

L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf dans le glaucome ?



F. APTEL

Clinique Ophtalmologique Universitaire de Grenoble et Université Grenoble Alpes.

Comme chaque année, c'est avec grand plaisir que je vous présente une sélection d'articles illustrant les grandes nouveautés ou principales évolutions dans le domaine du glaucome. Cette année, j'ai sélectionné des articles qui permettent d'imaginer nos pratiques futures pour le diagnostic, le suivi et l'évaluation de la progression, le traitement médical et le traitement chirurgical. Bien évidemment, certaines innovations présentées sont à un stade de développement avancé et leur utilisation dans un avenir proche est très probable, alors que d'autres sont encore à un stade plus précoce de leur développement et leur utilisation en pratique courante est encore incertaine.

Le futur du glaucome : diagnostic et suivi

1. La mesure de la pression intraoculaire

L'élévation de la pression intraoculaire (PIO) n'est qu'un facteur de risque de

glaucome parmi d'autres mais reste le seul accessible à une intervention thérapeutique, et le niveau de la PIO avant traitement et sous traitement est un élément pronostique du risque d'évolution future de la neuropathie glaucomateuse. Une évaluation précise et continue de ce paramètre qui varie en permanence est donc importante et source d'informations cruciales pour le clinicien.

Les techniques externes de mesure en continu de la PIO (jauge de contrainte intégrée dans une lentille de contact) présentent certaines limites qui les réservent à une utilisation en recherche clinique et réduisent les possibilités d'usage en pratique courante. Néanmoins, certains travaux récents ont apporté des résultats intéressants : corrélation entre la variabilité nocturne de la PIO et la vitesse de dégradation des déficits du champ visuel [1], corrélation entre la variabilité nycthémérale (notamment entre la différence période diurne/période nocturne) et la vitesse de dégradation du

champ visuel [2], et mise en évidence d'une élévation nocturne de la PIO chez les patients atteints de glaucome à pression normale en comparaison à des sujets sains [3], montrant l'importance d'une évaluation nycthémérale de la PIO incluant la période nocturne.

Des capteurs de pression destinés à être implantés dans l'œil (dans le sulcus ciliaire, dans le sac cristallinien, dans l'espace supra-choroïdien) ont été développés et certains ont été évalués chez l'humain, notamment un dispositif annulaire implanté dans le sulcus ciliaire lors d'une chirurgie de la cataracte appelé Eyemate-IO [4] (**fig. 1**). La PIO est lue de façon ponctuelle ou continue en téléométrie. Les essais cliniques montrent une corrélation imparfaite avec la PIO mesurée avec des méthodes classiques (tonomètre par aplanation), avec souvent des valeurs de PIO plus élevées avec le capteur intraoculaire. Le dispositif reste volumineux, avec parfois un contact entre l'implant et différentes

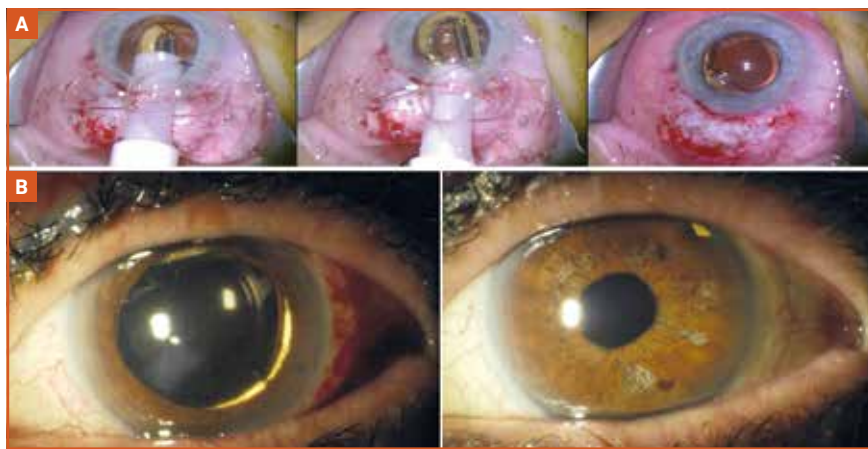


Fig. 1A : Implantation dans le sulcus ciliaire d'un dispositif de mesure de la PIO annulaire. **B :** mydriase pharmacologique permettant de visualiser un dispositif de mesure de la PIO annulaire localisé dans le sulcus ciliaire (**gauche**) et atrophie irienne liée à un contact entre l'implant et l'épithélium pigmenté irien (d'après [4]).

L'Année ophtalmologique

structures anatomiques, notamment l'épithélium pigmenté irien, responsable d'effets secondaires tels qu'un syndrome de dispersion pigmentaire, une atrophie irienne ou une inflammation intraoculaire prolongée.

Quel que soit l'avenir des dispositifs actuels, la miniaturisation des capteurs et des circuits électroniques (antenne, récepteur, possibilité de lecture de la pression mesurée par induction externe sans source d'énergie interne) et les progrès dans la conception de matériaux biocompatibles rendent très probables, dans un avenir proche, le développement d'implants qui pourront être intégrés et des lentilles utilisées lors d'une chirurgie de la cataracte ou qui pourront être implantées dans l'espace supra-choroïdien.

2. De nouveaux biomarqueurs

Le glaucome est une maladie neuro-dégénérative caractérisée par un dysfonctionnement des cellules ganglionnaires rétiniennes ainsi que d'autres populations cellulaires de la rétine et des voies visuelles. Des travaux ont montré une augmentation de certains biomarqueurs sériques (marqueurs d'inflammation, d'apoptose neuronale, de dysfonction mitochondriale, auto-anticorps, débris membranaires, protéines composant les axones des cellules ganglionnaires rétiniennes, etc.), avec des taux significativement plus élevés chez des sujets atteints de glaucomes primaires à angle ouvert (GPAO) débutants ou de glaucomes à pression normale en comparaison à des sujets sains et des taux plus élevés chez des sujets atteints de GPAO rapidement évolutifs en comparaison à des glaucomes stables sous traitement [5-7]. Certains de ces marqueurs peuvent être facilement dosés et une application pour le diagnostic des formes débutantes ou frustes (glaucomes préperimétriques) ou pour caractériser une évolution de la neuropathie glaucomateuse pourrait être envisagée.

Par ailleurs, l'imagerie de la lame criblée et des différentes parois de l'œil (sclère,

cornée) pourrait fournir des paramètres biométriques constituant des équivalents de biomarqueurs anatomiques (fig. 2). De nombreux travaux ont montré un lien entre une fine épaisseur de la lame criblée, sa déformabilité impor-

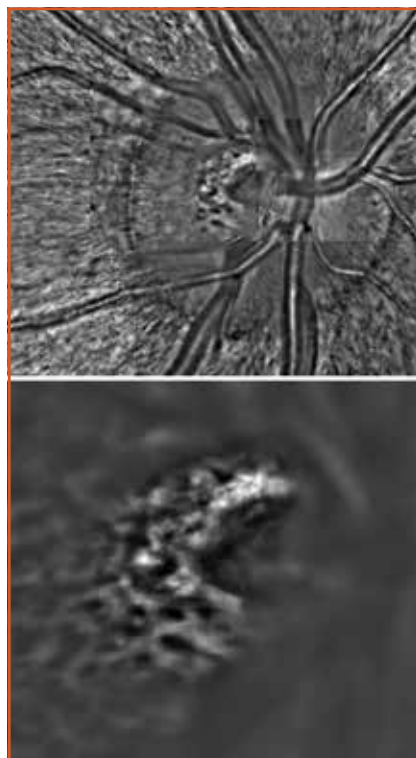


Fig. 2: Image de la papille optique réalisée avec une caméra à optique adaptative (haut), avec vue à fort grossissement des pores de la lame criblée (bas, clichés CHU de Grenoble).

tante (notamment lors des variations de PIO), son déplacement postérieur, la présence de défauts focaux ou la présence de désinsertion de celle-ci à la sclère adjacente et le risque de développement ou d'évolution d'un glaucome. Dans le futur, certains de ces paramètres anatomiques pourraient être utilisés pour estimer le risque d'apparition ou d'évolution d'un glaucome chez des sujets présentant par ailleurs des facteurs de risque de glaucome. De façon similaire, les propriétés biomécaniques de la cornée (hystérèse) qui sont facilement mesurables pourraient être un marqueur des propriétés biomécaniques des parois oculaires et être utilisées dans le même but (fig. 3) [8].

3. L'utilisation de l'intelligence artificielle

De nombreux travaux avaient démontré l'intérêt des algorithmes d'intelligence artificielle pour l'analyse de photographies du fond d'œil et d'images OCT, et ainsi pour le dépistage ou le diagnostic d'un glaucome [9]. L'intelligence artificielle pourrait également avoir un intérêt pour le suivi des glaucomes et l'aide aux décisions thérapeutiques. Une équipe américaine a ainsi développé un algorithme permettant – à partir des données périmétriques et tonométriques – de prédire de façon individuelle

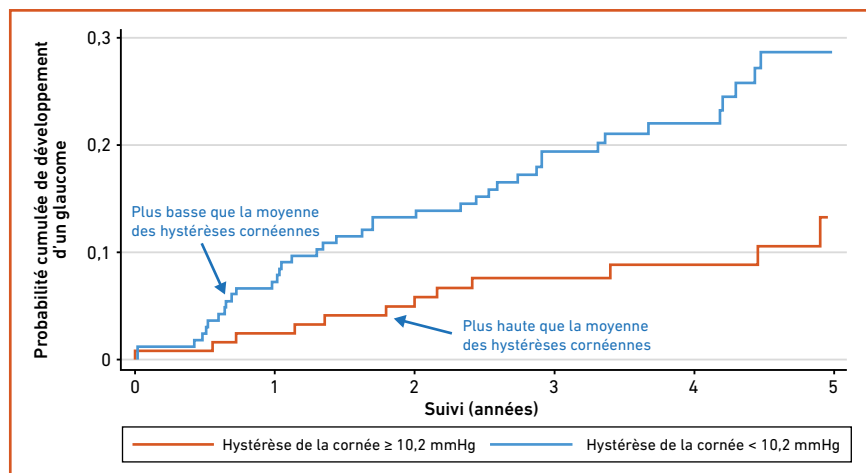


Fig. 3: Relation entre l'hystérèse de la cornée et la probabilité de développement d'un glaucome chez des sujets hypertones ou suspects de glaucome (d'après [8]).

L'Année ophtalmologique

le risque d'évolution en fonction des valeurs futures de la pression intra-oculaire [10]. 571 patients suivis dans les grandes études interventionnelles AGIS et CIGTS ont été utilisés pour alimenter l'algorithme. Le programme permettrait de prédire, à un horizon de 5 ans, le risque d'évolution pour un sujet donné et l'impact des valeurs de la PIO lors du suivi sur le risque d'évolution (fig. 4).

Ce travail montre la possibilité de réaliser des prévisions individualisées de la vitesse d'évolution, et l'intérêt de l'intelligence artificielle pour déterminer les valeurs de PIO devant être atteintes chez un patient donné et donc pour guider le choix du traitement. Couplée à des algorithmes de traitements et à des données sur l'efficacité des différentes options thérapeutiques disponibles, une telle analyse permettrait de générer automatiquement une proposition de traitement à chaque stade de la maladie et lors du suivi d'un patient.

Dans le domaine des glaucomes par fermeture de l'angle, l'intelligence artificielle semble également avoir des applications permettant de remplacer potentiellement une partie de l'examen clinique et de l'expertise humaine. Des équipes asiatiques ont développé un algorithme d'apprentissage profond qui a été alimenté par des coupes du segment antérieur de l'œil réalisées par un OCT Visante (7 375 sujets présentant un angle iridocornéen ouvert et 895 sujets présentant une fermeture de l'angle, classés après un examen gonioscopique) [11]. Un algorithme d'apprentissage profond complexe comprenant 16 couches neuronales a été utilisé pour distinguer les sujets présentant une fermeture de l'angle des sujets présentant un angle ouvert. En parallèle, une analyse classique des images OCT a été réalisée, en calculant les différents paramètres proposés par le logiciel de l'OCT (analyses quantitatives : profondeur de chambre antérieure, flèche cristallinienne, ouverture de l'angle en degrés, surface entre l'iris et le trabéculum, etc.), puis en éva-

luant les performances diagnostiques de ces paramètres. Les performances diagnostiques des 2 techniques d'analyses (analyse quantitative classique à partir des images OCT *versus* algorithme d'apprentissage profond) ont été comparées. L'intelligence artificielle était remarquablement performante et sensiblement plus discriminante que l'analyse quantitative des images (aire sous la courbe

ROC de 0,96 *versus* 0,90 pour les analyses quantitatives, fig. 5).

Ces résultats montrent que l'intelligence artificielle fournit, à partir de simples coupes OCT réalisées sans analyse dynamique de l'angle, un résultat identique à celui de l'examen gonioscopique manuel. Ils illustrent également le fait que l'apprentissage profond permet de reconnaître

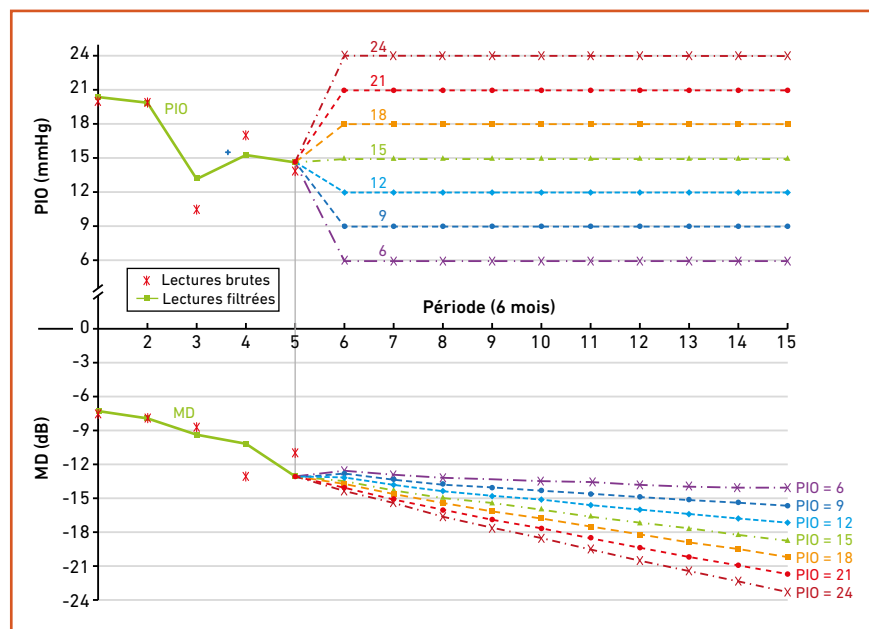


Fig. 4 : Exemples de prévisions de la vitesse de progression d'un glaucome en fonction des valeurs futures de la PIO (d'après [10]).

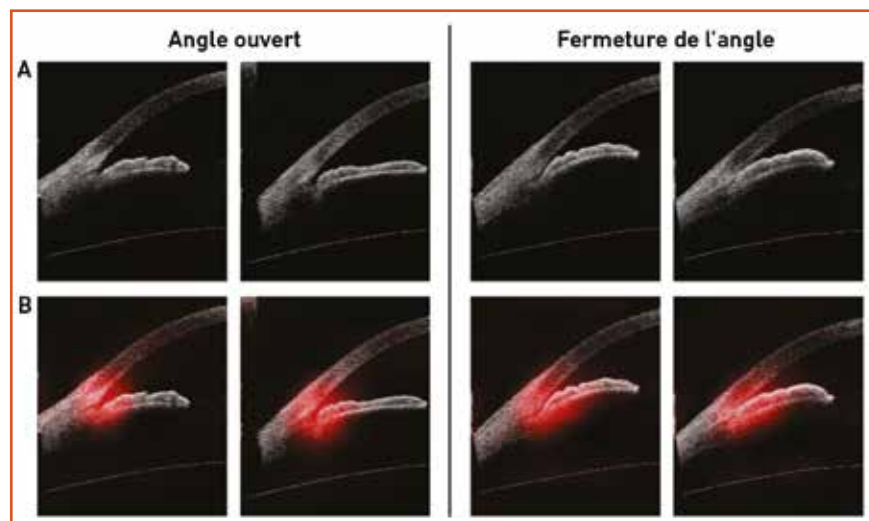


Fig. 5 : Comparaison d'images de sujets présentant un angle ouvert et une fermeture de l'angle. L'intelligence artificielle identifie d'elle-même des aspects discriminants (zones de l'image colorées en rouge, d'après [11]).

ou d'identifier, dans les coupes OCT, des aspects ou éléments qui ne sont pas visibles par l'œil humain et qui ne sont pas non plus appréciés par les analyses quantitatives des logiciels commerciaux.

Le futur du glaucome : nouveaux traitements médicaux

1. Les nouvelles classes thérapeutiques

Les 4 classes thérapeutiques disponibles actuellement pour réduire la PIO agissent en réduisant la production d'humeur aqueuse (bêtabloquants, alpha-2-agonistes et inhibiteurs de l'anhydrase carbonique) ou en augmentant son évacuation par voie uvéo-sclérale (analogues de prostaglandines), mais aucune n'agit sur la perméabilité trabéculaire alors qu'une réduction de celle-ci est responsable de l'élévation de la PIO en cas d'hypertonie oculaire. Plusieurs nouvelles classes thérapeutiques sont en cours de développement clinique : elles 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 III (donneurs d'oxyde nitrique [NO] et inhibiteurs des rho-kinases) et sont commercialisées aux États-Unis 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, avec une tolérance comparable [12]. Il s'agit de molécules d'analogues de prostaglandines qui sont chimiquement modifiées pour ajouter un radical donneur de NO. L'effet de la prostaglandine sur le muscle ciliaire et la voie uvéo-sclérale est conservé, et s'ajoute l'effet de l'oxyde nitrique qui entraîne une relaxation des cellules musculaires lisses et augmente la perméabilité trabéculaire et uvéo-sclérale. Une formulation de latanoprost donneur

de NO (latanoprostène bunod) est commercialisée aux États-Unis. Les études cliniques montrent une différence d'efficacité modeste avec le latanoprost seul (1 à 1,5 mmHg sur l'ensemble de la période diurne), mais avec un profil de tolérance identique. Les résultats commerciaux sont mitigés, probablement du fait d'un différentiel de prix important avec le latanoprost et, de ce fait, cette classe thérapeutique n'est à ce jour pas disponible en Europe.

Une autre classe thérapeutique a été évaluée dans des essais de phase III, les inhibiteurs des rho-kinases, avec une baisse pressionnelle comparable à celle des bêtabloquants, inférieure à celle des prostaglandines, et une tolérance imparfaite liée à la survenue fréquente d'hyperhémies conjonctivales et d'hémorragies sous-conjonctivales spontanées [13]. Cette classe agit en modifiant les protéines contractiles du cytosquelette des cellules trabéculaires et entraîne un élargissement des espaces entre les mailles du trabéculum. Les effets secondaires fréquents (hyperhémie conjonctivale et hémorragies sous-conjonctivales spontanées) sont probablement liés à l'effet pharmacologique sur les cellules de la paroi des vaisseaux conjonctivaux. La fréquence des effets secondaires limitera probablement l'utilisation de cette classe en monothérapie et en première intention. Cette classe 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.

2. Les implants à délivrance prolongée

De nouvelles voies d'administration ? La voie topique qui est actuellement utilisée pour tous les traitements médicaux du glaucome n'est pas sans inconvénients : elle est dépendante de l'observance du patient et de son aptitude à instiller les gouttes, et entraîne fréquemment des effets secondaires sur la surface oculaire qui, au long cours, peuvent altérer la qualité de vie. Plusieurs laboratoires ou



Fig. 6 : Implants de bimatoprost intracaméculaires situés dans l'angle iridocornéen 2 semaines après injection.

équipes de recherche développent des implants intraoculaires permettant une délivrance prolongée de médicaments hypotonisants.

Des essais cliniques ont été réalisés avec un implant intracaméculaire de bimatoprost [14] (fig. 6). Une baisse pressionnelle rapide, proportionnelle à la dose et généralement durable était mise en évidence. À 6 mois, presque deux tiers des yeux injectés n'avaient pas nécessité de nouvelle injection pour contrôler la PIO et l'évolution du glaucome. Une faible portion des yeux traités présentait, 2 ans après l'injection, une diminution significative de la densité cellulaire endothéliale. Cet effet secondaire, possiblement lié à des déplacements de l'implant et des contacts répétés avec l'endothélium cornéen, nécessitera de nouvelles évaluations avant une éventuelle utilisation en pratique courante. Le laboratoire qui développe cet implant évoque également une réduction de la dose de principe actif et ainsi du volume de l'implant.

Le futur du glaucome : nouvelles chirurgies

1. Les chirurgies micro-invasives

Trois dispositifs de chirurgie micro-invasive du glaucome (MIGS) sont disponibles à ce jour sur le marché français.

>>> Xen

Le drain Xen (laboratoires Allergan) est posé par voie *ab interno* et draine

I L'Année ophtalmologique

l'humeur aqueuse sous la conjonctive. Le geste chirurgical est aisé. Le taux de fibrose de la bulle est en revanche significatif, estimé de 25 à 35 % dans l'année suivant l'implantation. La pose de ce drain doit donc être préférée lorsque la conjonctive est de bonne qualité, fine et non fibrosée ou hyperhémiee. Le suivi postopératoire doit être régulier et attentif. Une corticothérapie prolongée (plusieurs mois) doit être envisagée de façon à limiter la prolifération des fibroblastes sous la conjonctive et le risque de fibrose de la bulle.

>>> iStent

Le drain iStent (laboratoires Glaukos) est disponible depuis peu en France sous une forme modernisée, appelée iStent Inject, et composée de deux micro-implants métalliques implantés par voie interne dans le trabéculum, de façon à drainer l'humeur aqueuse de la chambre antérieure vers le canal de Schlemm. Ce drain bénéficie d'une cotation dédiée (acte CCAM) et est remboursé lorsqu'il est utilisé en combinaison à une chirurgie de la cataracte. Il est souvent utilisé en cas de glaucome débutant ou modéré chez un patient présentant une cataracte d'indication opératoire et permet un allègement ou un arrêt des collyres anti-glaucomeux.

>>> Micro-shunt Preserflo

Le drain Preserflo (laboratoires Santen) est posé par voie externe et draine l'humeur aqueuse de la chambre antérieure jusqu'aux espaces sous-conjonctivaux.

Les premiers résultats publiés montrent une efficacité importante et un taux de fibrose de la bulle de filtration moindre qu'avec les autres techniques micro-invasives (10 à 15 % des yeux implantés à 1-2 ans). Il peut donc probablement être proposé en alternative aux chirurgies filtrantes conventionnelles (sclérectomie et trabéculectomie). La commercialisation en France a débuté cette année.

2. Les drains avec différents modes d'action

>>> Drains supra-choroïdiens

Différents laboratoires développent des drains implantés entre la base de l'iris et la sclère qui drainent l'humeur aqueuse vers l'espace supra-choroïdien, avec ensuite une résorption de celle-ci dans les vaisseaux choroïdiens ou au travers de la sclère. L'avantage par rapport aux chirurgies filtrantes (avec une bulle de filtration) est une élimination de l'humeur aqueuse indépendante de l'état de la conjonctive et la possibilité d'utiliser ces dispositifs en cas de glaucome multi-opéré ou avec un long historique de collyres anti-glaucomeux ayant pu altérer la conjonctive. Un inconvénient est la proximité de l'implant avec l'endothélium cornéen et la possibilité de traumatismes endothéliaux – soit lors de la pose du drain, soit après la pose – du fait de contacts directs avec l'endothélium (par exemple lors du clignement des paupières) ou du fait du flux d'humeur aqueuse à proximité de l'extrémité du drain. Une étude européenne d'un drain composé d'une matrice

poreuse et implanté entre la racine de l'iris et la sclère (MINIject) a montré à 6 mois une réduction de la PIO de 42 % ($14,7 \pm 6,0$ mmHg à 6 mois *versus* $24,6 \pm 3,8$ mmHg à *baseline*), avec une réduction du nombre de collyres hypotonisants utilisés ($2,9 \pm 1,2$ à *baseline* *versus* $1,0 \pm 1,3$), sans effets secondaires majeurs et sans perte cellulaire endothéliale significative [15] (**fig. 7**). Le développement de cette famille d'implants supra-choroïdiens risque d'être limité par la nécessité de disposer de résultats à long terme vérifiant l'absence de perte endothéliale cornéenne avant de pouvoir envisager une utilisation en pratique courante.

>>> Drains avec double action mécanique et pharmacologique

Une modification d'un drain de pontage trabéculaire avec ajout d'un réservoir permettant un relargage prolongé d'un analogue de prostaglandine (travoprost) semble permettre une réduction de la PIO supérieure à celle apportée par le drain de pontage trabéculaire seul (**fig. 8**). Des résultats d'une étude de phase IIb récemment présentés rapportent à 24 mois chez 154 sujets glaucomateux une réduction de la PIO de 7,9 et 7,4 mmHg avec l'implant (*fast- et slow-release* iDose TR) *versus* 7,8 mmHg chez les sujets recevant du timolol 0,50 seul (réduction de 29, 28 et 30 %, respectivement) [16]. Aucun effet indésirable fréquent est rapporté et la densité cellulaire endothéliale est stable lors du suivi. Ce type d'implant pourrait être utilisé facilement lors d'une chirurgie de la cataracte chez un sujet glaucomateux.



Fig. 7 : Drain supra-choroïdien MINIject visible sous la forme d'une zone rectangulaire hyperréflexive angulaire, avec une zone hyporéflexive en arrière du drain correspondant à un passage d'humeur aqueuse vers l'espace supra-choroïdien (d'après [15]).



Fig. 8 : Implant iDose avec réservoir de travoprost implanté dans le trabéculum.

BIBLIOGRAPHIE

1. YANG Z, MANSOURI K, MOGHIMI S *et al.* Nocturnal variability of intraocular pressure monitored with contact lens sensor is associated with visual field loss in glaucoma. *J Glaucoma*, 2020 [Online ahead of print].
2. TOJO N, HAYASHI A, OTSUKA M. Correlation between 24-h continuous intraocular pressure measurement with a contact lens sensor and visual field progression. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2020;258:175-182.
3. KIM YW, KIM JS, LEE SY *et al.* Twenty-four-hour intraocular pressure-related patterns from contact lens sensors in normal-tension glaucoma and healthy eyes: The Exploring Nyctohemeral Intraocular pressure related pattern for Glaucoma Management (ENIGMA) Study. *Ophthalmology*, 2020;127:1487-1497.
4. CHORITZ L, MANSOURI K, VAN DEN BOSCH J *et al.*; ARGOS study group. Telemetric measurement of intraocular pressure via an implantable pressure sensor-12-month results from the ARGOS-02 trial. *Am J Ophthalmol*, 2020;209:187-196.
5. HIROOKA K, YAMAMOTO T, KIUCHI Y. Dysfunction of axonal transport in normal-tension glaucoma: a biomarker of disease progression and a potential therapeutic target. *Neural Regen Res*, 2021;16:506-507.
6. SHIN YJ, KIM E, HAN BK *et al.* Serum biomarkers for the diagnosis of glaucoma. *Diagnostics*, 2020;11:E20.
7. LI S, SHAO M, LI Y *et al.* Relationship between oxidative stress biomarkers and visual field progression in patients with primary angle closure glaucoma. *Oxid Med Cell Longev*, 2020;2020:2701539.
8. SUSANNA CN, DINIZ-FILHO A, DAGA FB *et al.* A prospective longitudinal study to investigate corneal hysteresis as a risk factor for predicting development of glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 2018;187:148-152.
9. LIU H, LI L, WORMSTONE I *et al.* Development and validation of a deep learning system to detect glaucomatous optic neuropathy using fundus photographs. *JAMA Ophthalmol*, 2019;137:1353-1360.
10. KAZEMIAN P, LAVIERI MS, VAN OYEN MP *et al.* Personalized prediction of glaucoma progression under different target intraocular pressure levels using filtered forecasting methods. *Ophthalmology*, 2018;125:569-577.
11. FU H, BASKARAN M, XU Y *et al.* A deep learning system for automated angle-closure detection in anterior segment optical coherence tomography images. *Am J Ophthalmol*, 2019; 203:37-45.
12. WEINREB RN, ONG T, SCASSELLATI SFORZOLINI B *et al.*; VOYAGER study group. A randomised, controlled comparison of latanoprostene bunod and latanoprost 0.005% in the treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: the VOYAGER study. *Br J Ophthalmol*, 2015;99:738-745.
13. 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.
14. CRAVEN ER, WALTERS T, CHRISTIE WC *et al.* 24-month phase I/II clinical trial of bimatoprost sustained-release implant (bimatoprost sr) in glaucoma patients. *Drugs*, 2020;80:167-179.
15. GARCÍA FEJJOÓ J, DENIS P, HIRNEISS C *et al.*; STAR-II Investigators. A european study of the performance and safety of MINject in patients with medically uncontrolled open-angle glaucoma (STAR-II). *J Glaucoma*, 2020;29:864-871.
16. investors.glaukos.com/investors/press-releases/press-release-details/2021/Glaukos-iDose-TR-Demonstrates-Sustained-IOP-Reduction-and-Favorable-Safety-Profile-Over-24-Months-in-Phase-2b-Study/default.aspx

L'auteur a déclaré être consultant pour les laboratoires Aerie, Allergan, EyeTechCare, Glaukos, Novartis, Santen et Théa.