Revues générales

Nouvelles techniques de cycloaffaiblissement (ultrasons, laser diode pulsé)

RÉSUMÉ : Le cycloaffaiblissement consiste à coaguler une portion variable du corps ciliaire afin de réduire la production d'humeur aqueuse et d'abaisser la pression intraoculaire. De nombreuses méthodes physiques, comme la cyclophotocoagulation transsclérale, sont utilisées ou ont été utilisées à cette fin, aboutissant à une nécrose de coagulation du corps ciliaire consécutive à son échauffement ou à sa congélation. Toutes ces méthodes ont deux inconvénients majeurs : elles sont peu ou pas sélectives du corps ciliaire, 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 peuvent avoir des effets secondaires majeurs et étaient classiquement réservées à la prise en charge des glaucomes évolués et réfractaires aux techniques chirurgicales classiques.

Deux méthodes alternatives ont été développées ces dernières années de façon à permettre un meilleur ciblage du corps ciliaire, augmenter la prédictibilité de la baisse pressionnelle et réduire les risques d'atteinte des structures voisines du corps ciliaire : les ultrasons focalisés et le laser diode micropulsé. Les premiers essais cliniques ont confirmé la meilleure tolérance de ces nouvelles méthodes, suggérant une utilisation possiblement plus précoce dans la stratégie thérapeutique que les méthodes précédentes, parfois même en alternatives aux chirurgies filtrantes conventionnelles.

F. APTEL
Clinique Ophtalmologique Universitaire et Université Grenoble Alpes, GRENOBLE.

Les ultrasons

1. Mécanismes d'action

Un avantage spécifique des ultrasons, comparés aux autres méthodes de coagulation du corps ciliaire, est la possibilité de focaliser le faisceau au travers de tissus non optiquement transparents, réduisant ainsi les risques d'absorption non désirée de l'énergie du faisceau ultrasonore et donc les effets sur les tissus adjacents. De même, le dépôt d'énergie et l'élévation thermique au niveau des tissus traités ne dépendent pas de la pigmentation des tissus.

Plusieurs mécanismes expliquent la réduction de pression intraoculaire (PIO) après coagulation du corps ciliaire par ultrasons, notamment une réduction de la production d'humeur aqueuse par destruction de l'épithélium ciliaire et/ou par réduction de la vascularisation ciliaire, et une augmentation de l'évacuation par augmentation du flux aqueux uvéo-scléral lié au remodelage et à la rétraction des tissus situés au voisinage de la jonction entre la sclère et la choroïde [1-5].

Les études histologiques réalisées sur des yeux d'animaux traités montrent une nécrose de coagulation des procès ciliaires, avec une disparition du double épithélium ciliaire [1, 2, 5]. Des études histologiques ou réalisées à l'aide de traceurs montrent également de façon fréquente la présence d'une lame liquidienne entre la sclère et la base du corps ciliaire et la sclère et la choroïde,

Revues générales

témoignant très certainement d'une augmentation de l'évacuation de l'humeur aqueuse en dehors de l'œil par voie uvéo-sclérale [5] (***fig. 1***). Une rétraction des tissus uvéaux par effet thermique ou la libération de médiateurs inflammatoires ont été avancées pour expliquer ce deuxième mécanisme d'action du traitement.

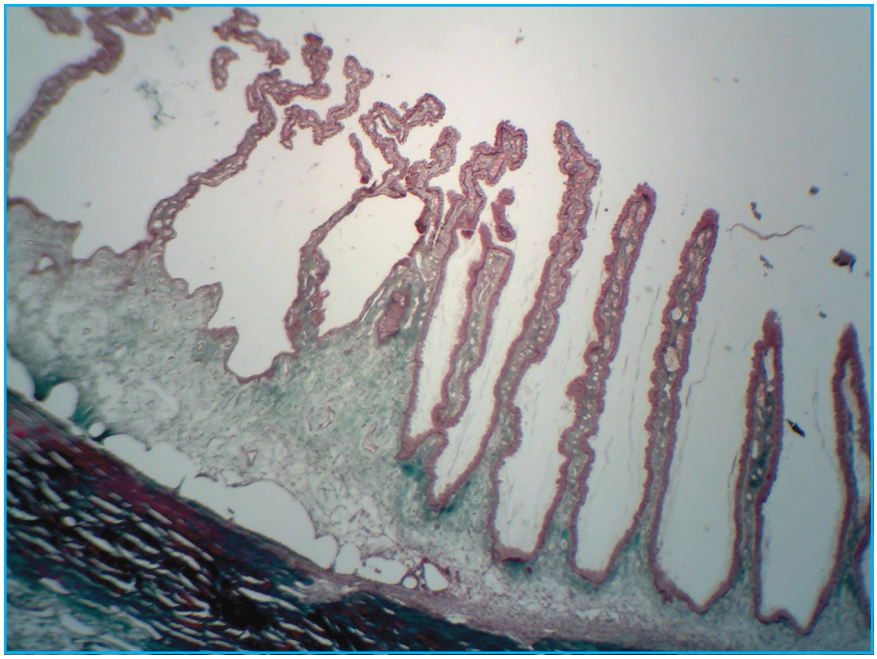

Fig. 1 : Différences entre une portion du corps ciliaire traitée par ultrasons (**gauche**) et intacte (**droite**), avec notamment une coagulation des procès, de la base du corps ciliaire et la présence d'une lame liquidienne supra-sclérale témoignant d'une ouverture de la voie uvéo-sclérale.

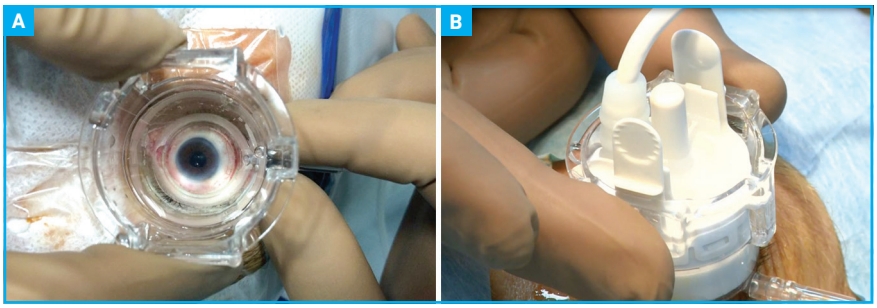

Fig. 2A : Cône de positionnement : positionnement et centrage sur un œil. **B :** sonde insérée dans le cône de positionnement.

2. Déroulement de la procédure

Un cône de positionnement, en forme de cône tronqué et fait de polymère, est placé au contact du globe oculaire, favorisant un positionnement adéquat et constant des transducteurs, aussi bien pour le centrage que pour la distance par rapport à la sclère. À la base du cône, une gouttière est connectée à un système d'aspiration, permettant de solidariser le cône de couplage et l'œil à traiter. Après obtention du ventousage, la sonde – composée d'un berceau de support sur lequel sont insérés les 6 transducteurs – est positionnée dans le cône de couplage (***fig. 2***). La cavité ainsi créée est remplie avec du sérum physiologique. Les 6 volumes focaux des transducteurs sont centrés sur un cercle de 11, 12 ou 13 mm. Une évaluation anatomique (mesure du diamètre blanc à blanc, OCT du segment antérieur, UBM) est réalisée avant le traitement afin de déterminer le modèle d'anneau permettant de cibler de façon optimale le corps ciliaire.

Les sondes de dernières générations permettent le traitement de 6 ou 8 secteurs. Une procédure standard consistant à activer les 6 secteurs de la sonde est réalisée. Il est ensuite possible, si une efficacité plus importante est souhaitée, de réaliser une rotation de 27° de la sonde grâce à une gouttière située sur le côté de celle-ci et, ensuite, de traiter deux secteurs supplémentaires s'intercalant entre les 6 premiers secteurs traités.

La procédure dure environ 2 à 3 minutes. Après traitement, il est préférable d'administrer des anti-inflammatoires stéroïdiens et/ou non-stéroïdiens pendant une durée de 4 semaines. La procédure est généralement assez peu douloureuse et peut être réalisée sous anesthésie topique – idéalement complétée par l'utilisation d'un antalgique ou d'un sédatif d'action rapide par voie intraveineuse –, sous anesthésie locorégionale – à condition d'éviter la formation d'un chémosis qui empêche le bon positionnement de la sonde et entraîne une défocalisation antérieure du faisceau d'ultrasons – ou sous anesthésie générale flash.

3. Résultats cliniques

Un résumé des résultats des essais cliniques réalisés avec cette méthode de coagulation du corps ciliaire est proposé dans le ***tableau I*** [6-10]. Ces études ont été réalisées en France et en Europe. Les patients inclus étaient souvent atteints de glaucomes réfractaires, à angle ouvert ou par fermeture de l'angle, primitifs ou secondaires. Certaines études ont été réalisées chez des patients naïfs de toute chirurgie filtrante. Les résultats étaient

Étude	Nb Pts	Type de glaucome	Suivi	Méthode	Résultats d'efficacité	Taux de répondeurs	Réduction de la PIO
Giannaccare *et al.* (GRAEFE, 2016)	30	Réfractaire + non-réfractaire	6	Prospective monocentrée	PIO baseline = 30,1 ± 10,5 mmHg PIO M6 = 20,2 ± 6,2 mmHg	70 %	33 %
Stalmans *et al.* (EVER, 2016)	60	Réfractaire + non-réfractaire	6	Prospective monocentrée	PIO baseline = 21 ± 4,7 mmHg PIO M6 = 13,8 ± 5,9 mmHg	63 %	35 %
Denis (EOR, 2016)	251	Réfractaire + non-réfractaire	6	Prospective multicentrée	PIO baseline = 24,6 ± 4,3 mmHg PIO M6 = 15,9 ± 3,4 mmHg	64 %	35 %
Stalmans, Pinto, Melamed, Nardi (WGC, 2017)	53	Non-réfractaire	6	Prospective multicentrée	PIO baseline = 24,1 ± 2,7 mmHg PIO M6 = 15,8 ± 4,3 mmHg	73 %	39 %
Sousa, Pinto *et al.* (AAO, 2017)	46	Réfractaire + non-réfractaire	12	Prospective monocentrée	PIO baseline = 27,2 ± 7,9 mmHg PIO M6 = 17,9 ± 5,2 mmHg	79 %	34 %
De Gregorio *et al.* (GRAEFE, 2017)	40	Réfractaire + non-réfractaire	12	Prospective monocentrée	PIO baseline = 32,5 ± 9,9 mmHg 34-45 % PIO réduction à M12	85 %	35 %
Deb and Reddy (IJO, 2018)	73	Non-réfractaire	12	Prospective monocentrée	PIO baseline = 23,5 ± 3,0 mmHg PIO M12 = 15,7 ± 5,4 mmHg	78 %	30 %
Giannaccare, Traverso *et al.* (ORJ, 2018)	49	Réfractaire	12	Prospective multicentrée	PIO baseline 27,7 ± 9,2 mmHg PIO M12 = 19,8 ± 6,9 mmHg	75 %	29 %

Tableau I : Résumé des essais cliniques évaluant la cycloplastie par ultrasons avec une sonde de dernière génération. PIO : pression intraoculaire.

assez comparables, avec souvent deux tiers de répondeurs à ce traitement, une baisse pressionnelle voisine de 30 à 40 % chez ces répondeurs, et un tiers de non-répondeurs au traitement. La tolérance est généralement assez bonne, avec surtout des effets secondaires mineurs et transitoires. Quelques cas de baisse d'acuité visuelle liés à la survenue d'œdème maculaire ou d'astigmatisme cornéen ont été décrits.

Il est à noter qu'une étude a démontré l'effet cumulatif de la répétition de procédures avec un espacement de quelques mois lorsque la PIO cible n'est pas atteinte après un seul traitement [10].

4. Indications

Le cycloaffaiblissement du corps ciliaire par ultrasons est classiquement réalisé en cas de glaucome réfractaire aux chirurgies filtrantes ou micro-invasives. La relative bonne tolérance de cette méthode permet de la proposer lorsque la fonction visuelle est peu atteinte. Lorsque le risque d'échec ou de complication des chirurgies filtrantes est élevé (conjonctive épaissie et inflammatoire, glaucome secondaire, glaucome du myope fort, déficits périmétriques étendus avec menace d'atteinte du point de fixation, etc.), cette technique peut être envisagée en alternative aux techniques chirurgicales.

Le laser diode micropulsé

1. Mécanismes d'action (*fig. 3*)

Lors de l'utilisation du laser diode en mode continu, l'émission laser est réalisée sans interruption lors de l'activation du dispositif. L'énergie du faisceau

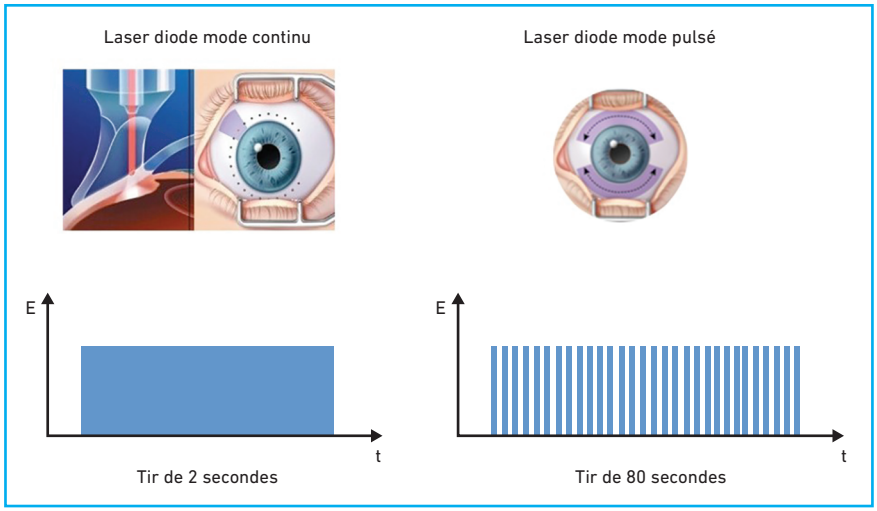

Fig. 3 : Principe du laser diode micropulsé : émission intermittente du faisceau laser de façon à limiter l'élévation thermique des tissus traités.

Revues générales

POINTS **FORTS**

- Les procédures de cycloaffaiblissement réduisent la PIO par plusieurs mécanismes (destruction de l'épithélium pigmenté et non pigmenté réduisant la production d'humeur aqueuse, l'inflammation du corps ciliaire réduisant également la sécrétion ciliaire, la filtration d'humeur aqueuse au travers de zones de sclère amincies, et l'augmentation du flux uvéo-scléral liée à des modifications tissulaires des muscles ciliaires et de la pars plana).
- Le cycloaffaiblissement au laser diode en mode continu est souvent efficace pour réduire la pression intraoculaire mais présente des effets secondaires potentiels sévères qui le réservent au traitement des glaucomes réfractaires aux méthodes chirurgicales conventionnelles, ne représentant pas une alternative pouvant être proposée en deuxième intention en cas d'insuffisance du traitement médical.
- Le principal risque à long terme du traitement au laser diode continu est la survenue d'une hypotonie majeure avec évolution vers la phtyse du globe oculaire, nécessitant un choix prudent des paramètres de tirs, notamment lors des procédures de retraitement.
- Deux nouvelles techniques de coagulation du corps ciliaire, utilisant des ultrasons focalisés de haute intensité ou une source laser diode délivrée de façon intermittente (micro-pulsée), permettent une réduction de la pression intraoculaire sans risques de survenue des complications habituellement rencontrées avec les méthodes plus anciennes et pourraient donc être proposées plus tôt dans la prise en charge des glaucomes.

laser est absorbée par la mélanine du corps ciliaire et aboutit à un échauffement important des tissus ciblés, parfois jusqu'à l'ébullition et l'explosion des tissus (parfois audible sous forme d'un "plop"). Cette explosion des tissus traités entraîne la libération de pigments et de sang et peut participer à la genèse d'une réaction inflammatoire après traitement.

Lors de l'utilisation du laser diode en mode micropulsé, l'émission du faisceau laser est intermittente, avec une alternance de périodes d'activation du laser (environ 31 % du temps total du traitement) et de périodes de repos (environ 69 % du temps). Ce mode d'émission laser permet un échauffement nettement moins important des tissus, sans atteinte du seuil de nécrose tissulaire ou du point d'ébullition. Certains travaux histologiques ont mis en évidence une rétraction des tissus du corps ciliaire après traitement, pouvant aboutir à une ouverture de la voie uvéo-sclérale, et expliquer l'effet de cette technique sur la pression intraoculaire même en l'absence de nécrose de l'épithélium ciliaire.

2. Déroulement de la procédure

L'énergie est délivrée par une fibre optique qui est appliquée au contact de la paroi du globe oculaire quelques millimètres en arrière du limbe cornéoscléral. L'extrémité de la fibre est munie d'un sabot, le bord de celui-ci doit être placé en regard du limbe de façon à situer la fibre optique à une distance optimale du limbe. De façon classique, le traitement est réalisé en deux séquences de 80 à 100 secondes pendant lesquelles l'opérateur va balayer l'hémi-circonférence supérieure du globe puis l'hémi-circonférence inférieure (***fig. 4***). La puissance de la source laser est classiquement de 2 000 mW, mais peut aussi être modulée en fonction de l'effet souhaité.

3. Résultats cliniques

Plusieurs essais cliniques ont évalué l'efficacité et la tolérance du cycloaffaiblissement micropulsé chez des patients atteints de glaucomes primitifs ou secondaires à angle ouvert ou par fermeture de l'angle, réfractaires ou non aux chirurgies conventionnelles [11-14]. Une de ces études est une étude comparative à la technique conventionnelle (laser diode en mode continu) [11].

Globalement, l'efficacité semble être comparable, avec une baisse pressionnelle de 30 à 40 % un an après traitement et un allégement significatif du nombre de collyres hypotonisants utilisés. Le risque d'échec (absence de baisse pressionnelle > 20 %) est rare (10 à 20 % des patients traités). Les complications sont rares et la tolérance est bonne. En particulier, la survenue d'épisodes d'inflammation importante, de brûlures conjonctivales ou d'un amincissement scléral sont très peu fréquents et aucun cas d'atrophie du globe n'est rapporté.

Fig. 4 : Balayage des deux hémi-circonférences pendant une durée de 80 à 100 secondes à l'aide d'une sonde dédiée.

4. Indications

La place de cette nouvelle méthode de traitement est assez voisine de celle des ultrasons focalisés. Cette méthode semble notamment être indiquée pour la prise en charge des glaucomes présentant une pression intraoculaire élevée malgré une ou plusieurs chirurgies filtrantes préalables, avec une acuité visuelle et un champ visuel conservés, et pour qui il est difficile de proposer une chirurgie filtrante supplémentaire (du fait du risque d'échec) ou une cyclocoagulation au laser diode continu (du fait du risque de dégradation de la fonction visuelle).

Lorsque le risque d'échec ou de complication des chirurgies filtrantes est élevé (conjonctive épaissie et inflammatoire, glaucome secondaire, glaucome du myope fort, déficits périmétriques étendus avec menace d'atteinte du point de fixation, etc.), cette technique peut aussi être envisagée en alternative aux techniques chirurgicales.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. 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.
3. Aptel F, Lafon C. Treatment of glaucoma with high intensity focused ultrasound. *Int J Hyperthermia*, 2015;31:292-301.
4. Aptel F, Lafon C. Therapeutic applications of ultrasound in ophthalmology. *Int J Hyperthermia*, 2012;28:405-418.
5. Aptel F, Béglé A, Razavi A *et al.* Short- and long-term effects on the ciliary body and the aqueous outflow pathways of high-intensity focused ultrasound cyclocoagulation. *Ultrasound Med Biol*, 2014;40:2096-2106.
6. 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.
7. Denis P, Aptel F, Rouland JF *et al.* Cyclocoagulation of the ciliary bodies by high-intensity focused ultrasound: a 12-month multicenter study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015;56:1089-1096.
8. Aptel F, Denis P, Rouland JF *et al.* Multicenter clinical trial of high-intensity focused ultrasound treatment in glaucoma patients without previous filtering surgery. *Acta Ophthalmol*, 2016;94:e268-e277.
9. Aptel F, Dupuy C, Rouland JF. Treatment of refractory open-angle glaucoma using ultrasonic circular cyclocoagulation: a prospective case series. *Curr Med Res Opin*, 2014;30:1599-1605.
10. De Gregorio A, Pedrotti E, Stevan G *et al.* Safety and efficacy of multiple cyclocoagulation of ciliary bodies by high-intensity focused ultrasound in patients with glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp*, 2017;255:2429-2435.
11. Aquino MC, Barton K, Tan AM *et al.* Micropulse versus continuous wave transscleral diode cyclophotocoagulation in refractory glaucoma: a randomized exploratory study. *Clin Exp Ophthalmol*, 2015;43:40-46.
12. Tan AM, Chockalingam M, Aquino MC *et al.* Micropulse transscleral diode laser cyclophotocoagulation in the treatment of refractory glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol*, 2010;38:266-272.
13. Chen MF, Kim CH, Coleman AL. Cyclodestructive procedures for refractory glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019;3:CD012223.
14. Kuchar S, Moster MR, Reamer CB *et al.* Treatment outcomes of micropulse transscleral cyclophotocoagulation in advanced glaucoma. *Lasers Med Sci*, 2016;31:393-396.

L'auteur a déclaré des activités de consultant pour Eyetechcare et Sanotek.