

I Revues générales

Glaucome : actualités cliniques

RÉSUMÉ : La physiopathologie complexe et multifactorielle de la neuropathie optique glaucomateuse, première cause de cécité totale, bien qu'encore non totalement élucidée, bénéficie d'une meilleure compréhension des différents mécanismes impliqués dans celle-ci. L'élévation de la pression intra-oculaire, premier facteur de risque, avec un impact tissulaire au niveau du trabéculum, de la tête du nerf optique et de la lame criblée, représente la cible du traitement de première intention.

Cependant, à cette hypertonie oculaire s'ajoute l'implication d'autres facteurs de risque, vasculaires notamment, ainsi que différents mécanismes à l'origine de l'apoptose des cellules ganglionnaires rétinienne. Parmi ceux-ci, une dysfonction mitochondriale, l'altération du transport axoplasmique, le stress oxydatif, l'excitotoxicité du glutamate et l'hyperactivation gliale ont été identifiés.

Une meilleure connaissance de ces divers mécanismes, source de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles, apporte le développement de nouvelles approches thérapeutiques innovantes, complémentaires à la stratégie hypotonisante oculaire, dans le domaine de la neuroprotection, avec des molécules innovantes, dans ceux de la thérapie génique et de la thérapie cellulaire.

Les algorithmes pratiques de prise en charge et de suivi du glaucome, avec le développement d'applications numériques pour l'accompagnement des patients, vont sans nul doute également bénéficier des progrès de l'intelligence artificielle pour optimiser une prise en charge adaptée avec le maintien de la meilleure qualité de vie possible aux patients.



J.-P. RENARD

Centre Ophtalmologique Breteuil, PARIS.

De nos jours, 95 millions de personnes environ, dans le monde, sont atteintes de glaucome et la dernière méta-analyse des études épidémiologiques estime à 112 millions le nombre de sujets atteints d'ici à 2040 [1]. Affection complexe et multifactorielle, première cause de cécité totale, la neuropathie optique glaucomateuse est une neuropathie optique dégénérative, progressive, caractérisée par une disparition insidieuse des cellules ganglionnaires rétiniennes (CGRs) et de leurs axones qui constituent le nerf optique. Si sa physiopathologie reste incomplètement comprise, ces dernières années, les résultats de nombreuses études cliniques randomisées, ainsi que le développement de multiples innovations ont permis d'affiner sa prise en charge clinique et les approches thérapeutiques en constante évolution.

Un dépistage précoce essentiel

Avec une progression le plus souvent lente et totalement asymptomatique, le glaucome est fréquemment sous-diagnostiqué, avec une estimation d'environ 50 % de cas non diagnostiqués dans les pays développés [2]. La diversité des formes cliniques, aux potentiels évolutifs variables, souligne toute l'importance de l'identification des populations à risque, pour une prise en charge précoce et adaptée avant l'apparition des premiers signes d'atteinte fonctionnelle visuelle. Si les processus pathologiques sous-jacents restent partiellement élucidés, un certain nombre de facteurs de risque, en dehors de l'élévation de la pression intraoculaire, comme l'âge, l'origine ethnique, les antécédents familiaux, la myopie forte, ainsi que de plus

récents facteurs de risque liés au mode de vie et à l'environnement sont maintenant bien connus. Certaines études rapportent également le rôle important des facteurs vasculaires (hypertension artérielle mal équilibrée, hypotension artérielle...) sources de troubles de la pression de perfusion vasculaire de la tête du nerf optique [3 à 6].

Une physiopathologie complexe

1. La pression intraoculaire au cœur de la physiopathologie

Du glaucome primitif à angle ouvert, aux glaucomes secondaires ainsi que dans les formes cliniques moins fréquentes (glaucome par fermeture de l'angle ou congénital), l'augmentation de la pression intraoculaire (PIO) joue un rôle fondamental. La perturbation de l'équilibre entre la production et l'évacuation de l'humeur aqueuse au niveau du réseau trabéculaire et de la matrice extracellulaire au mur interne du canal de Schlemm, conduit à une élévation de la PIO.

Aux théories physiopathogéniques, mécaniques et vasculaires, mettant en avant l'effet compressif de la PIO sur la tête du nerf optique (TNO) et la lame criblée et/ou un trouble de la pression de perfusion oculaire au niveau des capillaires sanguins de la TNO limitant ainsi l'apport de nutriments vitaux aux CGRs et à leurs axones.

Une meilleure connaissance d'un certain nombre de facteurs de risque et des facteurs biomécaniques souligne l'impact de la PIO sur la TNO, la lame criblée et leur vascularisation, source de modifications tissulaires et d'une perte progressive des CGRs [7, 8]. Ce lien étroit entre PIO et glaucome souligne l'importance majeure de la gestion de celle-ci, seule cible thérapeutique actuellement disponible, dans la prise en charge des patients, associée au

contrôle des facteurs vasculaires et neurodégénératifs. Une mesure isolée de la PIO reste insuffisante pour un diagnostic fiable qui repose sur un examen ophtalmologique complet et régulier avec une analyse soigneuse du retentissement structurel et fonctionnel de la neuropathie.

2. D'autres mécanismes en cause

L'exploration des mécanismes cellulaires et structuraux impliqués dans la neurodégénérescence des CGRs, directement liés ou non à l'hypertonie oculaire, vise à identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Parmi celles-ci, l'altération du transport axoplasmique, causée notamment par les contraintes biomécaniques exercées sur la lame criblée et les CGRs, limite leur accès à des facteurs neurotrophiques (tels que le BDNF) et déclenche des altérations précoces dans l'arborisation dendritique des CGRs lors d'une élévation de la PIO [9].

Aussi, il a été mis en évidence que cette hypertonie oculaire, le stress oxydatif et une dysfonction mitochondriale activent des voies de signalisation pro-inflammatoires induisant la libération de cytokines impliquées dans la mort cellulaire [10]. Cette dernière est associée, notamment, à un afflux anormal de calcium imputable à plusieurs facteurs incluant la dysfonction de certaines pompes ioniques (Na⁺/K⁺-ATPase), l'ouverture de pores perméables au calcium (AMPA) ou, encore, l'excitotoxicité médiée par le glutamate *via* les récepteurs NMDA.

Enfin, la neuropathie s'accompagne d'une hyperactivation des cellules gliales, telles que la microglie, les astrocytes et les cellules de Müller, qui, sensibles à l'augmentation de la PIO, prolifèrent et contribuent au remodelage de la tête du nerf optique. Cette suractivité gliale participe également à l'instauration d'un état inflammatoire par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires [11].

Prise en charge thérapeutique : où en sommes-nous ?

1. Approche hypotonisante oculaire

Le traitement de première intention repose sur l'usage de collyres hypotonisants, avec principalement les bêta-bloquants qui réduisent la production de l'humeur aqueuse et les analogues des prostaglandines favorisant son évacuation oculaire.

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et les alpha-2 agonistes sont utilisés en deuxième ou troisième intention. Cependant, la trabéculoplastie sélective au laser, agissant directement sur la perméabilité du trabéculum a pris, à la suite des résultats des dernières grandes études cliniques, une place de choix, avec une indication à tous les stades de la prise en charge de la neuropathie glaucomateuse, y compris aux stades précoces du glaucome à condition d'une surveillance étroite.

De nouvelles pharmacothérapies telles que les inhibiteurs des Rho kinases ciblent spécifiquement les cellules du réseau trabéculaire et du canal de Schlemm *via* une action sur la matrice extracellulaire et la contractilité cellulaire par une rupture temporaire des faisceaux d'actine des cellules trabéculaires, améliorant ainsi le flux sortant de HA [12]. Cependant, malgré une efficacité significative dans la réduction de la PIO, un certain nombre d'effets indésirables pouvant impacter l'observance à long terme ont été rapportés incluant un certain taux d'hyperhémie conjonctivale, de *cornea verticillata* et d'hémorragies conjonctivales [13].

Le latanoprostène bunod 0,024 %, nouveau dérivé des prostaglandines en cours d'évaluation fait partie des avancées dans l'approche médicamenteuse hypotensive. En associant un agoniste des récepteurs prostanoïdes à de l'oxyde nitrique, il permet d'améliorer le flux d'HA à la fois au niveau de la voie uvée

Revue générale

sclérale et du réseau trabéculaire avec un abaissement pressionnel significativement plus important que le latano-prost [14].

2. Malgré les nombreuses options de traitement pharmacologique

La progression de la neuropathie avec un échappement thérapeutique demeure fréquente, aboutissant à l'utilisation des approches laser et chirurgicale. Le choix de la procédure laser dépendra du type de glaucome : dans les glaucomes à angle ouvert, la trabéculoplastie sélective au laser garde une indication thérapeutique hypotonisante à tous les stades de la neuropathie, en complément ou en substitution au traitement médical. L'intervention chirurgicale est ensuite envisagée lors d'une PIO cible non atteinte ou d'une intolérance aux médicaments avec les différents types de chirurgies comprenant la chirurgie filtrante conventionnelle perforante ou non, les chirurgies du glaucome micro-invasives (MIGS) ou, encore, celles permettant un affaiblissement du corps ciliaire.

La trabéculéctomie est reconnue comme la technique de référence des chirurgies filtrantes d'après les recommandations de l'ensemble des sociétés internationales du glaucome. Les MIGS représentent une avancée significative, promettant un abaissement de la PIO avec un profil de sécurité amélioré, sans la gestion d'une bulle de filtration pour certaines, et une récupération visuelle postopératoire plus rapide [15]. Elles intègrent différents dispositifs médicaux visant l'abaissement de la PIO en améliorant l'écoulement de l'humeur aqueuse. Elles peuvent être classées selon leur action : certaines avec une dérivation de l'HA sous la conjonctive, d'autres vers le canal de Schlemm, et d'autres encore dans l'espace sous-choroïdien.

Bien que prometteuses, peu de données robustes permettent encore de démontrer, la supériorité ou l'équivalence de ces procédures par rapport à la sclérecto-

mie profonde non perforante et à la trabéculéctomie, techniques chirurgicales de référence, ainsi que leur efficacité et leur innocuité à long terme.

3. Vers des approches thérapeutiques complémentaires

La composante neurodégénérative du glaucome et ses mécanismes associés mieux appréhendés ont incité à rechercher des approches thérapeutiques complémentaires à la stratégie hypotonisante.

● **Neuroprotection** : Au cours des dernières années, l'intérêt pour la neuroprotection comme approche thérapeutique pour ralentir ou stopper l'évolution des altérations morphologiques et fonctionnelles du glaucome n'a fait que croître. Celle-ci se concentre sur la préservation de la structure et des fonctions neuronales, visant à réduire la perte des CGRs au cours du temps.

POINTS FORTS

- Le dépistage précoce du glaucome avec une bonne identification des sujets à risque est essentiel pour une prise en charge optimale des patients.
- La physiopathologie complexe et multifactorielle, bénéficie d'une meilleure connaissance des autres facteurs de risque que l'hypertonie oculaire avec différents mécanismes mis en évidence, devenus de nouvelles potentielles cibles thérapeutiques.
- La stratégie thérapeutique hypotonisante oculaire ne cesse de s'enrichir avec de nouvelles formulations pharmacologiques (inhibiteurs des Rho Kinases, latanoprostène bunod 0,024 %) et différents types de chirurgies en constante évolution, dont les MIGS.
- Les approches thérapeutiques complémentaires à la stratégie hypotonisante, en développement, concernent des molécules au potentiel neuroprotecteur, la thérapie génique et la thérapie cellulaire.
- L'intelligence artificielle, bien que prometteuse pour l'aide au diagnostic et au suivi du glaucome, nécessite encore une standardisation et une validation réglementaire.

Dans ce but, les approches neuroprotectrices visent principalement à inhiber les mécanismes impliqués dans l'activation des voies apoptotiques et stimuler ceux impliqués dans la viabilité cellulaire. À la suite de résultats encourageants en phase préclinique et clinique, de nouveaux essais cliniques de plus grande ampleur ont débuté, testant des molécules prometteuses telles que la nicotinamide [16] et la citicoline.

● **Thérapie génique** : Les approches de thérapie génique se concentrent sur le remplacement et la complémentation d'un allèle défectif par un allèle fonctionnel ou sur l'expression des gènes codant pour des protéines ayant un potentiel impact thérapeutique dans le glaucome. Dans ce sens, des approches de thérapie génique visant à surexprimer une variété de facteurs de croissance ont montré un effet neuroprotecteur dans des modèles expérimentaux de glaucome et, dans certains cas, ont

également conduit à une régénération axonale des CGRs [17], mais aucune approche de thérapie génique pour le traitement du glaucome n'a encore fait l'objet d'essai chez l'homme.

Enfin, l'avènement de la technologie CRISPR-Cas9 semble offrir des opportunités prometteuses pour corriger directement les défauts génétiques impliqués dans le glaucome [18].

● **Thérapie cellulaire:** Dans le domaine du glaucome, la thérapie cellulaire consiste à remplacer *in situ* les cellules ganglionnaires perdues par transplantation de cellules. Différentes sources cellulaires ont été étudiées, parmi lesquelles les cellules souches très intéressantes par leur potentiel de régénération et de différenciation.

Ce domaine en constante évolution fait cependant face à plusieurs problématiques incluant le choix de la source des cellules souches (pluripotentes, embryonnaires, mésenchymateuses), l'état de différenciation de ces dernières, l'établissement de connexions synaptiques avec la rétine hôte post-transplantation et l'évaluation de la restauration visuelle [19].

La technologie au service de la prise en charge du glaucome

Pour pallier les défis liés à l'usage au long cours des médicaments hypotenseurs tels que l'observance, les effets indésirables, et surtout l'objectif constant de la recherche d'une pression cible, différents mécanismes innovants d'administration de médicaments ont été mis au point, tel que les implants à libération prolongée et les lentilles de contact à élution médicamenteuse, dans le but d'apporter à la fois de nouvelles perspectives d'efficacité thérapeutiques et une amélioration de l'adhérence au traitement.

L'application de l'intelligence artificielle (IA) en ophtalmologie, spécifiquement pour le diagnostic et le suivi

du glaucome, nécessite l'analyse d'une grande quantité de données issues de tests structurels et fonctionnels. L'adoption du *deep learning* pour l'analyse des images du nerf optique, si elle est pleine de promesses pour améliorer le dépistage du glaucome, doit encore faire ses preuves en pratique courante [20].

À ce jour aucun algorithme d'IA d'aide au diagnostic du glaucome, à partir des bases disponibles d'analyses des rétinophotographies a été validé par la FDA pour une utilisation en pratique clinique quotidienne. Dans ce sens, les recommandations des sociétés savantes, telles que l'European Glaucoma Society et l'American Academy of Ophthalmology, proposent des critères et des algorithmes pratiques de prise en charge et de suivi du glaucome pouvant être utilisés. Enfin, plus récemment, un certain nombre d'applications numériques pour améliorer l'observance des patients sont en plein développement.

Conclusion

Si le glaucome demeure la première cause de cécité totale, la progression de nos connaissances avec une meilleure compréhension de ses mécanismes physiopathologiques et l'élargissement des options thérapeutiques est particulièrement enthousiasmante. Le dépistage précoce et la gestion continue de la pression intraoculaire restent fondamentaux pour prévenir la progression de la neuropathie. Les stratégies actuelles, potentielles et futures, incluant les avancées médicamenteuses, la chirurgie, et les technologies innovantes, témoignent d'un engagement actif et efficace pour optimiser sa prise en charge adaptée avec le maintien de la meilleure qualité de vie possible aux patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. THAM YC, LI X, WONG TY *et al.* Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A

systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*, 2014;121:2081-2090.

2. GBD 2019 Blindness and vision impairment collaborators; vision loss expert group of the global burden of disease study. causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to vision 2020: the right to sight: an analysis for the global burden of disease study. *Lancet Glob Health*, 2021;9:e144-e160.
3. WEINREB RN, AUNG T, MEDEIROS FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA*, 2014;311:1901-1911.
4. KANG JH, WILLETT WC, ROSNER BA *et al.* Association of dietary nitrate intake with primary open-angle glaucoma: A prospective analysis from the nurses' health study and health professionals follow-up study. *JAMA Ophthalmology*, 2018;134:294-303.
5. LIN SC, WANG SY *et al.* The association between diabetes and glaucoma: systematic review and meta-analysis. *Eye and Vision*, 2018;5:19.
6. JAYARAM H, KOLKO M, FRIEDMAN DS *et al.* Glaucoma: now and beyond. *Lancet*, 2023;11:1788-1801
7. MOTTET B, APTEL F, GEISER M *et al.* Facteurs vasculaires du glaucome [Vascular factors in glaucoma]. *J Fr Ophtalmol*, 2015;38:983-995.
8. BURGOYNE CF, DOWNS JC, BELLEZZA AJ *et al.* The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Prog Retin Eye Res*, 2005;24:39-73.
9. QUIGLEY HA, MCKINNON SJ, ZACK DJ *et al.* Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3460-3466
10. JASSIM AH, INMAN DM, MITCHELL CH *et al.* Between dysfunctional mitochondria and inflammation in glaucomatous neurodegeneration. *Front Pharmacol*, 2021;12:699623.
11. CHONG RS, MARTIN KR. Glial cell interactions and glaucoma. *Current Opinion in Ophthalmology*, 2015;26:73-77.
12. CLEMENT FJ, VON SPRECKELSEN A, KOLKO M *et al.* Rho kinase inhibitor for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2022;6:CD013817.
13. SERLE JB, KATZ LJ, MCLAURIN E *et al.* ROCKET-1 and ROCKET-2 study

Revue générale

- 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. IMPAGNATELLO F, TORIS CB, BATUGA M *et al*. Intraocular-pressure- lowering activity of ncx 470, a novel nitric oxide-donating bimatoprost in preclinical models. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015;56:6558-6564.
 15. LABBÉ A, ROUSSEAU A, DENIS P *et al*. Mise au point de la Société française du glaucome sur la place des nouvelles techniques chirurgicales dans le glaucome [Review by the French Glaucoma Society on the roles of new surgical techniques in glaucoma]. *J Fr Ophthalmol*, 2023;46:1227-1231.
 16. HUI F, TANG J, WILLIAMS PA *et al*. Improvement in inner retinal function in glaucoma with nicotinamide (vitamin B3) supplementation: A crossover randomized clinical trial. *Clin Exp Ophthalmol*, 2020;48:903-914.
 17. LANI-LOUZADA R, DIAS MS, LINDEN R *et al*. Gene therapy strategies for glaucomatous neurodegeneration. *Curr Gene Ther*, 2021;2:362-381.
 18. RATICAN SE, OSBORNE A, MARTIN KR. Progress in gene therapy to prevent retinal ganglion cell loss in glaucoma and leber's hereditary optic neuropathy. *Neural Plast*, 2018;7:108948.
 19. KOMÁROMY AM, KOEHL KL, PARK SA. Looking into the future: Gene and cell therapies for glaucoma. *Vet Ophthalmol*, 2021;24 Suppl 1:16-33.
 20. TING DSW, PASQUALE LR, PENG L *et al*. Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology. *Br J Ophthalmol*, 2019;103:167-75.
 21. MOHAN N, CHAKRABARTI A, NAZM N *et al*. Newer advances in medical management of glaucoma. *Indian Journal of Ophthalmology*, 2022;70:1920-1930.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Avec la collaboration du Pr F. Aptel et le soutien des laboratoires Densmore.