Revues générales

Applications thérapeutiques des ultrasons en ophtalmologie : traitement du glaucome et délivrance thérapeutique

RÉSUMÉ : En raison d'effets secondaires relativement fréquents qui peuvent être sévères et d'une relation effet-dose parfois peu prévisible, les techniques anciennes de coagulation du corps ciliaire étaient jusqu'à peu essentiellement réservées au traitement des glaucomes réfractaires et évolués. Un dispositif utilisant des ultrasons focalisés de haute intensité délivrés par des transducteurs miniaturisés a été développé ces dernières années afin d'éviter les effets secondaires des méthodes précédentes. Plusieurs essais cliniques successifs ont été réalisés et permettent de mieux préciser la place de cette technologie dans l'arsenal disponible pour la prise en charge des glaucomes.
Une autre application des ultrasons est l'utilisation des propriétés potentielles de perméabilisation des tissus oculaires *in vivo* et sans altérations de la microstructure des tissus pour favoriser la pénétration de médicaments vers le segment antérieur ou postérieur. Si cette technologie est encore peu validée dans des études cliniques, le développement de nouvelles stratégies de traitement telles que la thérapie génique pourrait renforcer son intérêt et favoriser son développement futur, avec des applications en pratique courante.

F. APTEL
Centre Ophtalmologique Visis, PERPIGNAN.
Université Grenoble Alpes, GRENOBLE.

Traitement du glaucome par coagulation du corps ciliaire

1. Principes et mécanismes d'action

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, aboutissant généralement en une nécrose de coagulation des tissus au niveau du point focal. On parle d'ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) ou d'ultrasons thérapeutiques.

La destruction des tissus est immédiate, précise et rapide. La zone à traiter est complètement coagulée, alors que toutes les structures voisines restent intactes. Le faisceau d'ultrasons traverse les tissus sans les léser et, de ce fait, ce traitement peut être réalisé par voie externe, sans incision chirurgicale des tissus (traitement non invasif).

Un dispositif de coagulation du corps ciliaire utilisant des ultrasons focalisés de haute intensité délivrés par des transducteurs miniaturisés et travaillant à très haute fréquence a été développé ces dernières années afin d'éviter les effets secondaires de toutes les méthodes de cyclodestruction plus anciennes [1-8] (***fig. 1***). Les travaux

Revues générales

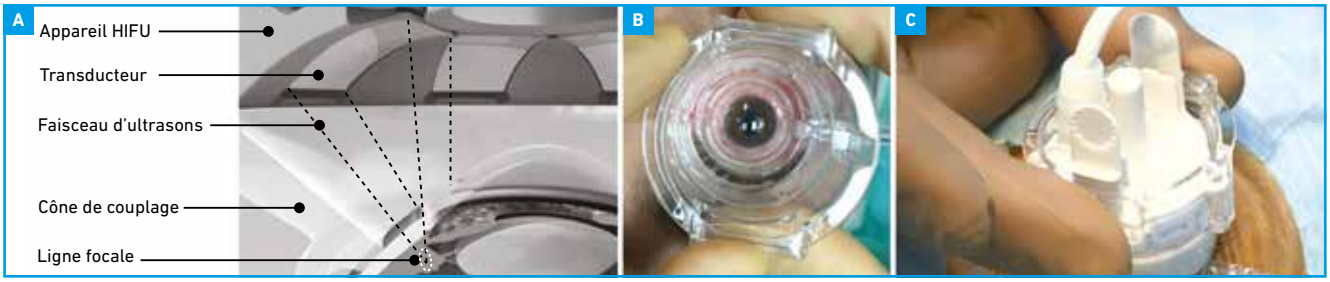

Fig. 1 : Vue en coupe montrant la focalisation d'un faisceau d'ultrasons au travers de la paroi sclérale dans le corps ciliaire sous-jacent (**A**). Positionnement et centrage sur un œil (**B et C**).

histologiques montrent une nécrose de coagulation des parties intermédiaires et distales des procès ciliaires, avec perte de l'épithélium bi-stratifié, et présence d'un œdème et d'une congestion vasculaire du stroma ciliaire [2, 3, 5]. Ces lésions de nécrose de coagulation des procès ciliaires étaient réparties de façon circonférentielle lorsque tous les 6 secteurs ont été activés et de façon segmentaire lorsque tous les secteurs n'ont pas été activés.

La démarcation entre les zones traitées et non traitées est nette, avec une distance inférieure à 0,1 mm (***fig. 2***). De même, la localisation des lésions est relativement constante et 75 à 90 % de la longueur des procès ciliaires est coagulée. Ce caractère très localisé des lésions ainsi que la reproductibilité de leur positionnement expliquent probablement l'absence de lésion des tissus oculaires adjacents observée en histologie.

Fig. 2 : Microscopie électronique à balayage montrant un procès ciliaire traité (**en haut à gauche**) et non traité (**en haut à droite**), avec une vue à fort grossissement en-dessous. Noter la disparition des cellules épithéliales des zones traitées.

2. Réalisation

Un cône de couplage, en forme de cône tronqué et fait de polymère, est placé directement au contact du globe oculaire, favorisant un positionnement adéquat et constant des transducteurs, aussi bien pour le centrage que pour la distance

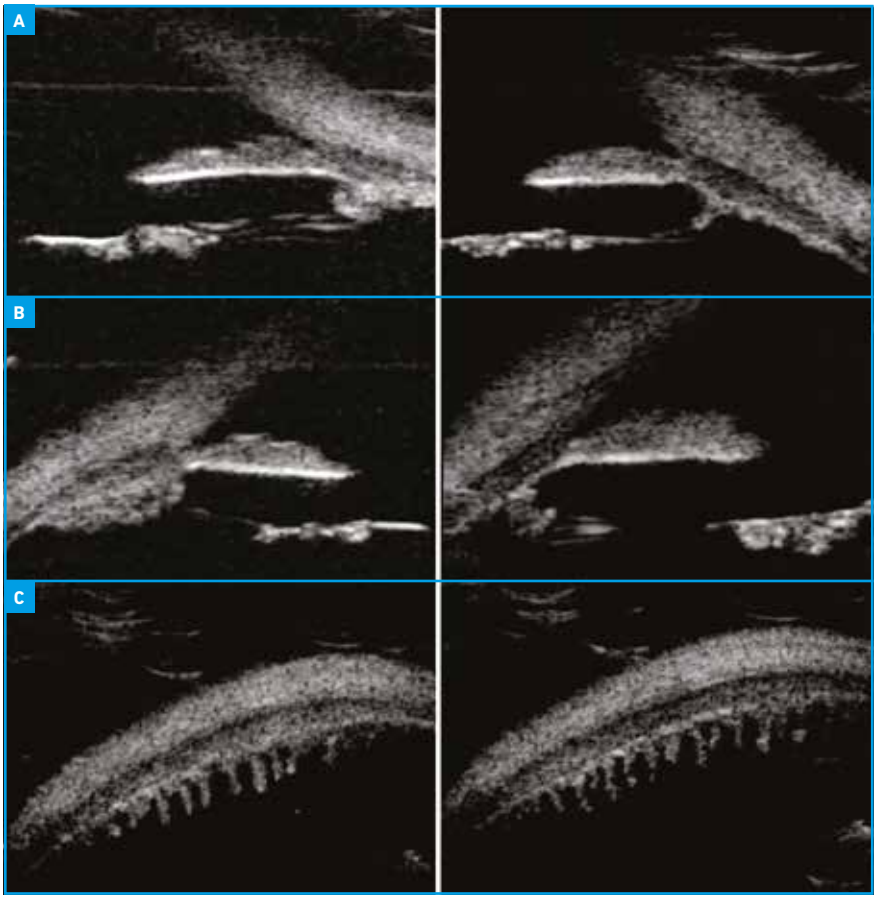

Fig. 3 : UBM 50 MHz avant (**gauche**) et après (**droite**) un traitement par ultrasons chez un patient pseudophaque. Noter l'involution du corps ciliaire traité et l'ouverture de la voie uvéosclérale (lame hyporéflective suprachoroïdienne).

Revues générales

par rapport à la sclère. À la base du cône, une fine gouttière est connectée à un système d'aspiration. L'application d'une dépression légère (environ 70 mmHg) permet d'obtenir une aspiration douce de la conjonctive bulbaire, solidarisant ainsi le cône de couplage et l'œil à traiter.

Après obtention du ventousage, l'anneau – composé d'un berceau de support sur lequel sont insérés les 6 transducteurs – est positionné dans le cône de couplage. 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.

Un examen ultrabiomicroscopique ou une mesure biométrique de l'œil (longueur axiale et diamètre cornéen) est réalisé avant le traitement afin de déterminer le modèle d'anneau permettant de cibler de façon optimale le corps ciliaire (***fig. 3***). L'anneau est connecté à un module de contrôle, avec une interface permettant à l'opérateur de programmer avant la procédure les différents paramètres d'exposition (nombre de secteurs notamment).

Il est possible de réaliser une rotation de la sonde après traitement des 6 premiers secteurs, de façon à traiter 2 secteurs supplémentaires en cas de pression élevée avant traitement (plus de 30 mmHg ; ***fig. 1***).

3. Résultats cliniques

De nombreuses études cliniques ont été réalisées en Europe, au Moyen-Orient et en Asie, sur des populations et des types de glaucomes variés (glaucomes réfractaires ou non, primitifs ou secondaires, à angle ouvert ou par fermeture de l'angle), avec une durée de suivi allant jusqu'à 3 ans [2-8]. L'effet de retraitements multiples a également été évalué dans plusieurs études. Un résumé de ces études est présenté dans le ***tableau I***.

Globalement, ces travaux montrent une réduction de 30 à 40 % de la pression intraoculaire (PIO) 1 à 3 ans après traitement, un taux de succès (baisse de plus de 20 % de la PIO sans augmentation du nombre de collyres antiglaucomateux) de 65 à 85 % à 1-2 ans et une réduction du nombre de collyres antiglaucomateux nécessaire de 1 en moyenne.

Référence	N	Type de glaucome	Suivi (mois)	PIO préopératoire (mmHg)	Résultats d'efficacité	Taux de succès	Baisse de la PIO
De Gregorio, *Graefe*, 2017	40	Réfractaire	12	32,5 ± 9,9	Réduction de la PIO à M12 de 34-45 % Diminution de 1,2 collyre	85 %	35 %
Deb, *IJO*, 2018	73	Naïf de chirurgie	12	23,5 ± 3,0	PIO M12 = 15,7 ± 5,4 mmHg	78 %	30 %
Giannaccare, Traverso, *ORJ*, 2018	49	Réfractaire	12	27,7 ± 9,2	PIO M12 = 19,8 ± 6,9 mmHg Diminution de 0,9 collyre + comprimé	75 %	30 %
Torky, *IJO*, 2019	62	Naïf de chirurgie	12	35,2 ± 8,3	PIO M12 = 20,6 ± 8,7 mmHg Diminution de 1,3 collyre	77 %	42 %
Marques, Pinto, *Eye*, 2020	49	Naïf de chirurgie (90 %)	12	26,9 ± 7,4	PIO M12 = 17,8 ± 6,4 mmHg	71 %	34 %
Morais-Sarmento, *Int O*, 2021	14	Réfractaire et naïf de chirurgie	12	28,5 ± 7,6	PIO M12 = 15,2 ± 5,1 mmHg Diminution de 0,8 collyre	92 %	46 %
Figus, Stalmans, Pinto, Melamed, *JCM*, 2021	66	Naïf de chirurgie	24	24,3 ± 2,9	PIO M24 = 15,9 ± 3,6 mmHg	77 %	33 %
Leshno, *JOG*, 2020	15	Naïf de chirurgie (86 %)	24	26,8 ± 5	PIO M24 = 17,6 ± 4,4 mmHg	87 %	31 %
Bolek, *JOG*, 2020	39	Naïf de chirurgie (89 %)	24	22,7 ± 5,1	PIO M24 = 16,2 ± 29 mmHg Diminution de 1,2 collyre	69 %	29 %
Giannaccare, *Sci Res*, 2021	66	Réfractaire et naïf de chirurgie	24	28,5 ± 9,6	PIO M24 = 17,0 ± 5,4 mmHg Diminution de 0,9 collyre + comprimé	68 %	40 %
Rouland, Aptel, *JOG*, 2021	104	Réfractaire et naïf de chirurgie	36	27,6 ± 8,9	PIO M36 = 17,0 ± 6,8 mmHg Diminution de 0,9 collyre	55 %	33 %

Tableau I : Efficacité des ultrasons thérapeutiques dans le domaine du glaucome, revue de la littérature.

POINTS **FORTS**

- Les procédures de cyclodestruction réduisent la pression intraoculaire par plusieurs mécanismes, la réduction de la production d'humeur aqueuse due à la coagulation de l'épithélium ciliaire est probablement le mécanisme prédominant.
- Les procédures de cyclophotocoagulation anciennes (laser diode en mode continu), souvent efficaces pour réduire la PIO, présentent encore des effets secondaires potentiels sévères qui les réservent au traitement des glaucomes réfractaires aux méthodes chirurgicales conventionnelles, ne représentant pas une alternative pouvant être proposée en 2e intention en cas d'insuffisance du traitement médical.
- Le principal risque à court terme des méthodes actuelles de cyclodestruction est la survenue de pics d'hypertonie nécessitant un traitement anti-inflammatoire conséquent et prolongé, un maintien voire un renforcement transitoire du traitement hypotonisant préalable et, à long terme, une hypotonie pouvant aboutir à la perte fonctionnelle du globe oculaire.
- Les HIFU peuvent être utilisés pour réduire la PIO avec un moindre risque de complications et donc être proposés plus tôt dans la prise en charge des glaucomes.

Ultrasons pour la délivrance de médicaments dans l'œil

De nombreuses méthodes physiques ou chimiques ont été proposées pour favoriser la pénétration cornéenne ou transsclérale de médicaments, de protéines ou de gènes à l'intérieur de l'œil (ionophorèse, laser, agents chimiques et microaiguilles ; ***fig. 4***). Plusieurs études précliniques ont ainsi démontré l'applicabilité de l'ionophorèse pour l'administration d'antibiotiques, d'antifongiques, de stéroïdes et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens aux segments antérieur et postérieur, en utilisant respectivement l'ionophorèse transcornéenne et transsclérale.

Des travaux expérimentaux et précliniques récents montrent le potentiel des ultrasons pour favoriser l'administration oculaire de médicaments ou d'agents thérapeutiques [9-13]. Les expériences *in vitro* et *in vivo* rapportent une augmentation de l'administration transsclérale et transcornéenne de médicaments par l'application d'ultrasons thérapeutiques à une énergie assez faible sur les différentes structures constitutives des parois oculaires, notamment la cornée et la sclère. Le mécanisme d'amélioration de l'administration du médicament est attribuable à la cavitation (formation de microbulles de gaz dans les tissus du fait des alternances de dépression et de surpression), produisant de légers changements réversibles dans les tissus.

Des expériences *in vitro* et *in vivo* ont été réalisées avec succès pour divers médicaments ou produits et laissent augurer des applications cliniques nombreuses (glaucome, dégénérescence maculaire liée à l'âge, rétinopathie diabétique, etc.) [9-13]. Des revues synthétisent de façon exhaustive l'ensemble des travaux réalisés à ce jour [14].

Une limitation des dispositifs d'administration de médicaments utilisant des ultrasons pour augmenter la perméabilité des parois oculaires pourrait être qu'ils ne permettent qu'un passage transitoire. L'utilisation clinique chez les patients atteints de maladies chroniques nécessiterait une utilisation répétée, avec de nombreux inconvénients associés (moins pratique pour les patients, risque plus élevé d'effets secondaires du traitement par ultrasons, utilisation des ressources cliniques, coût).

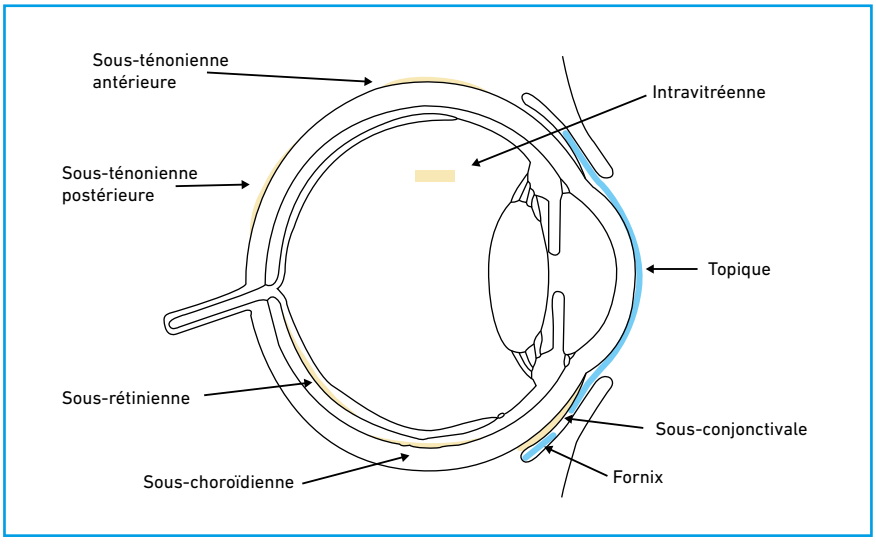

Fig. 4 : Principales voies de délivrance de médicaments à l'œil.

Revues générales

BIBLIOGRAPHIE

1. Terminology and Guidelines for Glaucoma (European Guidelines), 4th edn. Savona: DOGMA, 2014. www.eugs.org/eng/EGS_guidelines.asp
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Aptel F, Lafon C. Therapeutic applications of ultrasound in ophthalmology. *Int J Hyperthermia*, 2012;28:405-418.
6. Denis P, Aptel F, Rouland JF *et al.* Cyclocoagulation of the ciliary bodies by High Intensity Focused Ultrasound (HIFU): a 12-month multicenter study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015;56:1089-1096.
7. 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 Ophthalmologica*, 2016;94:e268-e277.
8. Aptel F, Denis P, Rouland J-F *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. Gaudana R, Ananthula HK, Parenky A *et al.* Ocular drug delivery. *AAPS J*, 2010;12:348-360.
10. Kompella UB, Kadam RS, Lee VH. Recent advances in ophthalmic drug delivery. *Ther Deliv*, 2010;1:435-456.
11. Zderic V, Vaezy S, Martin RW *et al.* Ocular drug delivery using 20-kHz ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 2002;28:823-829.
12. Zderic V, Clark JI, Martin RW *et al.* Ultrasound-enhanced transcorneal drug delivery. *Cornea*, 2004;23:804-811.
13. Zderic V, Clark JI, Vaezy S. Drug delivery into the eye with the use of ultrasound. *J Ultrasound Med*, 2004;23:1349-1359.
14. Lafond M, Aptel F, Mestas JL *et al.* Ultrasound-mediated ocular delivery of therapeutic agents: a review. *Expert Opin Drug Deliv*, 2017;14:539-550.

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