utilisation et une tolérance bien meilleure que ces dernières.

>>> De nombreuses études ont démontré l'intérêt du drain XEN (Allergan) dans des situations variées : glaucomes exfoliatifs, glaucomes déjà opérés de trabéculotomie, chirurgie combinée à une chirurgie de la cataracte [6-9]. Les études ont montré une bonne tolérance et un faible taux de complications. Néanmoins, la nécessité de révisions à l'aiguille ou chirurgicales de la bulle n'est pas rare, et le suivi d'un patient opéré doit être régulier et aussi fréquent qu'après une chirurgie filtrante classique.

>>> De même, les résultats à 2 ans d'une étude européenne évaluant le drain Micro-Shunt (Santen) ont été présentés lors du congrès de l'*American Academy of Ophthalmology* 2018. L'aptitude à réduire la PIO est importante, la tolérance bonne, et surtout le faible taux de *needling*/ou de révisions chirurgicales de la bulle de filtration doit être souligné (**fig. 2**) [10].

>>> *A contrario* de ces résultats favorables, l'analyse des résultats cliniques à 5 ans d'un drain suprachoroïdien (Cypass, Alcon), évalué dans l'étude COMPASS, a montré une réduction de la densité cellulaire endothéliale plus importante dans le groupe chirurgie de la cataracte plus drain que dans le groupe contrôle chirurgie de la cataracte seule (**fig. 3**) [11]. Une relation entre la position de l'implant et la perte cellulaire endothéliale était observée: une protrusion plus importante

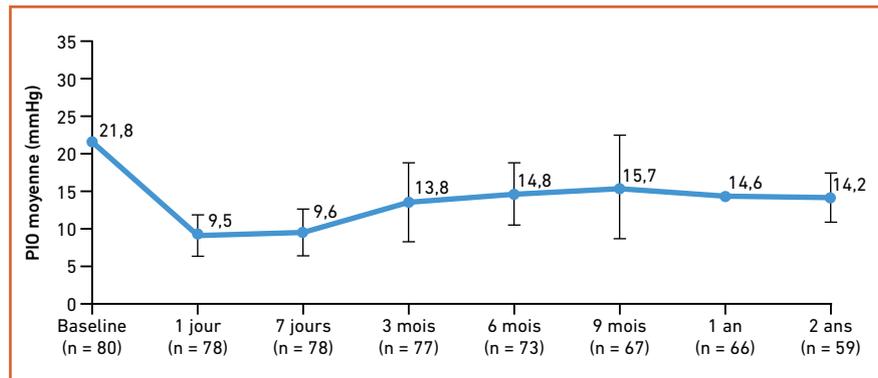


Fig. 2 : Réduction de la PIO 2 ans après implantation du drain Micro-Shunt dans une étude pivotale européenne (d'après [10]).

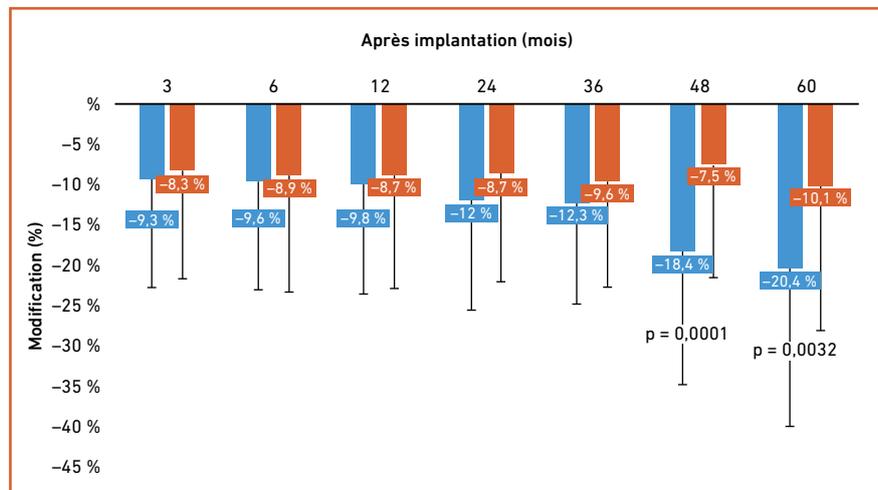


Fig. 3 : Perte cellulaire endothéliale dans les 2 groupes de l'étude COMPASS (bleu: chirurgie de la cataracte + drain Cypass ; orange: chirurgie de la cataracte seule) (données Alcon) [11].

de l'implant en chambre antérieure était associée à une perte plus importante.

Ces résultats ont amené à un retrait mondial de l'implant du marché par son fabricant. Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer la perte cellulaire endothéliale : contact mécanique avec l'endothélium lors de l'implantation, toxicité du matériau utilisé, turbulence dans l'écoulement de l'humeur aqueuse à proximité du drain, ou contact mécanique avec l'endothélium lors des clignements de paupières ou de la pression digitale sur le globe ou les paupières.

Il est à noter que, dans l'étude COMPASS, aucune greffe de cornée n'a dû être

réalisée. Le fabricant a préconisé une surveillance accrue des patients implantés, mais pas un retrait systématique des drains posés.

Nouveaux traitements médicaux

Plusieurs nouvelles classes thérapeutiques sont en cours de développement clinique. Certaines agissent en remodelant le trabéculum et en le rendant plus perméable à l'humeur aqueuse, et proposent de ce fait un mécanisme d'action nouveau. Deux de ces classes ont été évaluées dans des essais cliniques de phase 3 (donneurs d'oxyde nitrique

L'Année ophtalmologique

(NO) et inhibiteurs des rho-kinases), et sont commercialisées aux USA et/ou au Japon.

>>> La classe des donneurs de NO semble particulièrement intéressante, ayant montré dans les études une aptitude à réduire la PIO supérieure à celle du latanoprost (analogue de prostaglandine), avec une tolérance comparable. Une analyse combinée de deux études de phase 3, incluant 840 sujets randomisés pour recevoir du timolol 0,5 % deux fois par jour ou un analogue de prostaglandine donneur de NO (latanoprostène bunod) a montré une réduction de la PIO diurne moyenne à 3 mois d'environ 32 % avec le latanoprostène bunod et 28 % sous timolol (différence significative) (fig. 4) [12]. Le profil de tolérance était comparable, avec une faible différence de risque d'hyperhémie conjonctivale modérée ou sévère (à 3 mois 7,5 % sous latanoprostène bunod et 2,7 % sous timolol).

>>> Une autre classe thérapeutique a été évaluée dans des essais de phase 3, les inhibiteurs des rho-kinases, avec ici encore une analyse combinée de deux études de phase 3 publiée cette année. 1 167 sujets hypertones ou glaucomeux ont été randomisés pour recevoir du timolol 0,5 % deux fois par jour, ou un inhibiteur des rho-kinases (netarsudil) une ou deux fois par jour [13]. La baisse pressionnelle diurne moyenne à 3 mois était de respectivement -20,4 %, -18,5 % et -20,8 %.

La tolérance de la nouvelle classe thérapeutique était par contre assez médiocre, avec un taux d'hyperhémie conjonctivale élevé (50-53 % des sujets sous netarsudil une fois par jour, 59 % sous netarsudil deux fois par jour, et 8-11 % sous timolol). Cette classe thérapeutique trouvera peut-être un avenir sous forme de combinaisons (faiblement dosées) à un analogue de prostaglandines, ou par le développement de nouvelles molécules de cette classe mieux tolérées.

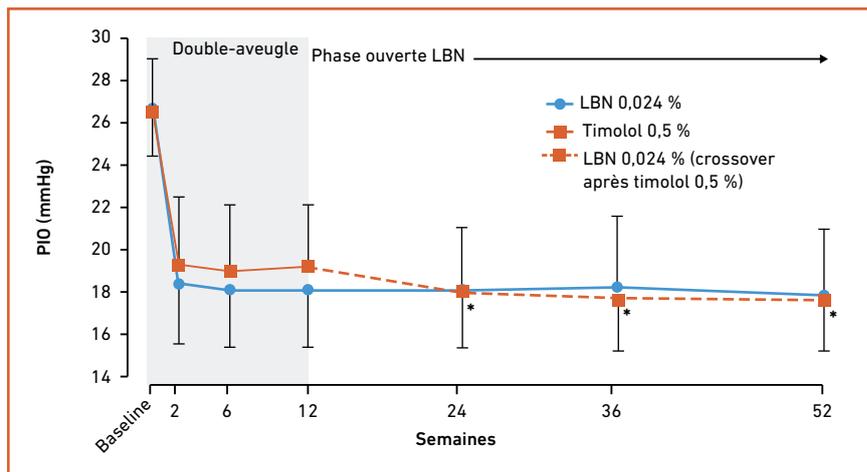


Fig. 4 : Analyse combinée des études APOLLO et LUNAR (efficacité d'un analogue de prostaglandine donneur de NO – latanoprostène bunod (LBN) – comparé au timolol 0,5 % 2 fois par jour) (d'après [12]).

BIBLIOGRAPHIE

- HARK L, ACITO M, ADEGHATE J *et al.* Philadelphia telemedicine glaucoma detection and follow-up study: ocular findings at two health centers. *J Health Care Poor Underserved*, 2018;29: 1400-1415.
- MODJTAHEDI BS, CHU K, LUONG TQ *et al.* Two-year outcomes of a pilot glaucoma suspect telemedicine monitoring program. *Clin Ophthalmol*, 2018;12: 2095-2102.
- LI Z, HE Y, KEEL S *et al.* Efficacy of a deep learning system for detecting glaucomatous optic neuropathy based on color fundus photographs. *Ophthalmology*, 2018;125:1199-1206.
- CHRISTOPHER M, BELGHITH A, BOWD C *et al.* Performance of deep learning architectures and transfer learning for detecting glaucomatous optic neuropathy in fundus photographs. *Sci Rep*, 2018;8:16685.
- WAN KH, LAM AKN, LEUNG CK. Optical coherence tomography angiography compared with optical coherence tomography macular measurements for detection of glaucoma. *JAMA Ophthalmol*, 2018;136:866-874.
- KARIMI A, HOPES M, MARTIN KR *et al.* Efficacy and safety of the ab-interno Xen gel stent after failed trabeculectomy. *J Glaucoma*, 2018;27:864-868.
- KARIMI A, LINDFIELD D, TURNBULL A *et al.* A multi-centre interventional case series of 259 ab-interno Xen gel implants for glaucoma, with and without combined cataract surgery. *Eye (Lond)*, 2018 [Epub ahead of print].
- MANSOURI K, GILLMANN K, RAO HL *et al.* Prospective evaluation of Xen gel implant in eyes with pseudoexfoliative glaucoma. *J Glaucoma*, 2018;27: 869-873.
- LENZHOFFER M, STROHMAIER C, HOHENSINN M *et al.* Longitudinal bleb morphology in anterior segment OCT after minimally invasive transscleral ab interno Glaucoma Gel Microstent implantation. *Acta Ophthalmol*, 2018 [Epub ahead of print].
- APTEL F, BECKERS HJ, WEBERS CA *et al.* Two-year results of the MicroShunt Glaucoma Drainage System in patients with primary open-angle glaucoma. Presented at AAO 2018.
- <https://www.alcon.com/news/media-releases/alcon-announces-voluntary-global-market-withdrawal-cy-pass-micro-stent-surgical>
- WEINREB RN, LIEBMAN JM, MARTIN KR *et al.* Latanoprostène Bunod 0.024% in subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension: pooled phase 3 study findings. *J Glaucoma*, 2018;27: 7-15.
- SERLE JB, KATZ LJ, MCLAURIN E *et al.* Rocket-1 and Rocket-2 Study Groups. Two phase 3 clinical trials comparing the safety and efficacy of netarsudil to timolol in patients with elevated intraocular pressure: rho kinase elevated IOP treatment trial 1 and 2 (Rocket-1 and Rocket-2). *Am J Ophthalmol*, 2018;186:116-127.

L'auteur a déclaré des activités de consultant pour les laboratoires Allergan, Eyetechnicare, Novartis, Sanotek, Santen et Théa.