



## Chirurgies mini-invasives du glaucome : les bonnes et les mauvaises indications

Guillaume Morange, Cédric Schweitzer

**L**es glaucomes sont des neuropathies optiques chroniques progressives dont l'élévation de la pression intraoculaire (PIO) n'est qu'un facteur de risque parmi d'autres, mais c'est le seul dont le traitement a montré son efficacité pour limiter sa progression. Parallèlement aux chirurgies de référence mais non dénuées de risque, des chirurgies mini-invasives ont été développées pour améliorer le profil de sécurité. L'objectif de cet article est d'évoquer les voies d'abord disponibles, les résultats attendus et d'en déduire les indications idéales.

La trabéculotomie ainsi que la sclérectomie profonde non perforante restent les chirurgies de référence du glaucome dans les recommandations des sociétés savantes du glaucome car elles permettent un abaissement pressonnier supérieur au traitement médical. Cependant, ces chirurgies filtrantes, bien qu'efficaces pour contrôler la PIO [1], ne sont pas dénuées de risque et constituent souvent un tournant chez les patients atteints d'un glaucome. C'est dans un esprit d'amélioration du profil de sécurité que les chirurgies mini-invasives du glaucome (Minimally Invasive Glaucoma Surgeries [MIGS]) ont été récemment développées. Ces nouvelles techniques pourraient en effet permettre de simplifier les procédures chirurgicales pour les patients et les chirurgiens, avec des suites opératoires plus simples pour nos patients. Selon les dernières recommandations de l'EGS 2020 et de l'AAO 2020, ces dispositifs doivent permettre d'obtenir une baisse pressionnelle d'au moins 20%, avec moins de manipulation tissulaire qu'une chirurgie filtrante classique et une récupération visuelle plus rapide. Depuis leur avènement, une multitude de dispositifs ont vu le jour, utilisant différentes voies d'abord. Leur place dans l'algorithme thérapeutique traditionnel du glaucome reste encore discutée.

Centre hospitalier universitaire Pellegrin, Bordeaux

### Différentes voies d'action des drains

L'ensemble de ces dispositifs peut être classé en fonction du mécanisme d'évacuation de l'humeur aqueuse :

- augmentation de l'excrétion vers le canal de Schlemm en court-circuitant le filtre trabéculaire ;
- dérivation de l'humeur aqueuse vers l'espace suprachoroïdien ;
- dérivation de l'humeur aqueuse vers l'espace sous-conjonctivo-ténionien.

Ils peuvent également être classés selon la voie d'abord chirurgicale utilisée : *ab interno* (via la chambre antérieure) ou *ab externo* (via la sclère).

	Voie trabéculaire-canalair	Voie sous-conjonctivo-ténionienne	Voie suprachoroïdienne
Ab-interno	<p><i>Canalaire :</i> iStent / iStent inject W (Glaukos) Hydrus (Ivantis, Alcon)</p> <p><i>Incisionnelle :</i> Trabectome® (NeoMedix) Kahook Dual Blade (KBD) GATT (Gonioscopy-assisted transluminal trabeculotomy) ABiC ou ab-interno canaloplastie OMNI</p>	XEN (Allergan)	Cypass (Alcon) retiré du marché MINIject D0627 (iSTAR médical) iStent Supra (Glaukos)
Ab externo	Canaloplastie ab externo	EX-PRESS (Alcon) InnFocus / PreserFlo (Santen)	STARflo (iSTAR Medical) SOLX Gold Shunt (Solx)

## Dossier

Trois principaux dispositifs de chirurgie micro-invasive du glaucome sont disponibles à ce jour sur le marché français : XEN, iStent, micro-shunt PreserFlo.

### Drains *ab interno*

Le principe thérapeutique de ces drains est d'améliorer le flux d'humeur aqueuse en court-circuitant la principale zone de résistance de ce flux et en permettant un accès direct de l'humeur aqueuse au canal de Schlemm. En effet, le trabéculum juxta-canaliculaire est responsable de 75% des résistances à l'écoulement de l'humeur aqueuse, qui est augmentée dans le glaucome à angle ouvert possiblement en réponse à des modifications de la matrice extracellulaire [2]. Cette catégorie de MIGS vise donc à contourner le maillage trabéculaire par le biais de certains dispositifs.

Le stent trabéculaire iStent (Glaukos, CA, États-Unis) est le drain le plus évalué à ce jour. Il s'agit d'un micro-stent en titane recouvert d'héparine, implanté directement dans le canal de Schlemm. Il s'implante dans les quadrants nasaux, sites de la plus grande concentration de canaux collecteurs. La mise en place se fait à l'aide d'un injecteur spécifique *ab interno*, ce qui permet de respecter les tissus conjonctivaux et scléraux. La principale étude a

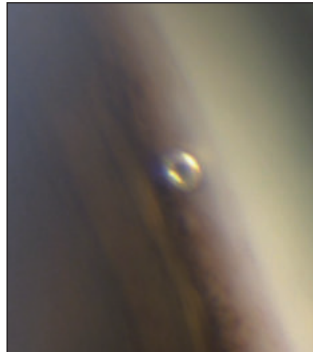


Figure 1. *Istent* (Glaukos, CA, États-Unis).

été publiée en 2019 par Samuelson *et al.* Elle comparait l'effet pressonnier de la chirurgie de la cataracte seule à celui de la chirurgie de la cataracte associée à la pose d'un iStent sur une série de 505 yeux atteints d'un glaucome primitif à angle ouvert (GPAO) débutant ou modéré. Après un suivi de 24 mois, cette étude a montré qu'une proportion significativement plus importante des yeux randomisés dans le bras chirurgie combinée présentait une baisse de PIO supérieure à 20% sans traitement (75,8 vs 61,9%) et que le nombre moyen de traitements hypotonisants était significativement abaissé (1,2 vs 0,8) [3].

Le dispositif Hydrus (Ivantis, États-Unis) est un implant de 8 mm de longueur, fenêtré en nitinol (alliage de nickel et de titane), s'insérant sur près de 90° de circonférence du canal de Schlemm. L'étude prospective randomisée HORIZON a comparé la chirurgie de la cataracte seule à la chirurgie associant l'implantation de l'Hydrus à la cataracte. Cette étude montre que la réduction de la PIO sans traitement est plus importante dans le groupe chirurgie combinée (7,6 mmHg vs 5,3 mmHg) et qu'une proportion signi-

ficativement plus importante de sujets traités par chirurgie combinée avait une baisse pressionnelle supérieure à 20% (77,3 vs 57,8%) [4].

Dans un article récent de Ahmed *et al.*, l'étude COMPARE a évalué l'efficacité de l'Hydrus® par rapport à l'insertion de 2 iStents sur une période de 12 mois. Il n'a pas été constaté de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne la réduction de la PIO. Cependant, l'Hydrus entraînait une réduction plus importante du nombre de médicaments (1,6 vs 1,0). Un plus grand nombre de sujets traités avec l'Hydrus® ne prenait plus de traitement hypotonisant (30,1 vs 9,3%). Les dispositifs avaient un profil de sécurité similaire.

Ces dispositifs trabéculaires *ab interno* doivent être posés dans le même temps opératoire que la chirurgie de la cataracte. Ils trouvent leur indication idéale dans les GPAO débutants ou modérés, dans le cas d'une cataracte avec une indication opératoire, et permettent un allègement ou un arrêt des traitements antiglaucomeux [5]. Dans ces indications, la pose de ces dispositifs permet de diminuer la charge médicamenteuse et d'améliorer la surface oculaire. Ils peuvent également être proposés dans certaines formes de glaucome chronique par fermeture de l'angle en cas de phacomorphisme important et lorsque l'angle iridocornéen s'ouvre complètement en gonioscopie par indentation en préopératoire. En revanche, ils ne sont pas indiqués dans les yeux présentant un glaucome chronique par fermeture de l'angle avec synéchies antérieures périphériques, une insertion antérieure de l'iris ou encore un iris plateau, ni dans le glaucome secondaire à angle fermé. Il n'y a également pas d'indication en cas de hausse de la PIO par augmentation de la pression veineuse épisclérale. Ces dispositifs n'ont pas été étudiés chez des patients avec un glaucome uvéitique, cependant ces glaucomes ne semblent pas être une bonne indication.

### Dispositifs transscléraux implantés par voie *ab interno*

Le principe chirurgical de ces dispositifs implantés par voie *ab interno* consiste à créer un canal artificiel entre la chambre antérieure et l'espace sous-conjonctivo-ténonien sans dissection des tissus, limitant ainsi le risque chirurgical, notamment d'hypotonie ou de problème de suture conjonctivale, et l'inflammation liés à l'ouverture conjonctivale. Le succès de ces chirurgies dépend donc de la pérennité de la bulle de filtration ainsi créée. En effet,

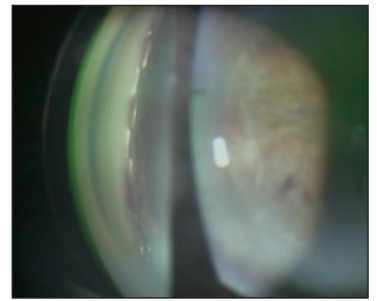


Figure 2. *Hydrus* (Ivantis-Alcon, États-Unis).

la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse dans l'espace sous-conjonctival dépend beaucoup de la réaction cicatricielle au niveau de la bulle de filtration, et est fortement influencée par la fibrose conjonctivale. Ces chirurgies restent également exposées aux risques communs à toutes chirurgies avec bulle de filtration : blébite, bulle poreuse...

Le drain XEN (Allergan, États-Unis) est le principal dispositif décrit dans cette indication. Il s'agit d'un drain souple biocompatible, hydrophile, fabriqué à partir de gélatine d'origine animale, dans le but d'éviter une réaction inflammatoire importante et une fibrose de la bulle de filtration créée. Il utilise la théorie de la dynamique des fluides (équation de Hagen-Poiseuille) avec un diamètre interne de 45 microns et un débit de 1,2 ml/min pour éviter une hypotonie postopératoire [6]. La chirurgie consiste à placer le drain par l'intermédiaire d'un injecteur inséré par une incision cornéenne opposée au méridien ciblé. La bulle de filtration se forme grâce au flux d'humeur aqueuse transitant par le drain. Une injection sous-conjonctivale de mitomycine C est souvent associée au geste pour limiter les réactions cicatricielles excessives au niveau de la bulle de filtration créée. Sur le plan pressionnel, l'implant XEN permet une diminution de la PIO de 30 à 35% à 1 an de la chirurgie [7]. Grover *et al.* ont montré que la baisse pressionnelle moyenne de la PIO était de 9,1 mmHg à 1 an (PIO moyenne préopératoire : 25,1 mmHg ; PIO moyenne postopératoire à 12 mois : 15,9 mmHg) et que le nombre moyen de traitements hypotonisants passait de 3,5 à 1,7 sur la même période de suivi [8]. Le principal inconvénient de ce dispositif est le taux important de fibrose conjonctivale postopératoire, avec un taux de *needling* allant jusqu'à 40% pendant la première année de suivi [7]. Un facteur pronostique important est la PIO postopératoire précoce, avec une PIO idéale le lendemain de la chirurgie qui se situe entre 3 et 10 mmHg,



Figure 3. Drain transscléral XEN (Allergan, États-Unis).

## Dossier

avec chez ces patients une probabilité de *needling* de 35% vs 80% si la PIO est supérieure à 20 mmHg. Ce chiffre diminuait à 20% si la PIO était inférieure à 5 mmHg [9].

Ces dispositifs transtrabéculaires *ab interno* sont des chirurgies à bulle de filtration. Le XEN est indiqué chez les patients avec un GPAO, un glaucome pseudo-exfoliatif ou pigmentaire dont le traitement médical hypotonisant ne suffit plus, et pour lesquels les chirurgies filtrantes conventionnelles semblent trop lourdes. Des résultats satisfaisants ont également été publiés sur de petites cohortes pour des glaucomes juvéniles, pseudo-exfoliatifs, postgreffe, mais l'application à ces types de glaucomes reste à évaluer de façon plus approfondie et sur des cohortes plus larges [10]. S'agissant d'une chirurgie à bulle de filtration, une conjonctive saine est un prérequis indispensable au succès chirurgical. Ainsi, les patients ayant des antécédents de chirurgies ophtalmologiques itératives ou traités depuis de nombreuses années pour des conjonctives inflammatoires ne sont probablement pas de bons candidats.

### Dispositifs transscléraux implantés par voie *ab externo*

Le drain PreserFlo MicroShunt (Santen, Japon) présente le même principe technique que les dispositifs transscléraux implantés *ab interno*, mais il nécessite l'ouverture de la conjonctive. Il a une longueur totale de 8,5 mm et un diamètre interne de 70  $\mu$ m. Cette caractéristique lui permet d'autoréguler le débit de filtration avec, dans un système idéal, une PIO à l'état d'équilibre de 6,5 mmHg. Beckers *et al.* ont étudié ce dispositif chez 81 patients, avec des résultats pressionnels intéressants [11]. La baisse pressionnelle moyenne était de 7,2 mmHg à 1 an et 7,6 mmHg à 2 ans (PIO moyenne préopératoire : 21,7 mmHg ; PIO moyenne postopératoire à 12 mois : 14,5 mmHg ; PIO moyenne postopératoire à 24 mois : 14,1 mmHg). Le nombre moyen de traitements hypotonisants est passé de 2,1 à 0,5 à 2 ans de la chirurgie et 73,8% des patients n'en prenaient plus. Les résultats montrent également un taux de fibrose de filtration moins important qu'avec les autres techniques micro-invasives (10 à 15% des yeux implantés à 2 ans).

Ce dispositif n'a, pour le moment, été étudié essentiellement que chez des patients avec une GPAO.

### Drains suprachoroïdiens

Cette voie offre une alternative intéressante aux chirurgies avec bulle de filtration car elle est indépendante des phénomènes de cicatrisation des voies sous-conjonctivo-ténoniennes. Il est donc possible d'utiliser ces dispositifs chez des patients quel que soit l'état de leur conjonctive (patients multi-opérés...). La proportion

physiologique de l'humeur aqueuse qui s'écoule par l'espace suprachoroïdien varie entre 4 et 60% [12]. Cette voie diminue généralement avec l'âge car des matériaux fibrillaires extracellulaires s'accumulent dans le muscle ciliaire et empêchent le drainage de l'humeur aqueuse. Le but de ces dispositifs est donc de permettre une évacuation de l'humeur aqueuse directement dans l'espace suprachoroïdien et de recréer cette voie d'évacuation physiologique grâce au gradient de pression négatif qui règne entre la chambre antérieure et cet espace.

Le dispositif de drainage MINJect (iSTAR Medical SA, Wavre, Belgique) est composé d'un matériau poreux biocompatible en silicone STAR. Il est inséré entre l'éperon scléral et le corps ciliaire dans le quadrant nasal par une incision cornéenne de 2 mm. Le MINJect mesure 5 mm de longueur et présente une section transversale oblongue de 1,1 x 0,6 mm.

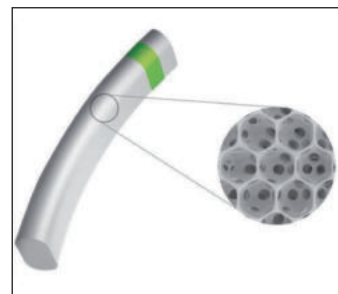


Figure 4. MINJect (iSTAR medical SA, Wavre, Belgique).

Un anneau vert situé à 0,5 mm de l'extrémité du dispositif permet un positionnement précis dans la chambre antérieure. En termes d'efficacité pressionnelle, l'étude européenne STAR-II rapporte une baisse pressionnelle de 40,2% à 6 mois (PIO moyenne préopératoire : 24,6 mmHg ; PIO moyenne postopératoire à 6 mois : 14,7 mmHg). L'utilisation d'un collyre hypotonisant a été réduite de 63,4% (2,9 vs 1,0) 6 mois après la chirurgie. Cette étude ne rapporte pas de baisse cellulaire endothéliale significative [13].

La place de ces implants dans la stratégie thérapeutique doit être codifiée. Elle reste limitée par la nécessité de suivi sur le long terme avant leur utilisation en pratique courante afin de s'assurer de l'absence de perte cellulaire cornéenne endothéliale, comme cela a pu être observé avec le dispositif Cypass qui a été retiré du marché.

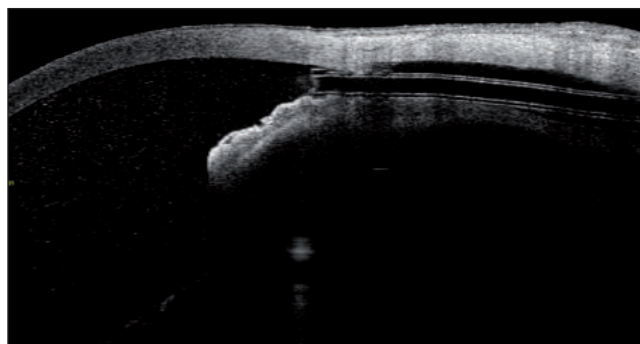


Figure 5. Drain suprachoroïdien Cypass (Alcon, États-Unis).

## Place des MIGS dans la stratégie thérapeutique

La place des MIGS dans la stratégie thérapeutique n'est pas encore parfaitement établie et offre des indications assez larges selon les dispositifs. Ils ne sont par ailleurs pas intégrés dans la stratégie thérapeutique recommandée par l'EGS (Société européenne du glaucome) et les chirurgies conventionnelles du glaucome de type trabéculotomie, sclérectomie profonde ou valve de drainage gardent leurs propres indications. Cependant, en modifiant le rapport bénéfice-risque en faveur de l'amélioration du niveau de risque, l'ensemble de ces dispositifs permet des chirurgies rapides et moins invasives que les chirurgies filtrantes conventionnelles. Certains dispositifs comme les drains trabéculaires trouvent leur place chez des patients avec un glaucome débutant ou modéré stabilisé et associé à une indication de chirurgie de la cataracte à un stade chirurgical, permettant de s'affranchir des traitements hypotonisants topiques et donc d'améliorer la surface oculaire ou encore l'observance thérapeutique. Pour d'autres, comme les dispositifs transscléraux utilisant la voie sous-conjonctivale, ils peuvent être une alternative intéressante aux chirurgies conventionnelles, notamment chez les patients à haut risque de complication anatomique ou visuelle ou ceux ayant un état général fragile.

## Conclusion

La place exacte des MIGS dans la stratégie thérapeutique du glaucome reste encore à déterminer. Ces techniques chirurgicales sont prometteuses et semblent se positionner essentiellement en complément des stratégies thérapeutiques existantes médicales ou chirurgicales, sans réellement supplanter les chirurgies filtrantes conventionnelles. Des études randomisées et un suivi à long terme seront nécessaires afin de déterminer leur place respective spécifique ainsi que leur profil de sécurité.

## Référence bibliographiques

- [1] Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ *et al.* The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(6):701-13.
- [2] Fautsch MP, Johnson DH. Aqueous humor outflow: what do we know? Where will it lead us? *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(10):4181-7.
- [3] Samuelson TW, Sarkisian SR Jr, Lubeck DM *et al.* Prospective, randomized, controlled pivotal trial of an ab interno implanted trabecular micro-bypass in primary open-angle glaucoma and cataract: two-year results. *Ophthalmology.* 2019;126(6):811-21.
- [4] Samuelson TW, Chang DF, Marquis R *et al.* A schlemm canal microstent for intraocular pressure reduction in primary open-angle glaucoma and cataract: The HORIZON Study. *Ophthalmology.* 2019;126(1):29-37.
- [5] Samuelson TW, Singh IP, Williamson BK *et al.* Quality of life in primary open-angle glaucoma and cataract: An analysis of vfq-25 and osdi from the iStent inject(R) Pivotal Trial. *Am J Ophthalmol.* 2021;229:220-9.
- [6] Sheybani A, Reitsamer H, Ahmed, II. Fluid dynamics of a novel micro-fistula implant for the surgical treatment of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(8):4789-95.
- [7] Karimi A, Lindfield D, Turnbull A *et al.* A multi-centre interventional case series of 259 ab-interno Xen gel implants for glaucoma, with and without combined cataract surgery. *Eye (Lond).* 2019;33(3):469-77.
- [8] Grover DS, Flynn WJ, Bashford KP *et al.* Performance and safety of a new ab interno gelatin stent in refractory glaucoma at 12 months. *Am J Ophthalmol.* 2017;183:25-36.
- [9] Midha N, Rao HL, Mermoud A, Mansouri K. Identifying the predictors of needling after XEN gel implant. *Eye (Lond).* 2019;33(3):353-7.
- [10] Lin MM, Morgan WH, Kolomeyer NN *et al.* XEN gel stent to treat ICE syndrome: 4 cases. *J Glaucoma.* 2020;29(4):e26.
- [11] Beckers HJ, Aptel F, Webers CA *et al.* Safety and effectiveness of the PRESERFLO® microshunt in primary open-angle glaucoma: Results from a 2-year multicenter study. *Ophthalmol Glaucoma.* 2021;S2589-4196(21)00179-4.
- [12] Weinreb RN. Uveoscleral outflow: the other outflow pathway. *J Glaucoma.* 2000;9(5):343-5.
- [13] Garcia Feijoo J, Denis P, Hirneiß C *et al.* A european study of the performance and safety of MINiject in patients with medically uncontrolled open-angle glaucoma (STAR-II). *J Glaucoma.* 2020;29(10):864-71.