L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf dans le glaucome ?

F. APTEL
Centre Ophtalmologique Visis, PERPIGNAN.

La place de l'intelligence artificielle dans le domaine du glaucome

Le dépistage, le diagnostic et le suivi d'un glaucome génèrent beaucoup de données qui peuvent être interprétées par des algorithmes d'intelligence artificielle [1]. Des articles récents ont montré une performance élevée des algorithmes d'intelligence artificielle pour détecter et reconnaître ou classifier des anomalies du champ visuel, de la papille optique, et des analyses OCT de la tête du nerf optique et de la région maculaire. Ces algorithmes permettent à la fois de dépister, diagnostiquer et déterminer le stade d'un glaucome.

>>> Une équipe coréenne a ainsi évalué la performance d'un algorithme d'apprentissage profond pour l'analyse globale d'images issues de rétinographies non mydriatiques [2]. L'algorithme a été développé de façon à rechercher des signes de rétinopathie diabétique, de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) (drusen et hémorragies maculaires), de membranes et trous maculaires, d'atrophie choriorétinienne myopique, de modifications de la papille évocatrices de glaucome et de déficits de la couche des fibres optiques (***fig. 1***).

Quatre bases de données comprenant 96 500 images de fond d'œil ont été utilisées pour alimenter l'algorithme. Une équipe de 57 ophtalmologistes spécialisés dans différents domaines (spécialistes du glaucome et de rétine médicale notamment) a réalisé une lecture d'une partie des images de façon à pouvoir concevoir puis améliorer l'algorithme. Une autre partie des images a été également lue par des ophtalmologistes et ensuite utilisée pour tester les performances de l'algorithme. L'aire sous la courbe ROC (qui traduit l'aptitude de l'algorithme à mettre en évidence les anomalies) était excellente pour l'ensemble des paramètres détectés, variant de 0,95 à 0,99 (un chiffre de 1 correspond à une aptitude diagnostique parfaite, sans erreur).

Globalement, cette étude montre qu'un algorithme d'apprentissage profond possède une aptitude au moins égale à celle d'un œil humain expert pour l'analyse complète de toutes les anomalies pouvant être rencontrées lors de l'analyse d'un cliché du fond d'œil.

>>> 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 le risque d'évolution en

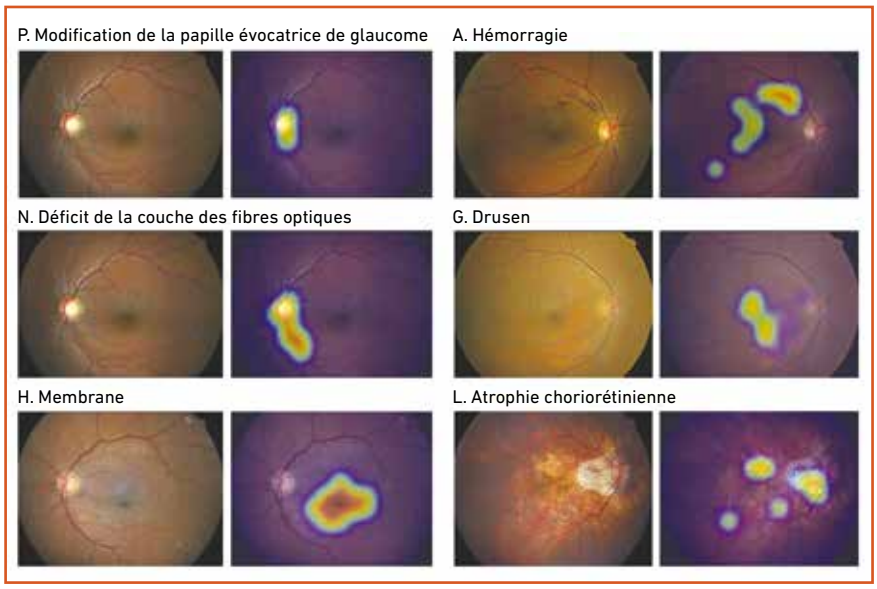

Fig. 1 : Exemples d'anomalies du fond d'œil détectées par un algorithme d'intelligence artificielle [2].

L'Année ophtalmologique

fonction des valeurs futures de la pression intraoculaire (PIO) [3]. 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. 2***).

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.

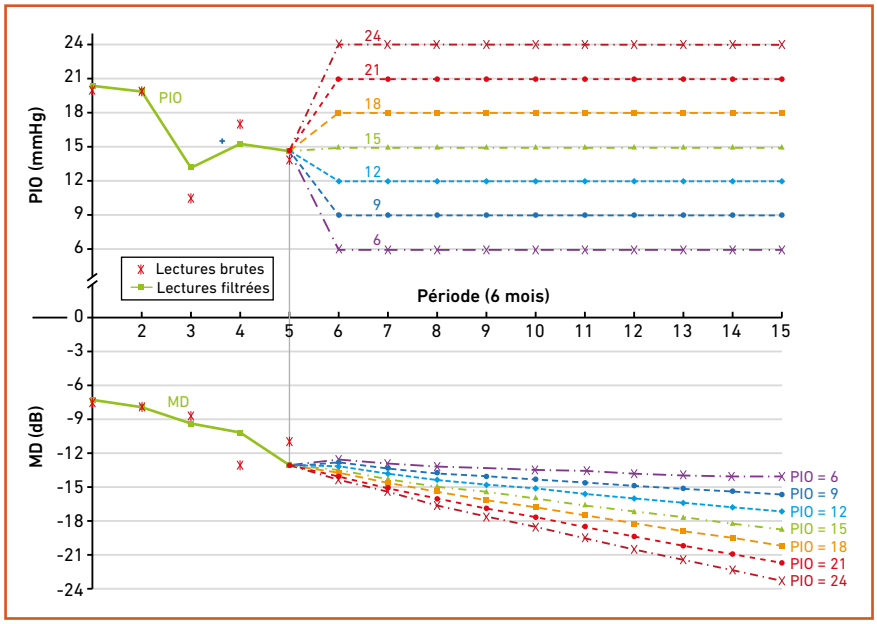

Fig. 2 : Exemples de prévisions de la vitesse de progression d'un glaucome en fonction des valeurs futures de la PIO [3]. PIO : Pression intraoculaire ; MD : déviation moyenne.

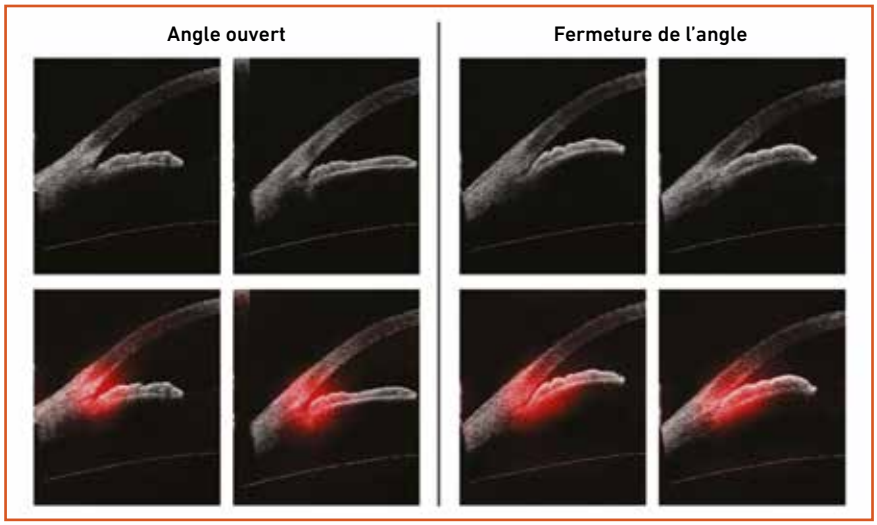

Fig. 3 : Comparaison d'images de sujets présentant un angle ouvert et une fermeture de l'angle : l'intelligence artificielle identifie d'elle-même des aspects discriminants (zones de l'image colorées en rouge) [4].

>>> 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 images de sujets présentant un angle irido-cornéen ouvert et 895 sujets présentant une fermeture de l'angle, classés après un examen gonioscopique) (***fig. 3***) [4].

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 avec 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 évaluant les performances diagnostiques de ces paramètres.

Les performances diagnostiques des deux techniques d'analyse (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). 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 le fait que l'apprentissage pro-

fond permet de reconnaître 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.

>>> En pratique courante, quelle pourra être la place de l'intelligence artificielle dans le domaine du glaucome dans un futur proche ? Pour le dépistage de masse du glaucome, on peut imaginer une lecture automatisée des clichés de rétinophotographie, examen non invasif et facilement réalisable de façon systématique pour tout sujet examiné pour un contrôle visuel ou la prescription d'une correction optique. Pour le diagnostic et le suivi du glaucome, on peut imaginer une analyse conjointe des données de la structure (OCT, éventuellement clichés du fond d'œil) et de la fonction (champ visuel) pour mieux préciser le stade du glaucome et surtout pour juger de son caractère évolutif et ainsi, si besoin, pour indiquer une majoration thérapeutique.

Les objets connectés pour favoriser l'observance et le suivi des patients

Le déploiement des réseaux sans fil de 5^{e} génération permettra le développement des objets connectés en temps réel à internet (*internet of things*, IoT), qui trouveront notamment de nombreuses applications dans le domaine de la santé. Les caractéristiques des réseaux de 5^{e} génération (temps de latence court, environ 1 msec *versus* 70 msec pour les réseaux 4G, et augmentation du débit de données transférées d'un facteur 20 environ par rapport aux réseaux 4G) permettront à ces objets miniaturisés de fournir en temps réel une grande quantité de données, de traiter ces données et si besoin de réagir en conséquence. On estime qu'en 2030 le nombre d'objets connectés à internet sera de plus de 500 milliards (Samsung, 2020. 6G *the next hyper-connected experience for all*. In : Samsung Research).

Dans le domaine du glaucome, le développement d'objets numériques miniaturisés et connectés devrait favoriser le suivi à domicile et en continu (*home monitoring*) ainsi que l'évaluation et l'optimisation de l'observance thérapeutique :

>>> Home monitoring, sous la forme d'instruments dédiés à la mesure de paramètres oculaires à domicile (tonomètre à rebond, tel que le tonomètre iCare HOME, ou capteurs intégrés dans des dispositifs extra-oculaires [lentilles] ou intraoculaires [dans un implant mis en place lors d'une chirurgie de la cataracte, dans le sulcus ciliaire, dans l'espace supra-choroïdien]), ou sous la forme d'applications disponibles sur smartphone ou sur des tablettes et permettant l'évaluation de la fonction visuelle (tests du champ visuel sur écran d'ordinateur, tests d'acuité visuelle, de vision des couleurs, de la vision centrale ou de recherche de métamorphopsies, etc.).

>>> Évaluation et optimisation de l'observance thérapeutique sous la forme de capteurs intégrés aux contenants utilisés pour conditionner les collyres anti-glaucomateux ou dans un dispositif destiné à être ajouté aux contenants déjà existants (*add-on*) (***fig. 4***) [5].

En particulier, un dispositif destiné à être ajouté sur différents contenants de collyres anti-glaucomateux et comprenant deux capteurs est en cours de développement et a été évalué dans un premier essai clinique (Connect Drop, laboratoires Théa). Le dispositif réalise une mesure du nombre de gouttes délivrées et évalue la position du flacon lors de la délivrance de façon à apprécier la qualité de l'instillation des collyres. Un rapport d'observance et de qualité d'installation des collyres est envoyé au patient et peut être partagé avec le médecin (***fig. 5***).

Une étude préliminaire a été présentée, avec une utilisation d'une durée de 2 mois chez 30 patients glaucomateux

Fig. 4 : Exemples de dispositifs connectés permettant un suivi de l'observance thérapeutique. **A :** Travatan Dosing Aid ; **B :** e-Novelia Smart add-on, destiné à être ajouté sur un flacon ; **C :** prototype de flacon avec des capteurs de pression et de volume contenu dans le flacon ; **D :** flacon avec capteur de pression et émetteur destiné à transmettre les données enregistrées (à un smartphone par exemple). D'après [5].

L'Année ophtalmologique

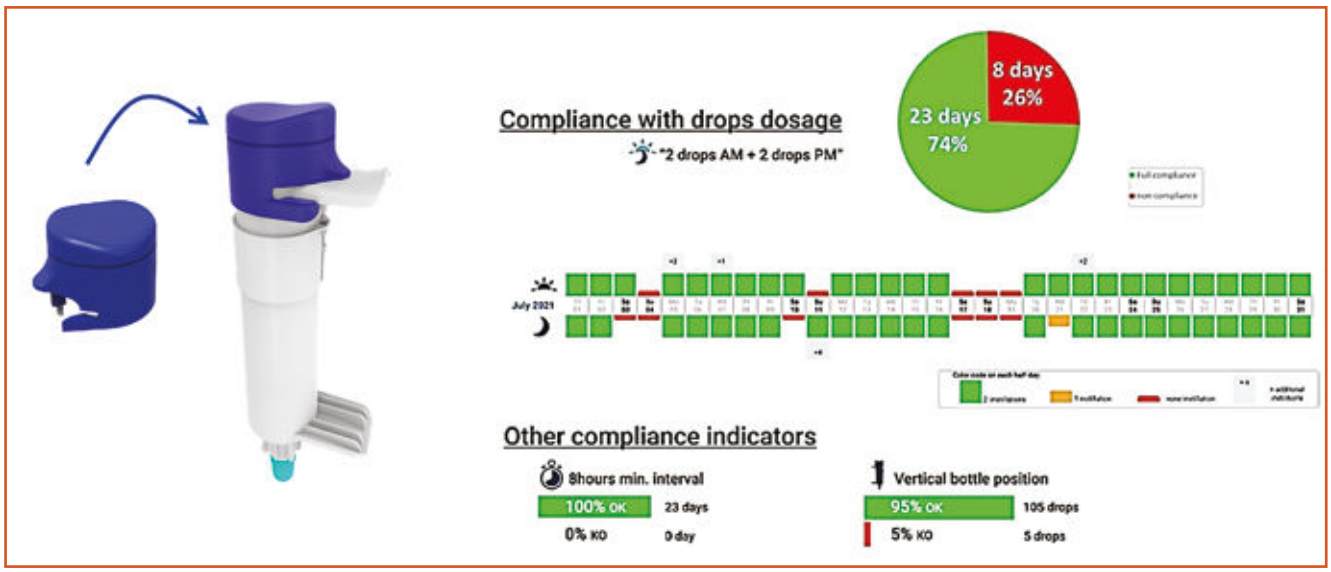

Fig. 5 : Exemple du dispositif Connect Drop (laboratoires Théa) et rapport d'observance et de qualité d'instillation fourni par le dispositif.

traités par une bithérapie bêtabloquants + inhibiteurs de l'anhydrase carbonique traités 2 fois par jour. Le taux de satisfaction des patients était élevé, l'usage était jugé facile et le score d'observance était supérieur ou égal à 8/10 pour tous les patients traités.

Deux publications majeures dans le domaine du glaucome en 2022

Il était anciennement estimé que tout sujet dont l'angle était étroit pouvait bénéficier d'une iridotomie laser. Deux études récentes ont fait évoluer les indications de l'iridotomie dans la prise en charge des patients ayant un angle étroit. Ces deux études sont l'étude "*Zhongshan Angle Closure Prevention*" (ZAP) et la "*Singapore Asymptomatic Narrow Angles Laser Iridotomy Study*".

1. Zhongshan Angle Closure Prevention (ZAP) trial

L'étude ZAP, étude monocentrique réalisée en Chine sur 889 sujets suivis pendant 72 mois, a étudié la place de l'iridotomie laser dans la prévention des fermetures de l'angle (FA) [6]. Les critères d'inclusion étaient des sujets suspects de FA, avec en gonioscopie un contact irido-trabéculaire sur au moins 180°, en l'absence de synéchies angulaires, d'hypertonie ou de glaucome. Chaque patient a été randomisé, avec un œil traité par iridotomie laser, l'autre œil bénéficiant d'un suivi. Le critère de jugement était l'incidence des fermetures primitives de l'angle à 72 mois, définies par la présence des critères suivants : tension oculaire supérieure à 24 mmHg à deux reprises, développement de synéchies angulaires sur au moins 1 heure ou survenue d'un épisode de fermeture de l'angle, survenue d'un glaucome.

L'étude a conclu à la faible incidence globale des FA, même dans le groupe contrôle (4,19/1 000 yeux/an dans le groupe iridotomie *versus* 7,97/1 000 yeux/an dans le groupe contrôle), et à la faible incidence de survenue de crise de fermeture de l'angle (1 sujet dans le groupe iridotomie *versus* 5 sujets dans le groupe contrôle). Les auteurs recommandaient l'absence de réalisation d'iridotomie systématique chez les patients suspects de FA, mais également de réaliser une iridotomie laser uniquement sur des yeux à risque. Il est à noter que les yeux présentant un test de dilatation positif (élévation de la PIO) avaient été exclus de l'étude, ce qui a pu réduire l'écart d'incidence de fermeture de l'angle entre les deux groupes.

2. Singapore Asymptomatic Narrow Angles Laser Iridotomy Study

L'étude "*Singapore Asymptomatic Narrow Angles Laser Iridotomy Study*" avait une méthodologie très comparable [7]. Réalisée sur 480 patients (92 % de patients d'origine chinoise) suivis sur 5 ans, elle avait des critères d'inclusion comparables : sujets de plus de 50 ans avec une apposition de l'iris contre le trabéculum sur plus de la moitié de la circonférence angulaire, sans synéchies antérieures périphériques et sans hypertonie ou neuropathie glaucomateuse. Cette configuration devait être bilatérale : un œil bénéficiait d'une iridotomie et l'autre œil était suivi et constituait ainsi l'œil contrôle. Le critère de jugement était l'incidence des fermetures primitives de l'angle, définies par la présence des critères suivants : tension oculaire supérieure à 21 mmHg à deux reprises, développement de synéchies angulaires sur au moins 1/2 heure ou survenue d'un épisode de fermeture de l'angle, ou survenue d'un glaucome.

L'Année ophtalmologique

L'étude a retrouvé des résultats similaires à l'étude ZAP (***fig. 6***), avec un risque d'évolution de 5 % à 5 ans dans le groupe iridotomie et un risque de 9,4 % à 5 ans dans le groupe contrôle. Elle a conclu qu'il fallait traiter environ 22 patients asymptomatiques ayant un angle étroit par iridotomie laser pour prévenir une fermeture de l'angle ou le développement d'un glaucome par fermeture de l'angle.

L'iridotomie laser peut donc ne pas être proposée systématiquement à tous les sujets présentant un angle iridocornéen étroit. La situation clinique et la présence de facteurs de risque associés doivent être évalués au cas par cas pour décider d'un simple suivi ou de la réalisation d'une iridotomie laser.

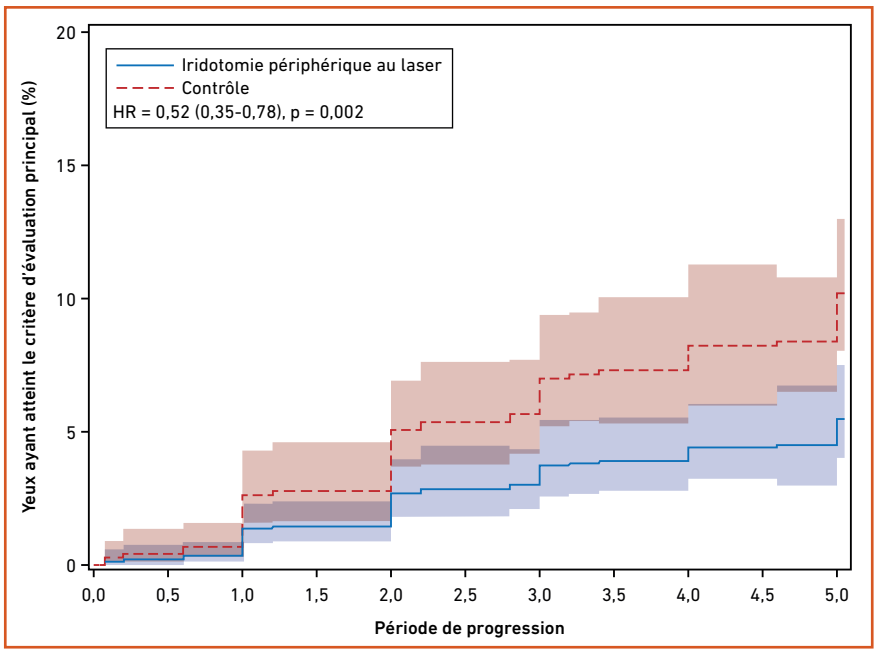

Fig. 6 : Risque de fermeture de l'angle et/ou hypertonie compliquant une fermeture de l'angle et/ou glaucome par fermeture de l'angle et/ou crise aiguë par fermeture de l'angle dans le groupe iridotomie (**bleu**) et pour les yeux adelphes contrôles (**rouge**), sur une période de 5 ans [7].

Résultats à 6 ans de l'étude LiGHT

La trabéculoplastie laser est une alternative au traitement médical de première intention du glaucome. L'étude LiGHT ("*Laser in Glaucoma and Ocular Hypertension Trial*") est la première étude contrôlée randomisée comparant l'efficacité de la trabéculoplastie sélective et du traitement médical en traitement de première intention avec à la fois une évaluation de la baisse pressionnelle, de la qualité de vie et du ratio coût/efficacité [8, 9].

718 sujets présentant un glaucome à angle ouvert (débutant ou modéré) ou une hypertonie oculaire nouvellement diagnostiqués ont été enrôlés et randomisés en deux groupes :

– l'un bénéficiant d'une trabéculoplastie laser (SLT, 100 spots sur 360° avec une énergie de 0,3 à 1,4 mJ par spot en fonction de la pigmentation trabéculaire) ;
– l'autre bénéficiant d'un traitement médical (1re ligne analogues de prostaglandines, 2e ligne ajout d'un bêtabloquant, 3e ligne ajout d'un inhibiteur de l'anhydrase carbonique ou d'un alpha-agoniste).

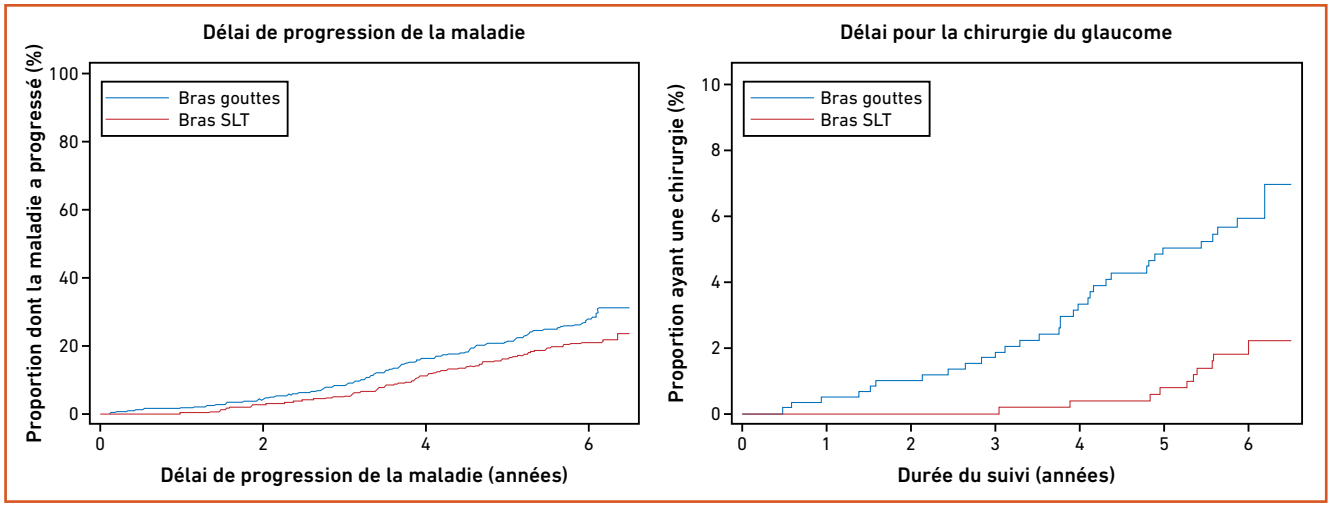

Fig. 7 : Courbes montrant le délai moyen avant progression de la neuropathie glaucomateuse et le délai moyen avant un éventuel recours à une chirurgie filtrante [10].

Le suivi était de 3 ans, avec une évaluation de la PIO, du champ visuel, de la qualité de vie et des coûts de la prise en charge.

La majorité des scores de qualité de vie étaient comparables dans les deux groupes lors du suivi. À 3 ans, 74,2 % des sujets du groupe SLT n'avaient pas besoin de traitement médical pour atteindre une PIO cible définie par une baisse initiale de 20 ou 30 % en fonction de la sévérité, et ajustée en fonction d'une éventuelle progression lors du suivi. Lors des visites de suivi, les sujets du groupe SLT avaient une PIO inférieure ou égale à la PIO cible à 93,0 % des visites *versus* 91,3 % pour les sujets du groupe traitement médical. 11 sujets ont nécessité la réalisation d'une chirurgie filtrante dans le groupe traitement médical, contre aucun sujet dans le groupe SLT. L'analyse du ratio coût/efficacité était également en faveur de la trabéculoplastie initiale.

Les résultats après 6 ans de suivi ont été très récemment publiés [10]. 524 sujets ont été suivis pendant une période d'au moins 6 ans (82,8 % des sujets inclus). 94,2 % des sujets traités par SLT avaient une PIO inférieure à la PIO cible à 6 ans *versus* 94,7 % des sujets du groupe traitement médical. La proportion de sujets hypertones développant un glaucome pendant la période de suivi de 6 ans était significativement plus faible dans le groupe SLT que dans le groupe traitement médical (19,6 % *versus* 26,8 %). 69,8 % des sujets du groupe SLT n'avaient pas besoin de traitement médical pour atteindre la PIO cible à 6 ans. Une trabéculectomie a été réalisée pour 32 yeux du groupe traitement médical *versus* 13 yeux du groupe SLT (***fig. 7***).

Cette étude montre donc que la trabéculoplastie sélective peut être systématiquement proposée lors de la prise en charge initiale d'une hypertonie ou d'un glaucome à angle ouvert jamais traité par des collyres. Elle peut être répétée lorsque la baisse pressionnelle n'est pas suffisante. L'effet est durable et comparable, voire pour certains critères d'efficacité supérieur à celui d'un traitement médical initial.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ting DSW, Pasquale LR, Peng L *et al.* Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology. *Br J Ophthalmol*, 2019;103:167-175.
2. Son J, Shin JY, Kim HD *et al.* Development and Validation of Deep Learning Models for Screening Multiple Abnormal Findings in Retinal Fundus Images. *Ophthalmology*, 2020;127:85-94.

L'Année ophtalmologique

3. 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.
4. 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.
5. Erras A, Shahrvini B, Weinreb RN *et al.* Review of glaucoma medication adherence monitoring in the digital health era. *Br J Ophthalmol*, 2023;107:153-159.
6. He M, Jiang Y, Huang S *et al.* Laser peripheral iridotomy for the prevention of angle closure: a single-centre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2019;393:1609-1618.
7. Baskaran M, Kumar RS, Friedman DS *et al.* The Singapore Asymptomatic Narrow Angles Laser Iridotomy Study: Five-Year Results of a Randomized Controlled Trial. *Ophthalmology*, 2022;129:147-158.
8. Gazzard G, Konstantakopoulou E, Garway-Heath D *et al.*; LiGHT Trial Study Group. Laser in Glaucoma and Ocular Hypertension (LiGHT) trial. A multicentre, randomised controlled trial: design and methodology. *Br J Ophthalmol*, 2018;102:593-598.
9. Garg A, Vickerstaff V, Nathwani N *et al.*; Laser in Glaucoma and Ocular Hypertension Trial Study Group. Primary Selective Laser Trabeculoplasty for Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension: Clinical Outcomes, Predictors of Success, and Safety from the Laser in Glaucoma and Ocular Hypertension Trial. *Ophthalmology*, 2019;126:1238-1248.
10. Gazzard G, Konstantakopoulou E, Garway-Heath D et al.; LiGHT Trial Study Group. Laser in Glaucoma and Ocular Hypertension (LiGHT) Trial: Six-Year Results of Primary Selective Laser Trabeculoplasty *versus* Eye Drops for the Treatment of Glaucoma and Ocular Hypertension. *Ophthalmology*, 2023;130:139-151.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : consultant des laboratoires Allergan-AbbVie, Eye Tech Care, Glaukos, Horus, Santen et Théa.