



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Chirurgie combinée de la cataracte et drainage trabéculaire par
iStent inject®: résultats tonométriques et tolérance.**

Présentée et soutenue publiquement le 8 avril 2022 à 16H
au Pôle Formation
par **Agathe HIGNARD**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE

Madame le Docteur Laurine DE METZ

Monsieur le Docteur François LEUILLETTE

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur François LEUILLETTE

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sommaire

ABREVIATIONS.....	6
RESUME.....	7
I. LES GLAUCOMES.....	8
I. 1. ÉPIDÉMIOLOGIE.....	8
I. 2. FACTEURS DE RISQUE.....	9
I. 2. a. <i>La pression intraoculaire</i>	9
I. 2. b. <i>Diagnostic positif</i>	12
I. 2. b. 1) Fonctionnel.....	12
Le champ visuel.....	12
Le champ visuel adapté au GPAO.....	13
Les atteintes campimétriques dans le GPAO.....	14
I. 2. b. 2) Structurel.....	16
Anatomie du nerf optique.....	16
Évaluation anatomique clinique du nerf optique.....	17
L'OCT (Tomographie par Cohérence Optique).....	20
La gonioscopie.....	21
Le score OHTS.....	22
I. 3. LES PRINCIPAUX TYPES DE GLAUCOMES.....	24
I. 3. A. <i>Angle ouvert</i>	24
I. 3. A. 1) Le glaucome primitif à angle ouvert (GPAO).....	24
Définition et pathogénie.....	24
Clinique.....	24
I. 3. A. 2) Le glaucome pigmentaire.....	25
I. 3. A. 3) Le glaucome pseudoexfoliatif (GXF).....	26
I. 3. A. 4) Le glaucome à pression normale (GPN).....	28
I. 3. A. 5) Les glaucomes secondaires.....	29
I. 3. B. <i>Les glaucomes à angle fermé</i>	29
Chroniques.....	29
Aigus.....	30
Secondaires.....	30
I. 4. LA PRESSION INTRAOCULAIRE.....	31
I. 4. A. <i>Principes de mesure</i>	32
Tonométrie.....	32
Pachymétrie.....	33
I. 4. B. <i>Variation de la pression intraoculaire</i>	34
I. 4. B. 1) L'humeur aqueuse.....	35
I. 4. B. 1). a. Composition et fonction.....	35
I. 4. B. 1). b. Sécrétion.....	36
I. 4. B. 1). c. L'excrétion par voie trabéculaire.....	37
L'excrétion par voie uvéosclérale.....	37
Physiologie de l'excrétion.....	38
I. 5. L'ANGLE IRIDOCORNEEN.....	38
I. 5. A. <i>Généralités anatomiques</i>	39
I. 5. A. 1) Le trabéculum.....	40
Anatomie.....	40
Physiologie.....	41
Physiopathogénie dans le GPAO.....	42
I. 5. A. 2) Le canal de Schlemm (CS).....	42
Anatomie.....	42
Physiologie.....	43
Rôle & pathologie.....	44
L'iStent inject W® et le CS.....	44
I. 5. A. 3) Les Canaux collecteurs.....	46
Anatomie et physiologie.....	46
I. 5. A. 4) <i>Le système veineux épiscléral</i>	47

Anatomie	47
Physiologie	48
Pathologie	48
I.6 TRAITEMENTS DE REFERENCE	49
I. 6. A. Médicaux	50
I. 6. B. Les traitements laser	51
La trabéculoplastie par laser SLT	51
L'iridotomie périphérique (IP).....	52
L'iridoplastie	52
I.6.C. Chirurgicaux	52
Phacoémulsification.....	52
Trabéculotomie.....	54
Trabéculectomie (TE)	55
Sclérectomie non perforante (SNP)	58
Drains et valves	59
Le cycloaffaiblissement	60
I. 6. B. Les MIGS (<i>Minimally Invasive Glaucoma Surgeries</i>).....	61
I. 6. B. 1) Augmentation de l'écoulement trabéculaire.....	62
Trabéculotomie par voie ab interno à l'aiguille	63
Trabectome (Neomedix Corp, Tustin, CA, USA).....	64
Autres techniques de trabéculotomie	65
Le Kahook dual blade (KDB, New world Medical Inc, Rancho Cucamonga, CA, Etats-Unis.)	66
Le Tanito microhook (Inami and Co., Ltd. Japon).....	67
La trabéculotomie au nylon de suture (Handaya Co., Ltd. Japon)	68
I. 6. B. 1) a. Stents trabéculaires	69
I. 6. B. 1) a. 1. Istent (Glaukos Corporation, CA, USA)	69
I. 6. B. 1) a. 2. Istent Hydrus® (Iventis Inc., Irvine, Californie, Etats-Unis)	70
I. 6. B. 1) a. 3. Istent IstentInject W® (Glaukos Corporation, CA, USA).....	72
Dispositif	72
Technique d'implantation chirurgicale	74
Mécanisme d'action.....	77
Indications en France	78
Contre-indication	79
Les avantages de l'iStent inject	79
Efficacité : revue de la littérature	82
Complications	84
Prise en charge des complications.....	85
I. 6. B. 2) Augmentation de l'excrétion uvéosclérale	85
I. 6. B. 2) a. Par voie suprachoroïdienne	85
Cypass® (Alcon, Fort Worth, TX, USA)	85
iStent supra® (Glaukos Corporation, CA, USA)	88
STARflo (iSTAR Medical sa, Wavre, Belgique)	88
Microshunt SOLX Gold® (SOLX, Waltham, MA, USA).....	89
MINIject® (iSTAR Medical sa, Wavre, Belgique.)	90
I. 6. B. 3) Par voie sous conjonctivale.....	92
Ab interno : Xen® (Aquesys, Aliso Viejo, CA, États-Unis/ Allergan, Irvine, CA, États-Unis).....	92
Ab externo : Innfocus® ou preserflo® ou microshunt®(Santen Pharmaceutical Co. Ltd., Osaka, Japon)	93
OBJECTIFS DE L'ETUDE	95
II. ÉTUDE RETROSPECTIVE MULTICENTRIQUE DANS LES HAUTS-DE-FRANCE	96
II. A. MATÉRIELS ET MÉTHODES	96
II. B. RESULTATS	100
II. C. DISCUSSION.....	111
II. C. 1) Points positifs :	111
Sécurité	111
Efficacité.....	112
Par rapport aux traitements topiques.....	114
Qualité de vie et coût.....	115
II. C. 2) Limites :	115
Limites d'indication	115

Chirurgie combinée	116
Efficacité plafonnée.....	117
Durée d'efficacité.....	117
<i>II. C. 3) Hypothèse pour améliorer l'efficacité du dispositif et la qualité des études.....</i>	<i>118</i>
<i>II. C. 4) Principales limites de notre étude.....</i>	<i>119</i>
II. D. CONCLUSION	122

Abréviations

GPAO : Glaucome Primitif à Angle Ouvert

GAFa : Glaucome Aigu par Fermeture de l'Angle

PIO : Pression Intraoculaire

OR : Odd-Ratio

CV : Champ Visuel

ANR : Anneau Neurorétinien

CS : Canal de Schlemm

GXF : Glaucome pseudoexfoliatif

GPN : Glaucome à Pression Normal

IMC : Indice de Masse Corporelle

NO : Nerf Optique

OCT : Tomographie par Cohérence Optique

HTIO : Hypertension Intraoculaire

CC : Canaux Collecteurs

SNP : Sclérectomie Non Perforante

TE : Trabéculéctomie

HA : Humeur Aqueuse

Résumé

Le glaucome est la pathologie cécitante irréversible la plus répandue au monde^{1,2} et sa prévalence ne cesse d'augmenter^{3,4}. Cette pathologie représente 2% des causes de baisse d'acuité visuelle, toutes causes confondues, 8% des causes de cécité³ dans le monde étaient liées aux glaucomes en 2010, ce nombre étant porté à 15% en 2020⁴. L'importance de la prise en charge précoce des atteintes glaucomateuses se justifie par le handicap majeur qu'elles provoquent et le coût croissant de leur prise en charge⁵. Le glaucome est une pathologie longtemps asymptomatique, différant fréquemment le diagnostic. De nos jours, le principal facteur de risque de glaucome est l'hypertonie intraoculaire, qui était par ailleurs la seule étiologie décrite jusque dans les années 1950⁴. Selon l'European Glaucoma Society, la définition du glaucome primitif à angle ouvert est la suivante : « une neuropathie optique chronique progressive qui a comme particularité commune des modifications morphologiques de la tête du nerf optique et des fibres nerveuses rétiniennes en l'absence d'autres maladies oculaires ou de pathologies congénitales. Des pertes progressives des cellules ganglionnaires rétiniennes et du champ visuel sont associées à ces modifications. »⁶. Cette définition est applicable au glaucome primitif à angle ouvert (GPAO), et ne traite donc pas des autres entités du glaucome, à savoir le glaucome aigu par fermeture de l'angle (GAFA) ou le glaucome secondaire par exemple.

Outre le risque de développer un glaucome, il existe également le risque qu'il ne soit pas détecté et qu'une perte irréversible de la vision s'ensuive. La détection précoce et la prise en charge rapide des patients atteints de glaucome sont des enjeux majeurs de santé publique, facilitant la thérapeutique et permettant de prévenir la perte visuelle et donc d'autonomie.

I. LES GLAUCOMES

Le glaucome fait référence à un groupe d'atteintes multiples entraînant des lésions du nerf optique et une perte du champ visuel³. Le glaucome est dans un grand nombre de cas, associé à une pression intraoculaire élevée, supérieure à 21mmHg. Néanmoins, différentes études montrent que 20 à 52% des patients glaucomateux ont une pression intraoculaire dans la norme (<21mmHg). En effet, le concept selon lequel une PIO statistiquement élevée est une caractéristique déterminante du glaucome a été presque universellement remis en cause, bien que la PIO représente un facteur de risque prédominant⁷.

L'intérêt de diagnostiquer précocement la pathologie glaucomateuse, réside, comme dans la plupart des maladies chroniques, sur la prise en charge thérapeutique précoce au moment optimal, afin de ralentir ou stopper l'évolution de la neuropathie⁸.

Le glaucome manifeste représente le stade final du processus de développement de la neuropathie optique, définie par la perte des cellules rétinienne ganglionnaires et de leurs axones jusqu'à la destruction de l'anneau neurorétinien. Avant ce stade avéré, les symptômes sont faibles ou inexistant, justifiant un dépistage systématique chez les patients bénéficiant d'un examen ophtalmologique, la perte des fibres visuelles étant irréversible.

I. 1. Épidémiologie

Comme précisé en introduction, le glaucome est la deuxième cause de cécité dans le monde après la cataracte, et la première cause de cécité irréversible.

Le nombre de glaucomateux dans le monde est estimé à 76 millions en 2020⁵.

Les dernières données épidémiologiques concernant le glaucome à angle ouvert sont retrouvées dans une méta analyse publiée en 2020⁵. La prévalence du GPAO pour la population caucasienne est estimée à 2,1%, à 4,2 pour la population mélanoderme et 1,09% pour la population asiatique, tout en sachant qu'environ 50% des GPAO ne sont pas diagnostiqués dans la population caucasienne⁹⁻¹², certaines études retrouvent même un sous diagnostic de 78 à 88%^{13,14}. Les GPAO non diagnostiqués sont encore plus présents dans les populations mélanodermes, hispaniques et asiatiques (proches de 90%). Dans une étude récente publiée en 2018 basée sur la population âgée en France, on retrouve 7,5% de glaucome chez les plus de 82 ans, dont 50% ont un glaucome modéré et 34,2% un glaucome avancé¹⁵.

Ces données mettent en relief l'importance du dépistage, compte tenu de l'irréversibilité des atteintes glaucomateuses, associée à une évolution lente et insidieuse.

I. 2. Facteurs de risque

I. 2. a. La pression intraoculaire

La pression intraoculaire est un des éléments principaux, mais non nécessaire ni suffisant, au diagnostic positif de glaucome^{10,16-18}. En effet, la prise de PIO est systématiquement réalisée en consultation standard en ophtalmologie.

Même si une hypertension mesurée conduira, en pratique, l'ophtalmologiste à se pencher de manière plus précise sur la recherche d'un glaucome, celle-ci n'est pas indispensable au diagnostic, et nous pouvons d'ailleurs estimer que si le dépistage ne

se basait que sur la prise de la PIO, 50% des glaucomes ne seraient pas diagnostiqués.

En effet, si la PIO n'est qu'un facteur de risque du glaucome, elle en est le principal et celui dont le contrôle est essentiel pour ralentir la conversion vers un glaucome ou la progression d'un glaucome avéré^{19,20}.

Dans des conditions normales, chez un sujet jeune et sain, la pression intraoculaire d'environ 13mmHg, lorsque l'on fait le rapport entre production, excrétion d'humeur aqueuse.

Dans une vaste étude²¹ de 1980 dans laquelle la pression intraoculaire moyenne dans une population caucasienne a été étudiée, les auteurs retrouvaient une pression moyenne de 15,5mmHg (Écart-type de 2,6mmHg)²¹. La valeur de 21mmHg prise comme limite haute, correspond à deux déviations standard au-dessus de la moyenne).

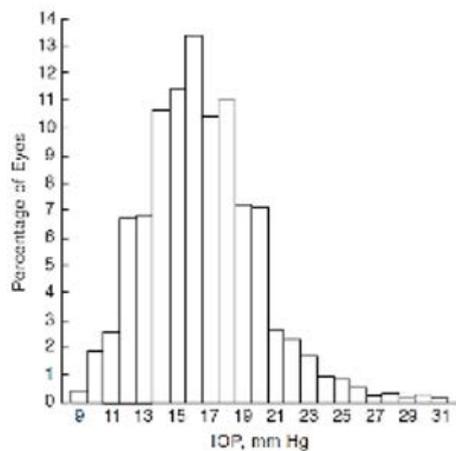


Figure A Répartition de la PIO sur plus de 5000 yeux dans une population caucasienne en 1980.

Les Facteurs de risques individuels :

L'âge¹⁰ : Odd Ratio (OR) de 2,5 pour les patients de plus de 70 ans.

L'ethnie²² : OR de 2,9 pour les mélanodermes.

L'IMC^{23,24}.

Les antécédents familiaux de glaucome²⁵ : OR de 3,2 s'il existe un glaucome chez un parent du 1er degré.

Le diabète via des facteurs de risque principalement vasculaires²².

L'exposition aux toxiques : pesticides et tabac^{26,27}.

Les facteurs de risque vasculaires (toute cause réduisant le débit vasculaire au niveau de la papille optique)^{16,28}

L'hypotension artérielle surtout nocturne²⁹.

L'hypertension artérielle³⁰.

L'athérosclérose^{20,30}.

Le syndrome d'apnée obstructif du sommeil³¹.

Les facteurs de risques oculaires

La myopie supérieure à 3 dioptries³² : OR de 3,9 pour les myopies supérieures à 3 dioptries

Une épaisseur cornéenne faible, principalement par sous-estimation de la pression intraoculaire réelle³³

Le syndrome de pseudoexfoliation^{34,35}

Les facteurs protecteurs

Activité physique régulière par diminution de la pression intraoculaire^{36,37}

Alimentation riche en acides gras polyinsaturés et antioxydants^{26,28,38}

I. 2. b. Diagnostic positif

Le diagnostic et la surveillance du glaucome passent par une évaluation structurelle et fonctionnelle qui sera, sauf dans une minorité des cas, concordante. Il existe plusieurs outils de diagnostic et de suivi, certains subjectifs et dépendant de l'appréciation du clinicien, et d'autres objectifs, offrant une base diagnostique plus solide.

Les principaux objectifs de ces tests sont la mesure de la pression intraoculaire, l'évaluation structurelle du nerf optique, la cartographie du champ visuel, la détermination de l'épaisseur cornéenne, et l'évaluation de l'angle iridocornéen. Ces différents paramètres permettent à la fois de poser le diagnostic positif de pathologie glaucomateuse et également de déterminer le type d'atteinte. En effet, la prise en charge médicale et/ou chirurgicale dépendra du type de glaucome en cause.

I. 2. b. 1) Fonctionnel

Le champ visuel

La périmétrie permet de tester formellement la partie centrale et périphérique du champ visuel. Cet examen est essentiel pour le diagnostic et le suivi du glaucome.

Le glaucome génère, dans la majorité des cas, la survenue de déficits fonctionnels (hyposensibilité et scotomes) dans l'aire des 30° autour du point de fixation.

Les indices de fiabilité reflètent les performances du patient dans la bonne réalisation du test, parfois jugé difficile. Ceci permet d'évaluer l'interprétabilité du relevé.

Ces indices sont : le nombre de pertes de fixation, la présence de faux positifs ou de faux négatifs. Un affichage numérique donne le seuil de sensibilité, mesuré ou estimé

en dB pour chaque point testé. Une échelle de gris représente l'affichage numérique sous forme graphique ; elle est la modalité d'affichage la plus simple à interpréter.

Le champ visuel adapté au GPAO

Le champ visuel le plus adapté au glaucome est la périmétrie statique automatisée standard blanc-blanc. Le CV permet de mesurer la sensibilité lumineuse différentielle de plusieurs points répartis dans les 30°, 24° ou 10° centraux. L'algorithme d'acquisition des seuils de sensibilité lumineuse le plus utilisé pour le glaucome est le SITA de Humphrey, utilisant deux types de stratégies automatisées : la stratégie supra-luminaire utilisant les 135° principaux et utilisée pour le dépistage, et les tests de seuil mesurant la sensibilité rétinienne de chaque point testé afin de quantifier l'ensemble du champ visuel, central, périphérique ou complet.

Le programme le plus utilisé pour les glaucomes est le 24-2 et le test de seuil des 10° centraux dans les stades avancés (10-2).

L'évolution du glaucome peut être surveillée par plusieurs indices mesurés grâce au champ visuel :

- Le GPA2 : Le Humphrey propose un programme particulièrement intéressant pour le glaucome : le GPA2 qui permet d'analyser la progression (guided progression analysis 2) en prenant deux champs visuels comme base d'analyse et en les comparant entre eux. Les résultats obtenus au GPA permettent d'évaluer la probabilité statistique que tel ou tel point du champ visuel se soit réellement aggravé ou non.
- La déviation moyenne (MD, mean deviation) : calculée par rapport à la sensibilité rétinienne normale pour l'âge, pouvant être diminuée par un trouble des milieux (opacification cristallinienne par exemple)

- La déviation individuelle (PSD, pattern standard deviation) : diminue en cas d'hétérogénéité des déficits, peu utile en cas d'atteinte diffuse.
- Le VFI (visual field index) : il permet de calculer l'indice du champ visuel tout en étant pondéré en fonction de la distance des points déficitaires par rapport au point de fixation. Plus simplement, le VFI traduit l'impact des déficits sur la qualité de la vision globale. Plus un point est proche du centre, plus sa valeur sera grande et impactera le VFI.

Les atteintes campimétriques dans le GPAO

La topographie des déficits du CV respecte une systématisation du faisceau de fibres nerveuses endommagé au niveau de la papille optique. L'atteinte localisée au niveau du corps cellulaire des axones des cellules ganglionnaires rétiniennes définit la géographie des cellules lésées :

- Déficit diffus :

Un déficit diffus peut être le mode de découverte du glaucome⁴, et se retrouve en général en cas d'HTIO sévère. Ce déficit atteint l'ensemble du CV, y compris le seuil fovéolaire.

- Le ressaut nasal :

C'est un signe très fréquent au début d'une atteinte glaucomateuse³⁹, et se localise à la limite des 30° centraux dans un héli-champ.

- Le scotome para-central :

Un scotome para-central isolé est classique dans les glaucomes débutants ou à pression normale (GPN) et siège le plus souvent entre 1 et 10° du point de fixation.

Le scotome arciforme :

Appelé aussi scotome de Bjerrum, il correspond à un déficit fasciculaire complet « en éventail » s'élargissant du centre vers la périphérie entre 10 et 30° du point de fixation.

- Les déficits avancés :

Ils représentent un scotome de l'ensemble du CV, avec une préservation relative de l'aire centrale. C'est à ce stade que le CV 10-2 est utilisé⁴.

- Le CV agonique :

C'est le stade ultime de la maladie, avec un déficit presque total emportant la vision centrale avec la persistance d'un fin réseau de fibres maculaires expliquant la persistance d'une acuité visuelle notable et une sensation de vision tubulaire.

Il existe d'autres types de champs visuels pour l'étude précoce des déficits visuels ou dans le cadre d'autres pathologies ophtalmologiques ou neurologiques qui ne sont pas détaillés ici.

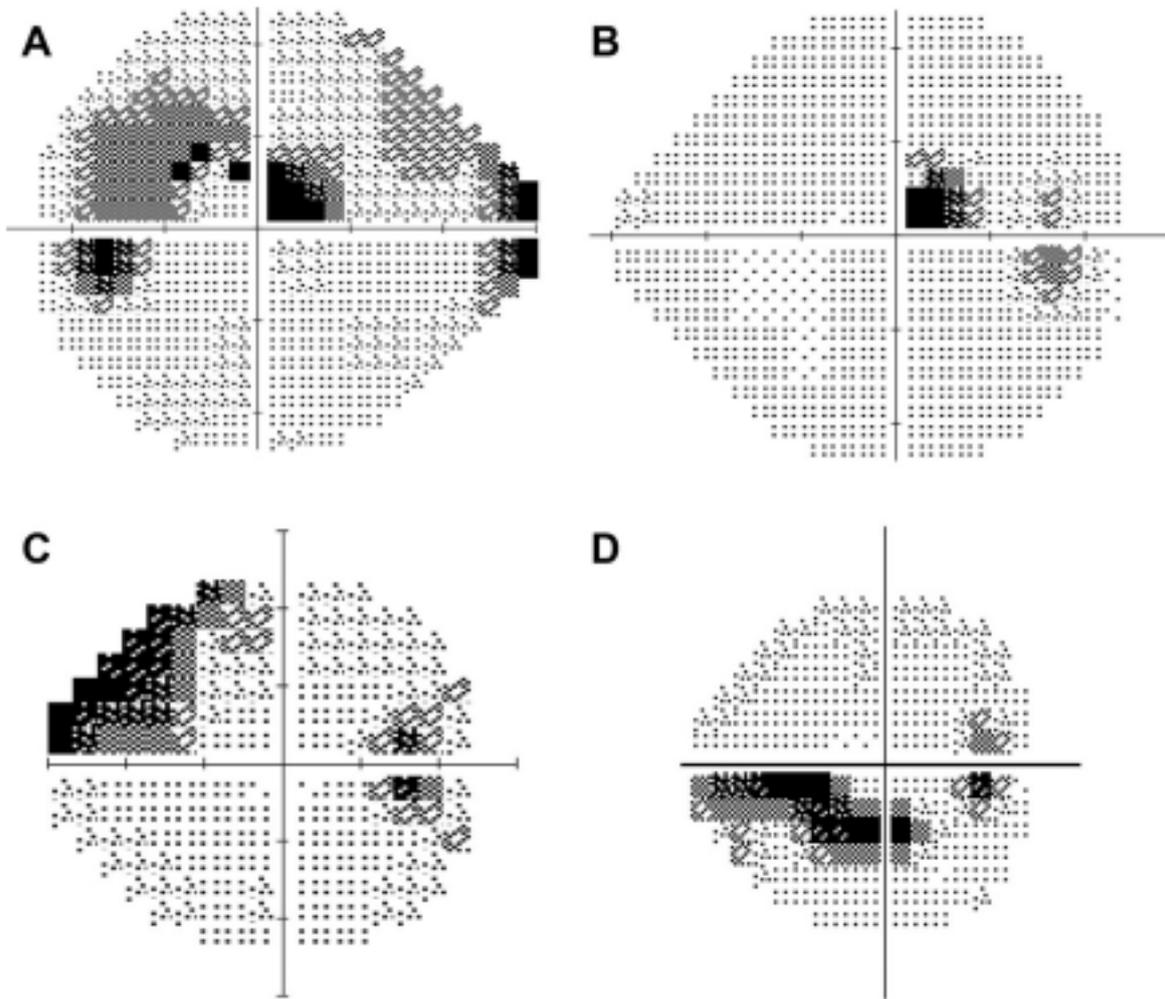


Figure B (A, B, C, D) 4 exemples d'atteinte campimétrique glaucomateuse. L'atteinte respecte généralement le méridien horizontal. Les zones en gris foncé correspondent aux zones où l'intensité lumineuse du stimulus doit être augmentée pour que le patient le détecte.

I. 2. b. 2) Structurel

Anatomie du nerf optique

Le nerf optique correspond au premier nerf des nerfs crâniens. Il se divise en deux parties principales : une partie intraoculaire, examinable au fond d'œil, comprenant la couche des cellules ganglionnaires rétiniennes, la couche des fibres

nerveuses rétiniennes et la papille (tête du nerf optique), et une partie rétrobulbaire jusqu'au corps géniculé latéral.

La papille optique correspond à la tête du nerf optique et représente la zone d'intérêt principale pour l'étude des glaucomes.

La partie antérieure du nerf optique est entièrement vascularisée par les artères ciliaires postérieures issues de l'artère ophtalmique, branche de l'artère carotide interne, puis le drainage veineux s'effectue principalement par la veine centrale de la rétine.

L'analyse de la papille est un élément central de l'examen d'un patient glaucomateux ou suspect de glaucome. Cette analyse passe par l'examen direct de la papille au fond d'œil, et l'examen structurel via différentes techniques d'imagerie pour se rapprocher des réalités anatomiques.

Évaluation anatomique clinique du nerf optique

L'examen clinique de la papille peut se faire par ophtalmoscopie directe, en lampe à fente ou par photographie.

L'examen permettra d'évaluer⁴⁰ :

- La taille de la papille⁴¹

La taille de la papille est très variable d'un individu à l'autre, voire entre les deux yeux d'un même individu avec une asymétrie papillaire évaluée à 10%⁴

Il existe différentes caractéristiques en fonction de la taille de la papille :

- Grande papille optique (diamètre supérieur à 2mm) :

Plus de fibres nerveuses, plus grand rapport C/D, plus fréquent chez les mélanodermes, peut être associée à la myopie forte⁴².

- Petite papille optique (diamètre inférieur à 1,4mm) :

Petit rapport C/D, moins de fibres nerveuses, plus fréquentes dans la population caucasienne, peut être associée à l'amblyopie, l'hypoplasie du nerf optique, des drusen du NO, des pseudo-œdèmes du NO, et aux neuropathies optiques ischémiques antérieures non artéritiques⁴².

- L'excavation papillaire et l'évaluation du rapport cup/disc⁴³

L'excavation papillaire correspond à la portion centrale de la papille dépourvue de fibres nerveuses. Le rapport C/D représente le rapport entre le diamètre de l'excavation (C=cup) sur le diamètre de la papille (D=Disc). La règle « ISNT » permet au clinicien d'évaluer le caractère glaucomateux ou non en fonction de l'épaisseur des fibres qui doit être plus importante en inférieur qu'en supérieur, qu'en nasal, et qu'en temporal. Dans le glaucome, la perte en fibres nerveuses s'accompagne d'un élargissement de l'excavation papillaire.

- L'aspect de l'anneau neurorétinien (ANR) est physiologiquement de couleur orangé-rose. Cet aspect peut varier dans le glaucome avec :
 - Le refoulement des vaisseaux sanguins circumlinéaires est un signe d'amincissement précoce de l'ANR.
 - Le signe de la baïonnette avec des vaisseaux ayant une double angulation traduisant une forte angulation de l'entrée des vaisseaux dans la papille et soulignant une excavation importante.
 - Les hémorragies peripapillaires : pouvant traduire une évolution rapide de la pathologie glaucomateuse^{44,45}. Elles sont plus fréquemment

retrouvées dans les glaucomes à pression normale, mais peuvent se retrouver chez des sujets non glaucomateux ayant un terrain vasculaire.

- La visualisation de la lame criblée au fond de la papille se remarque dans les glaucomes avancés.
- L'atrophie péripapillaire en zone bêta (temporale) est caractérisée par une atrophie chorioretinienne adjacente à l'ANR et permettant de visualiser la sclère et les vaisseaux choroïdiens. Cette zone bêta est plus large et plus fréquente chez les sujets atteints de glaucome et constitue un facteur de risque de progression de la maladie^{41,46}.

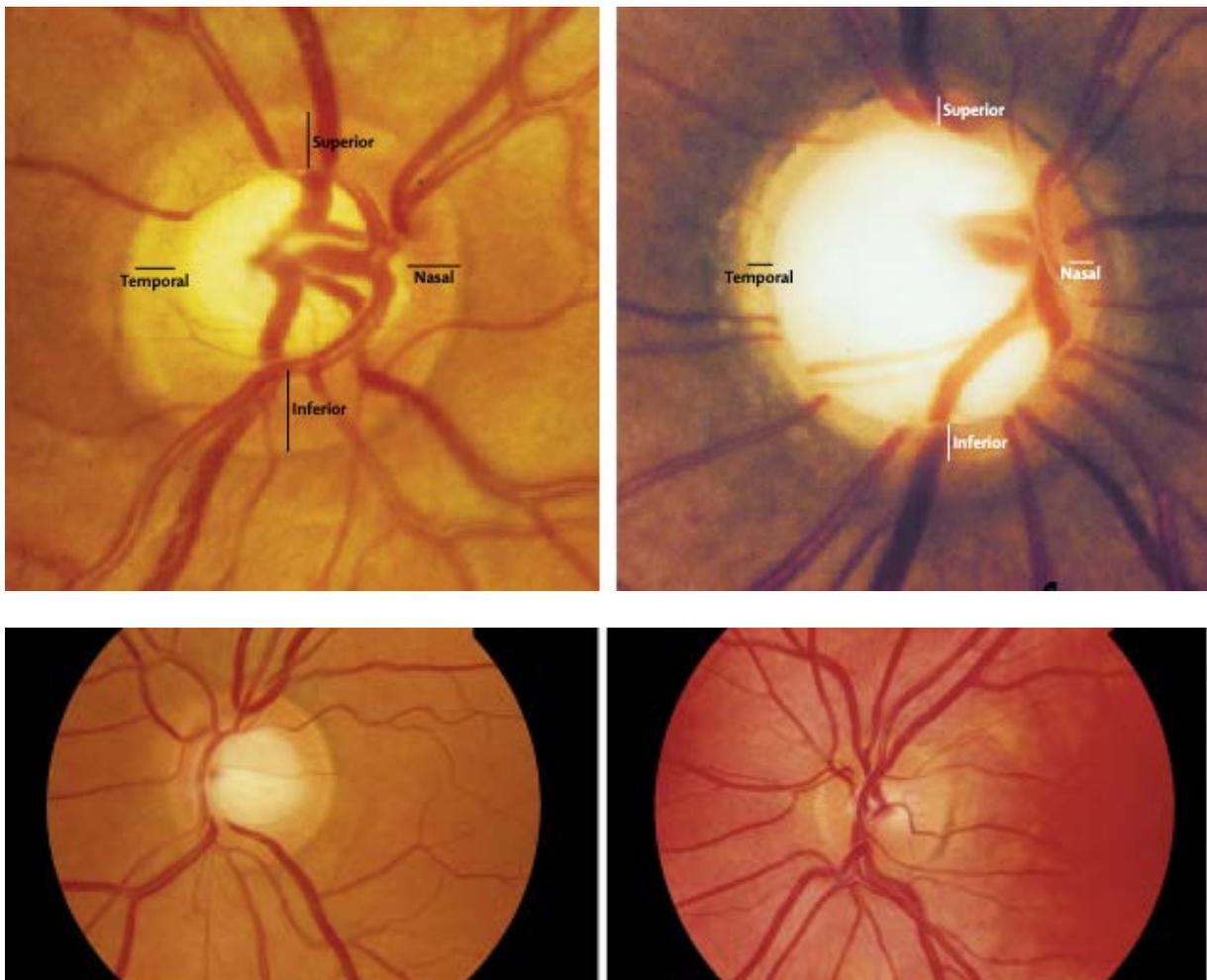


Figure C: grande papille optique, Figure petite papille. Le rapport C/D est différent mais proportionnel à la taille de la papille, la figure A n'est pas pathologique, l'ANR est bien coloré, avec respect des règles ISNT.

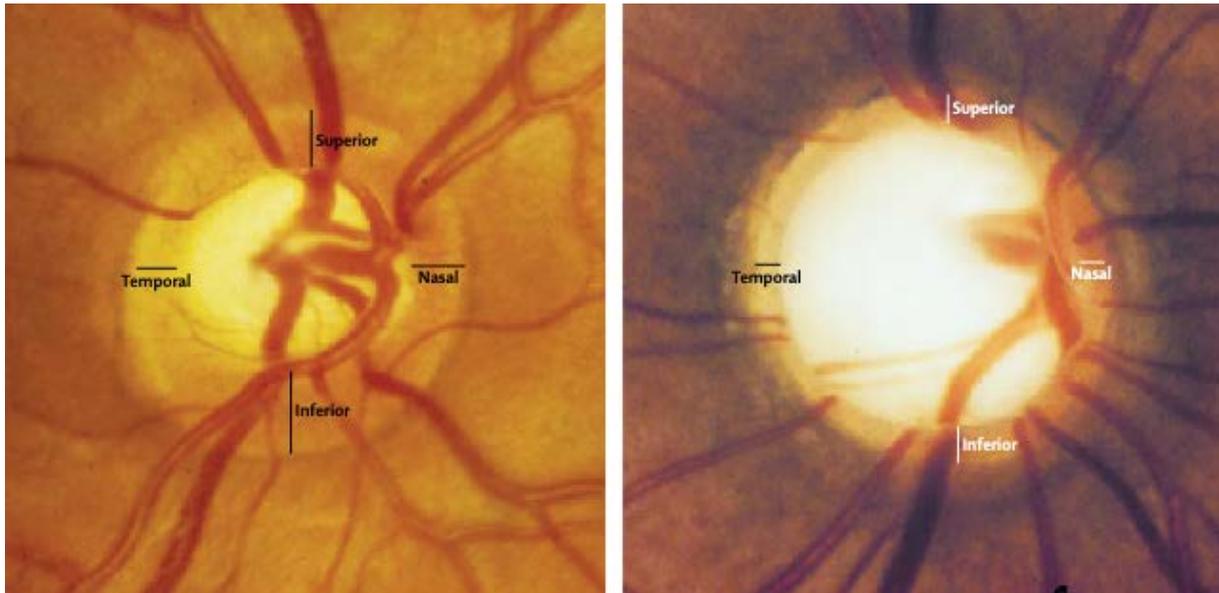


Figure D rétinophoto de papille: Papille non excavée (photo de de gauche), excavation papillaire avancée (photo de droite)

L'OCT (Tomographie par Cohérence Optique)

Contrairement à l'analyse structurelle de nerf optique au cours de l'examen ophtalmologique par le praticien, l'OCT est une analyse objective de l'anatomie du nerf optique, et utilisable en pratique courante. Son principe repose sur l'interférométrie au laser, qui combine l'analyse des longueurs d'onde de la lumière de référence (infra-rouge) et de la lumière réfléchiée par les structures de l'œil.

Son utilisation en glaucomatologie a bouleversé les modalités de dépistage, de diagnostic et de surveillance. Il permet une imagerie tissulaire de la morphologie du nerf optique en haute résolution, et permet d'obtenir des mesures quantitatives reproductibles de l'épaisseur des fibres nerveuses rétiniennes peripapillaires (RNFL). La reproductibilité de cet examen fait son importance dans le suivi des glaucomes, mais certains facteurs peuvent faire varier la fiabilité des mesures (trouble des milieux, dysversion papillaire, atrophie optique sévère).

Il permet un diagnostic précoce de la perte nerveuse via des abaques indexées sur des individus sains du même âge. Les logiciels embarquent des bases normatives, basées sur l'âge et sur les groupes ethniques, qui permettent cette comparaison. Dans la pathologie glaucomateuse, trois sous type d'OCT sont utilisés en fonction de la zone anatomique à étudier : la papille optique (ONH : optic nerve head), le RNFL détaillé ci-dessus, et l'épaisseur des couches rétinienne internes de la zone maculaire (GCC pour ganglion cell complex).

A noter, l'utilisation des OCT de segment antérieur dans les glaucomes à angle fermés, fermables ou phacomorphiques afin d'évaluer la profondeur de chambre antérieure, la mesure de la flèche cristallinienne ou le degré d'ouverture de l'angle iridocornéen, dans les différents cadrans et différentes ambiances lumineuses (scotopiques ou photopiques)

La gonioscopie

La gonioscopie est un examen indispensable à réaliser en consultation pour la prise en charge du glaucome, elle s'accompagne de l'évaluation de la profondeur de chambre en lampe à fente, en estimant le score de van-herick⁴⁷. La gonioscopie est une des premières étapes pour caractériser le type de glaucome : ouvert, fermé, pigmentaire, secondaire... C'est l'examen de référence pour le diagnostic positif de glaucome à angle fermé⁴⁸. Elle est réalisée en consultation après application d'un topique anesthésiant à l'aide d'un verre à gonioscopie directement posé sur la cornée afin de visualiser l'angle sur 360° (*figure E*) et permettant d'établir la classification de schaffer. Un angle est considéré comme ouvert à partir du stade 2 de schaffer (*Figure F*).

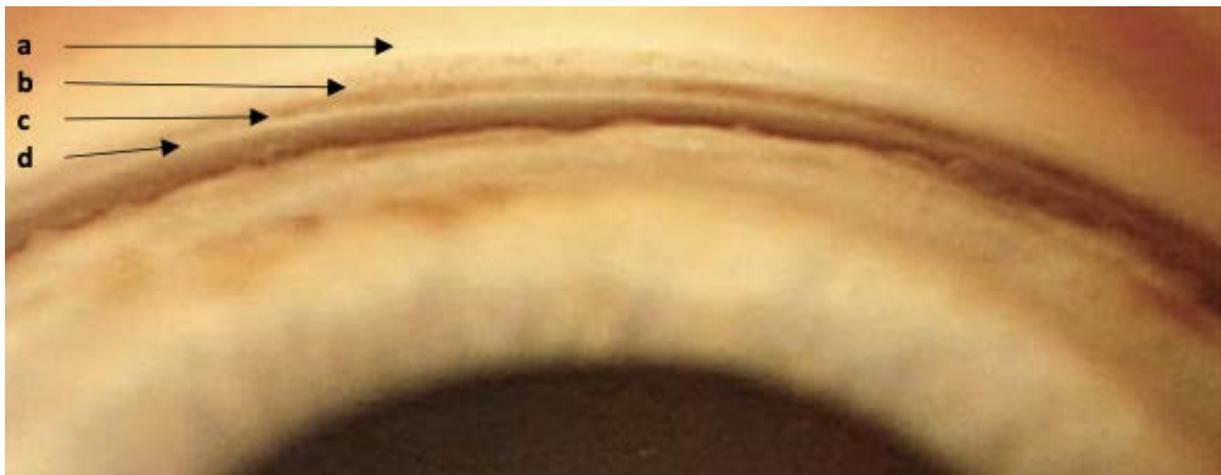


Figure E angle iridocornéen visualisé en gonioscopie: ligne de Schwalbe (a), trabéculum (b), éperon scléral (e), bande ciliaire(d)

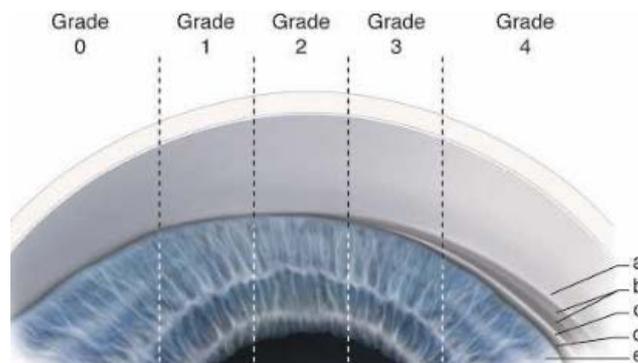


Figure F : Classification de Shaffer : la ligne de Schwalbe (a), le trabéculum (b), l'éperon scléral (c), la bande ciliaire (d) et l'iris (e)

Le score OHTS

En pratique clinique, le diagnostic formel de glaucome est parfois difficile quand la pathologie est débutante, ou qu'il existe un faisceau d'arguments évocateurs d'une pathologie glaucomateuse sans atteinte anatomique objective. Le score OHTS permet d'évaluer le risque de survenue d'un glaucome à 5 ans en fonction de plusieurs facteurs.

L'étude multicentrique prospective OHTS^{19,49} a été réalisée sur 1636 patients sains entre 40 et 80 ans, dans le but de déterminer le taux d'évolution vers un

glaucome chronique dans une population de sujets présentant une HTIO. L'étude est contrôlée, avec un groupe traité et non traité, le but du traitement était d'obtenir une PIO inférieure à 24mmHg ou une réduction d'au moins 20% par rapport à la PIO initiale si elle était inférieure à 19mmHg. Cette étude réalisée sur 4 ans minimum a permis de déterminer les principaux facteurs de risque de transformation en GPAO (atteinte structurelle ou campimétrique) : l'âge du patient, le rapport C/D horizontal et vertical, l'indice PSD du CV, et la PIO. Une forte association entre l'épaisseur cornéenne centrale a été retrouvée, permettant de diviser l'ECC en trois groupes en fonction du risque de développer un GPAO : fine <555 microns, moyenne entre 555 et 588 microns, et épaisse si supérieure à 588 microns. Le groupe avec une cornée fine présentait 3,9 fois plus de risque de développer un GPAO.

L'utilité du score OHTS réside, en pratique clinique, pour la prise en charge des cas « frontière » ou « à risque » chez lesquels le clinicien peut hésiter à initier un traitement hypotonisant. En effet, 90% des HTIO ne développeront pas de GPAO, mais les 10% des patients ayant présenté une conversion vers le glaucome avéré peuvent être protégés par le traitement, sans savoir si cette prévention sera efficace au très long cours⁵⁰.

D'autres études ont permis de créer des scores de risque de développer un GPAO comme l'EMGT (*early manifest glaucoma treatment study*), le CIGTS (*Collaborative initial glaucoma treatment study*), le CNTGS (*collaborative normal tension glaucoma study*), le AGIS (*advanced glaucoma intervention study*)⁵⁰.

I. 3. Les principaux types de glaucomes

I. 3. A. Angle ouvert

I. 3. A. 1) Le glaucome primitif à angle ouvert (GPAO)

Définition et pathogénie

Selon la définition actuelle de l'EGS (European Glaucoma Society) :

Le glaucome primitif à angle ouvert est une maladie chronique, progressive, potentiellement cécitante et irréversible, entraînant une perte cellulaire et de fibres nerveuses au niveau de la papille optique, et par conséquent un déficit campimétrique. L'angle iridocornéen est ouvert et de morphologie physiologique. Les principaux facteurs de risques sont la PIO et l'âge. Selon la définition actuelle de l'EGS (European Glaucoma Society), plusieurs facteurs génétiques sont connus pour prédisposer la survenue d'un GPAO et sont toujours en cours d'évaluation⁵¹.

Le GPAO est donc une pathologie neurodégénérative (rétinienne), dans laquelle l'apoptose des cellules ganglionnaires rétiniennes joue un rôle central. Quatre facteurs majeurs d'agression favorisent la perte neuronale : la carence en neurotrophines, l'excitotoxicité du glutamate, l'ischémie et le stress oxydatif, et l'activation gliale. C'est via une approche globale, prenant en compte ces quatre éléments principaux, que la stratégie thérapeutique sera la plus efficace.

Clinique

Le GPAO est une maladie chronique insidieuse, lentement progressive et indolore. L'atteinte est principalement bilatérale et souvent asymétrique. Le retentissement symptomatique est tardif, et quand il est présent, est signe d'une pathologie déjà avancée. Le principe de dépistage précoce est donc indispensable, afin de prendre en charge la maladie avant son retentissement clinique. L'évaluation

clinique et paraclinique détaillée ci-dessous doit être systématique et utilisée en pratique courante.

I. 3. A. 2) Le glaucome pigmentaire

Le glaucome pigmentaire est plus rare que le GPAO mais survient chez des patients plus jeunes, en moyenne au cours de la 5^{ème} décennie⁵². Le syndrome de dispersion pigmentaire survient avant l'apparition de la neuropathie glaucomateuse. Le SDP est caractérisé par une insertion irienne concave, entraînant un frottement du stroma irien sur le cristallin et les fibres zonulaires, et la libération de pigment dans le segment antérieur de l'œil où il sera phagocyté^{53,54}. La prévalence du SDP était estimée à 2,45% en Europe en 1993⁵⁵. Environ 40%⁵⁶ des SDP développeront une HTIO et 15% se transformeront neuropathie pigmentaire⁵⁷.

L'accumulation de pigments au niveau du réseau trabéculaire peut entraîner une surcharge de la capacité de phagocytose, la mort des cellules de l'épithélium trabéculaire et à terme une obstruction de la voie d'écoulement trabéculaire.

L'examen clinique permet d'orienter le diagnostic de dispersion pigmentaire (*Figure G*) :

- En lampe à fente : une transillumination irienne circonférentielle, un faisceau de Krükenberg correspondant à un dépôt de pigments sur l'endothélium cornéen, un tyndall pigmentaire, et des dépôts pigmentaires sur l'iris la zonule le cristallin ou la hyaloïde antérieure formant la ligne de Scheie.
- En gonioscopie : une pigmentation marquée du trabéculum, associée à une insertion irienne concave.

- En OCT de chambre antérieure : permet de visualiser le bloc pupillaire inverse en condition photopique.

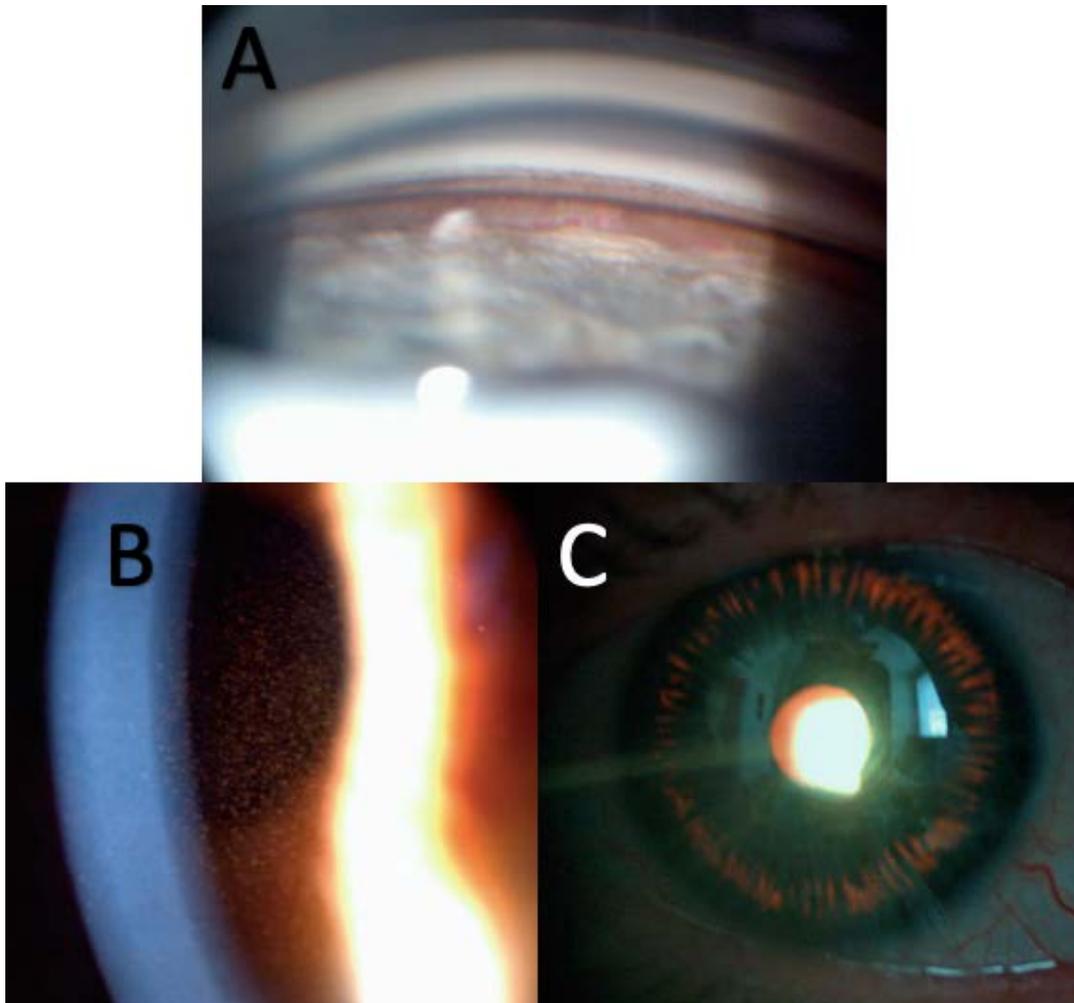


Figure G (A) trabéculum pigmenté associé à une insertion irienne concave, (B) faisceau de Krükenberg, (C) transillumination irienne circonférentielle.

I. 3. A. 3) Le glaucome pseudoexfoliatif (GXF)

Le glaucome exfoliatif est un glaucome secondaire à l'accumulation de matériel protéique exfoliatif (essentiellement composé de fibrilles anormales) dans les structures antérieures de l'œil. Ces dépôts peuvent également se localiser dans d'autres organes (cœur, poumons, vaisseaux et méninges.) Il est particulièrement présent en Islande et en Scandinavie continentale avec un taux d'incidence de 46 à

57%³⁴. La physiopathologie est mal connue mais une association de facteurs génétiques et environnementaux (consommation de café, exposition aux UV) jouerait un rôle important. L'atteinte est bilatérale et asymétrique et peut conduire rapidement à la cécité par dégradation rapide du champ visuel, et une cataracte nucléaire de survenue précoce et associée à des complications chirurgicales non négligeables dans 5 à 10% des cas. Il se caractérise par des fluctuations importantes de la PIO.

Le matériel exfoliatif s'accumule sur l'ensemble du trabéculum, de la voie uvéosclérale, et du réseau de drainage épisclérale. On peut également retrouver du matériel exfoliatif au niveau des structures de la lame criblée et du réseau vasculaire alimentant la papille, favorisant l'altération du nerf optique et le développement du glaucome³⁵.

L'examen clinique permettra de faire le diagnostic avec des dépôts localisés sur la capsule antérieure du cristallin, des dépôts givrés sur le sphincter irien, des dépôts sur l'endothélium cornéen, des dépôts zonulaires parfois responsables d'un phacodonésis, et des dépôts visibles à la gonioscopie formant une ligne de Sampaolesi.



Figure H Dépôts pseudoexfoliatifs sur la capsule antérieure (gauche), et sur la colerette irienne (droite).

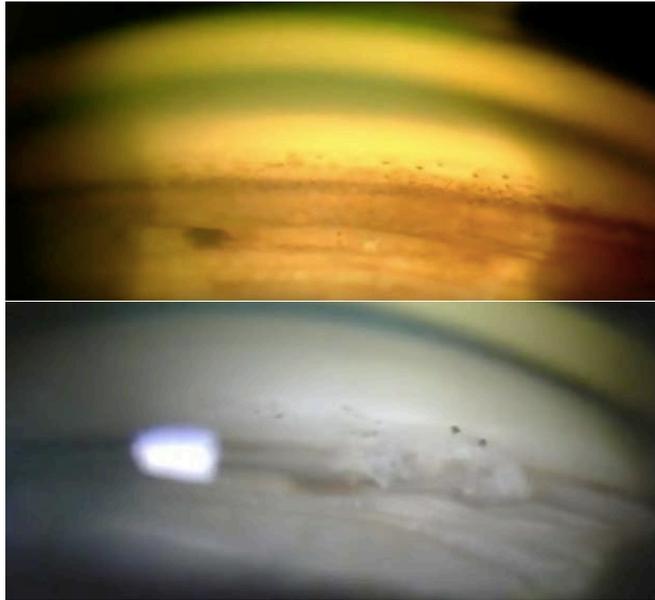


Figure 1 Gonioscopie : dépôts pseudoexfoliatifs dans l'angle iridocornéen (en bas), ligne de sampaolesi (en haut)

I. 3. A. 4) Le glaucome à pression normale (GPN)

Le glaucome à pression normale est une neuropathie optique similaire au GPAO, en dehors d'une pression inférieure aux normes établies. Cependant, cette définition est de moins en moins valable, la notion d'hypertonie étant régulièrement réévaluée (la notion de pachymétrie par exemple) et récemment supprimée de la définition du GPAO. En raison des similitudes entre GPN et GPAO, il a été postulé qu'ils représentent un continuum. Il est cependant connu que le GPN est plus fréquemment associé à des facteurs de risques cardiovasculaires, un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, une fréquence plus importante des hémorragies péripapillaires et des gènes spécifiquement impliqués⁵⁸.

I. 3. A. 5) Les glaucomes secondaires

Il existe plusieurs étiologies de glaucome secondaire à angle ouvert :

- Le glaucome corticoinduit, par élévation de la pression intraoculaire. Le risque de développer un glaucome corticoinduit est plus élevé chez les patients âgés, les patients déjà atteints de GPAO ou des GPAO dans la famille (au premier degré), les patients atteints de diabète ou de pathologies inflammatoires systémiques comme les pathologies rhumatismales, et chez les patients myopes⁵⁹.
- Le glaucome uvéitique : l'inflammation peut entraîner des altérations des structures angulaires avec une fibrose trabéculaire responsable de l'augmentation de la PIO, ou via la présence de dépôts inflammatoires. C'est le cas par exemple des iridocyclites de Fuchs, du syndrome de Posner-Schlossmann, les uvéites liées aux virus du groupe herpès et autres.
- La récession angulaire post traumatique : par altération des structures trabéculaires.
- Les glaucomes par augmentation de la pression veineuse épisclérale : syndrome de Sturge-weber-krabbe, syndrome cave supérieur, les orbitopathie dystyroïdienne ou tumorales⁶⁰.

I. 3. B. Les glaucomes à angle fermé

Chroniques

Le Glaucome chronique par fermeture de l'angle touche 5,9 millions de personnes en 2020⁶¹. Il comporte en moyenne trois fois plus de risque de troubles

visuels en comparaison avec le GPAO. L'élévation de la PIO est directement liée à la fermeture de l'angle dans ce type de glaucome par apposition de la racine de l'iris ou par le développement de synéchies antéropostérieures.

Les principaux traitements ont pour but de dégager les structures angulaires : contrairement au glaucome à angle ouvert où la trabéculopathie, idiopathique ou non, prédomine, il s'agit ici d'une obstruction trabéculaire par l'iris, et il convient en premier lieu de traiter cette obstruction trabéculaire par différents moyens physiques (iridotomie périphérique, iridoplastie, phacoémulsification). Si celle-ci n'est pas levée précocement, une trabéculopathie risque de s'installer, et on parlera de glaucome "mixte" une fois l'angle réouvert.

Aigus

La crise aiguë fermeture de l'angle non résolutive est une urgence ophtalmologique. La montée pressionnelle est souvent élevée (50 à 100mmHg) et est associée à des douleurs intenses, une hyperhémie conjonctivale, un œdème cornéen, une semi-mydriase, et un angle fermé en gonioscopie.

Le traitement est urgent et consiste à faire baisser la PIO rapidement par des traitements topiques et systémiques puis quand la PIO diminue et la cornée s'éclaircit, une iridotomie périphérique bilatérale est réalisée.

Secondaires

Les glaucomes secondaires par fermeture de l'angle sont liés à deux événements principaux :

Un bloc pupillaire : séclusion pupillaire (SAP sur 360°), subluxation cristalinienne, « *capsular block syndrome* » chez les pseudophakes, le bloc pupillaire de l'aphake, ou un implant de chambre antérieur sans réalisation préalable d'iridotomie périphérique.

Sans bloc pupillaire : uvéite antérieure chronique, glaucome néovasculaire, effusion uvéale, tumeur de la chambre postérieure, contraction fibro-vasculaire rétro-lenticulaire dans les rétinopathies du prématuré ou dans les proliférations vitréo-rétiniennes, ou le glaucome malin (bloc cilio-lenticulaire).

I.4. La pression intraoculaire

D'un point de vue physiopathologique et thérapeutique, la pression intraoculaire (normale entre 10 et 21mmHg) est le principal facteur de risque modifiable du glaucome, l'évolution de la pathologie étant majoritairement stoppée quand une réduction de 30 à 50% de la PIO est obtenue⁶².

La pression régnant à l'intérieur du globe oculaire résulte d'un équilibre entre son contenu et son contenant. La pression intraoculaire est en grande partie résultante d'un équilibre entre sécrétion et élimination de l'humeur aqueuse, celle-ci représentant le principal élément dont le volume peut rapidement varier à l'intérieur du globe oculaire. Dans l'étude de référence Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT), pour chaque mmHg de PIO en moins, le risque de progression du glaucome diminuerait d'environ 10%⁶³.

L'augmentation de la pression intraoculaire est liée à la diminution de l'élimination de l'humeur aqueuse principalement par augmentation des résistances à l'écoulement au niveau du réseau trabéculaire et du canal de Schlemm. Dans le GPAO avec hypertonie intraoculaire, cette trabéculopathie est idiopathique.

I.4.A. Principes de mesure

De par son implication prépondérante dans la pathologie glaucomateuse, la mesure répétée de la PIO fait partie des étapes incontournables de l'examen ophtalmologique de routine.

Tonométrie

La tonométrie permet de mesurer la pression intraoculaire. La méthode de mesure de référence est la tonométrie par aplanation de Goldmann⁵⁷.

La tonométrie à air pulsée permet la prise de la PIO sans contact, ne nécessitant donc pas d'anesthésie cornéenne. C'est la méthode de dépistage la plus largement utilisée, bien que moins fiable que la tonométrie à l'aplanation⁶⁴.

La tonométrie à l'aplanation est réalisée après instillation d'un collyre anesthésiant, puis d'une goutte de fluorescéine. Un biprisme en plastique à usage unique (le plus souvent) est positionné au centre de la cornée et permet la visualisation du ménisque de larmes, qui prend la forme de 2 demi-disques bleus bordés d'une ligne verte de fluorescéine correspondant à la limite de la cornée aplanée. L'examineur peut alors ajuster la force exercée sur le biprisme à l'aide de la molette du tonomètre, jusqu'à l'obtention d'un affrontement des deux demis-mires, puis la valeur obtenue est lue sur le tonomètre et représente la PIO la plus fiable mais nécessitant la compliance du patient.



Figure J L'aplanomètre de Goldmann.

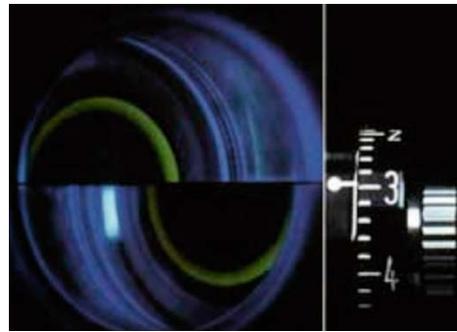


Figure K image des mires de fluorescéine permettant la mesure de la PIO à l'aplanation.

Pachymétrie

La réalisation d'une pachymétrie cornéenne est indispensable pour l'interprétation de la PIO. La mesure doit s'effectuer au centre de la cornée, là où celle-ci est la plus fine. Une cornée épaisse surestime la PIO, et à l'inverse une cornée fine la sous-estime, avec dans ce cas un risque de sous-estimer le risque de survenue d'un glaucome. Les patients atteints de glaucome sévère sont plus susceptibles d'avoir une épaisseur cornéenne centrale fine, et une épaisseur cornéenne centrale $<520\mu\text{m}$ est significativement associée à une excavation papillaire plus importante⁶⁵. En somme, les patients avec une pachymétrie fine sont plus susceptibles d'être diagnostiqués à un stade avancé par sous-estimation de la PIO, quelle que soit la technique de

tonométrie utilisée⁶⁶. Il n'existe pas d'échelle de conversion validée entre PIO et ECC, les valeurs de « PIO corrigée » données par certains appareils de mesure sont données à titre indicatif.

Dans une méta-analyse⁶⁷ des publications sur l'épaisseur cornéenne centrale, il apparaît qu'un épaissement de 100µm aboutit à une surestimation de la PIO d'environ 5mmHg.

L'épaisseur cornéenne centrale « normale » n'est pas définie, la borne « cornée fine » non plus, mais dans le score OHTS¹⁹, une ECC inférieure à 555 microns est déjà considérée comme fine (explications détaillée dans le paragraphe consacré au score OHTS).

I. 4. B. Variation de la pression intraoculaire

Il existe plusieurs facteurs de variations de la pression intraoculaire, physiologiques et acquis. La PIO varie physiologiquement sur une journée, avec un pic le matin pour diminuer pendant la journée et le soir. Cette variation est au moins partiellement liée au rythme de production de l'humeur aqueuse⁶⁸ et à la pression veineuse épisclérale (et donc à la station en décubitus ou en procubitus du patient, soulignant là nos limites à la compréhension de la physiopathologie de la maladie).

Les autres facteurs pouvant faire varier la PIO permettent de faire le lien avec les facteurs de risque de développement d'un glaucome, comme précisé précédemment : la pression artérielle, la respiration, la fréquence cardiaque par exemple^{20,29-31,33,69,70}.

I. 4. B. 1) L'humeur aqueuse

I. 4. B. 1). a. Composition et fonction

L'humeur aqueuse a plusieurs utilités, notamment celle de fournir des biomolécules essentielles (électrolytes, protéines, glucose, vitamines et leurs cofacteurs) aux différentes structures intraoculaires, ainsi que l'élimination des déchets issus du renouvellement cellulaire intraoculaire. La présence d'humeur aqueuse est également essentielle au maintien d'une pression intraoculaire (PIO) stable, permettant la stabilité de l'ensemble du système optique⁷¹.

La PIO résulte de l'équilibre entre production et excrétion d'humeur aqueuse.

Le volume de 1 à 1,5% du volume d'HA en chambre antérieure est renouvelé toutes les minutes. L'humeur aqueuse constitue l'élément hydrique remplissant le segment antérieur de l'œil. Sa composition est proche mais différente du plasma sanguin, transparente et riche en eau, composée essentiellement de vitamines et d'acide ascorbique.

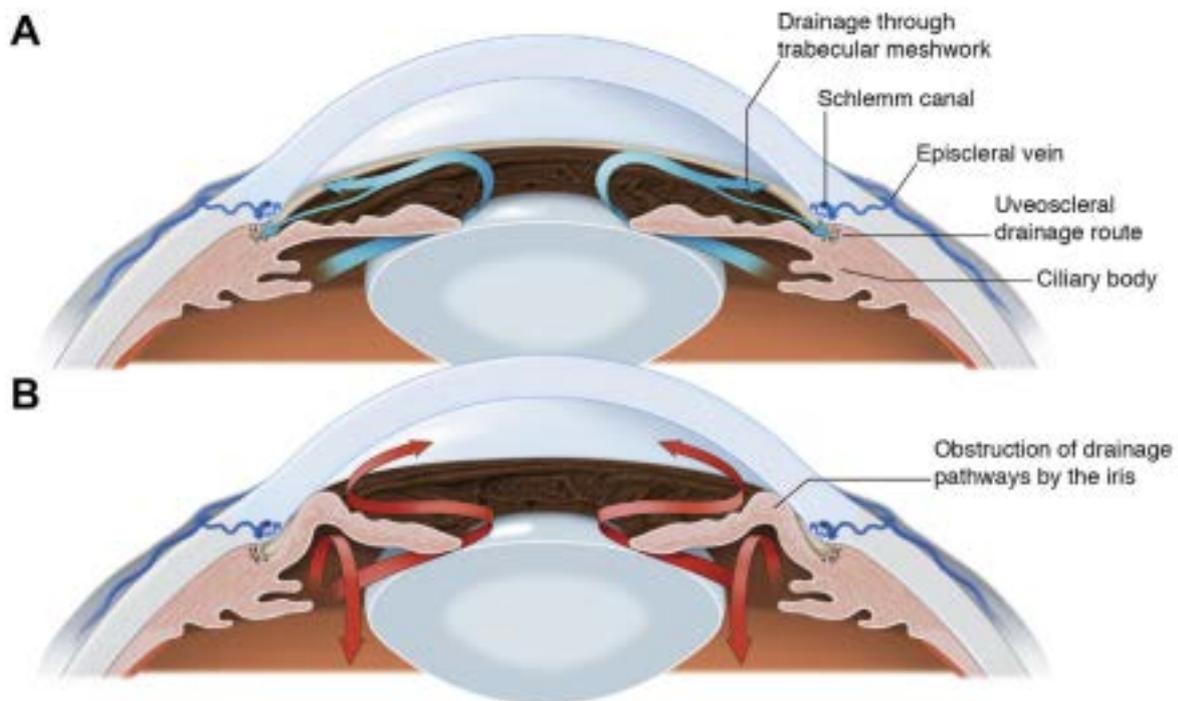


Figure L Circulation de l'humeur aqueuse : (A) trajet de production, (B) voies d'élimination. Fan et Al.

I. 4. B. 1). b. Sécrétion

L'humeur aqueuse est produite par les corps ciliaires (60 à 80 par œil chez l'Homme.) dans la chambre postérieure, et plus précisément par l'épithélium ciliaire, via les capillaires du stroma ciliaire, par lesquels des éléments sanguins participent à la création de l'humeur aqueuse par des échanges intra et extracellulaires, actifs ou passifs.

La sécrétion d'HA repose sur deux mécanismes : un passif et actif.

La sécrétion active résulte d'un transport actif de certains ions plasmatiques. Le gradient de pression entre le plasma et l'HA aboutit à une concentration plus élevée en ions dans l'HA, responsable d'une osmolarité plus élevée par rapport l'osmolarité plasmatique. Cette différence entraîne un appel osmotique de l'eau plasmatique vers

l'HA. Ce mécanisme nécessite de l'énergie métabolique fournie par plusieurs systèmes enzymatiques (pompes Adénosine-tri-phosphate dépendantes).

Les systèmes passifs fonctionnent via les phénomènes de diffusion et d'ultrafiltration : la diffusion simple d'éléments à travers la membrane plasmique en fonction des concentrations de part et d'autre de celle-ci. L'ultrafiltration décrit la séparation des molécules ou particules biologiques contenues dans un liquide en fonction de leur taille à travers des membranes sélectives pourvues de pores d'un diamètre correspondant. L'ultrafiltration dépend par ailleurs du gradient de pression existant de part et d'autre de la barrière hémato-aqueuse.

L'HA circule depuis la chambre postérieure jusqu'au cristallin, le sulcus, puis en chambre antérieure, avant d'être éliminée.

I. 4. B. 1). c. L'excrétion par voie trabéculaire

L'élimination de l'HA se fait principalement par voie trabéculaire via le filtre trabéculaire jusqu'au canal de Schlemm vers le réseau veineux épiscléral. La voie trabéculaire permet l'élimination de 70 à 90% d'HA, sa part augmentant avec l'âge par déclin de la voie uvéosclérale⁷². Le mécanisme d'excrétion trabéculaire sera détaillé dans la partie consacrée à la physiologie du trabéculum ci-dessous.

L'excrétion par voie uvéosclérale

La voie uvéosclérale permet l'élimination de l'HA par passage à travers le stroma irien, grâce à l'absence d'épithélium sur la face antérieure de la racine de l'iris, vers les faisceaux musculaires du corps ciliaire jusqu'aux espaces supra-ciliaires et supra-

choroïdiens. Puis l'HA traverse la sclère directement ou passe par les espaces péri-vasculaires (voie de pénétration des vaisseaux sanguins ou des nerfs) pour sortir de l'œil dans le tissu orbitaire. Depuis les espaces orbitaires, l'HA est en partie réabsorbée par les vaisseaux sanguins et les vaisseaux lymphatiques de la conjonctive.

Physiologie de l'excrétion

Les tissus par lesquels l'HA est éliminée, opposent physiologiquement une résistance au passage de l'HA. Les gradients de pression à l'intérieur de l'œil sont négligeables en condition physiologique, permettant de modéliser la PIO grâce aux principes de la mécanique des fluides :

$$Q_t = E_t = E_{trab} + E_u = C_{trab} \times (P_i - P_e) + E_u$$

Q_t =production / E_t =élimination / E_{trab} =élimination trabéculaire/ E_u =élimination uvéosclérale / C_{trab} =facilité d'écoulement (inverse de la résistance à l'écoulement $1/r$) / P_i =PIO / P_e =pression veineuse épisclérale / $P_i - P_e$ =différence de pression entre intérieur et extérieur du globe

Cet équilibre est applicable en condition physiologique où production = élimination.

I. 5. L'angle iridocornéen

Cette zone anatomique du bulbe oculaire nous intéresse ici particulièrement, par la compréhension physiologique de ses différentes structures et par son anatomie précise, permettant de comprendre le fonctionnement de l'iStent inject, et ses perspectives d'efficacité.

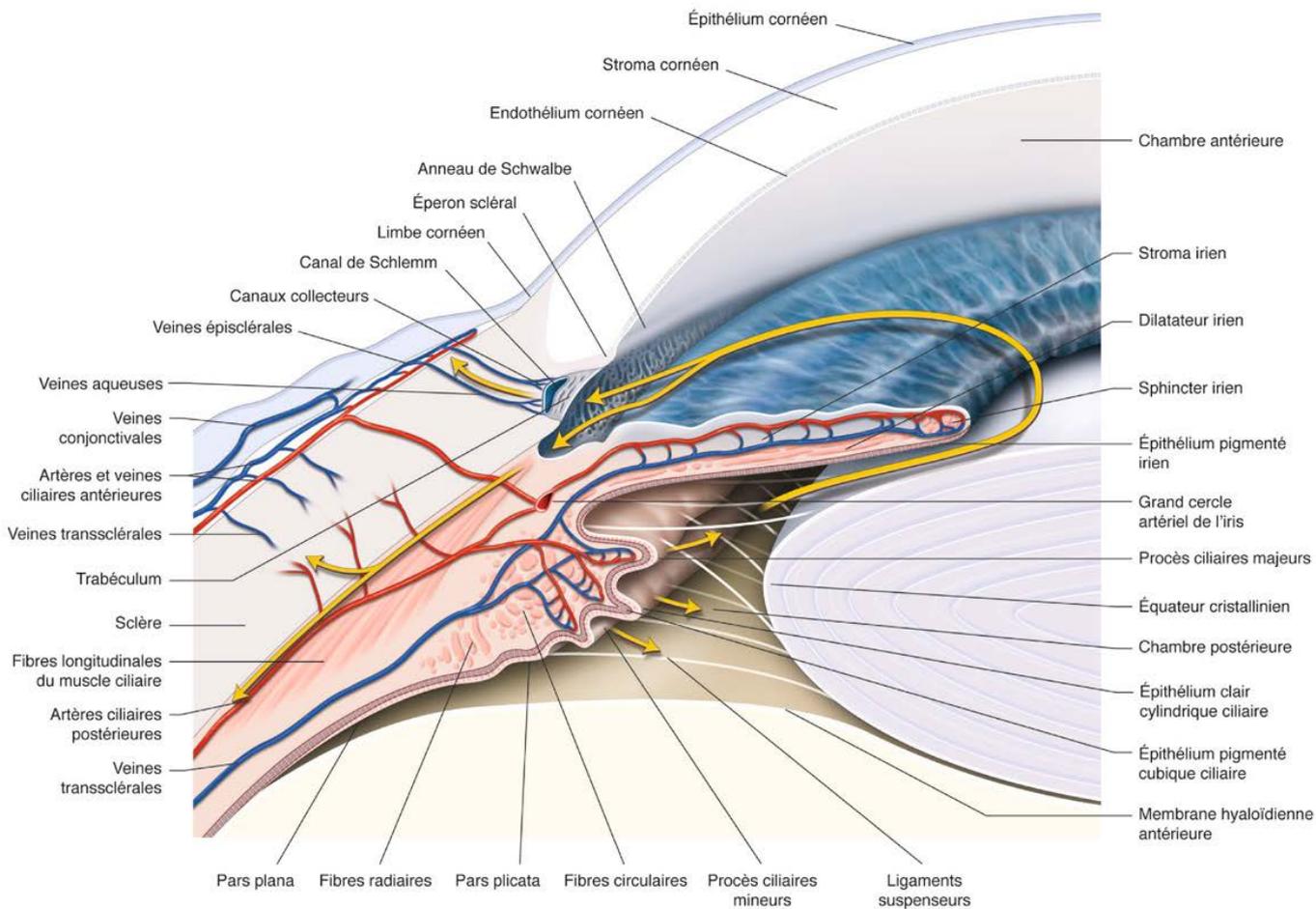


Figure M anatomie de l'angle iridocornéen issu du rapport SFO 2014.

I. 5. A. Généralités anatomiques

L'angle iridocornéen est formé par la racine de l'iris en arrière et la cornée périphérique en avant. L'importance de cette structure anatomique réside dans le fait que la grande majorité des systèmes de drainage de l'humeur aqueuse se trouvent dans cette région : le réseau trabéculaire et le canal de Schlemm (CS)⁷³. Les éléments constituant l'angle d'avant en arrière sont : l'anneau ou ligne de Schwalbe, le réseau trabéculaire, l'éperon scléral, et la bande ciliaire.

L'ensemble des éléments permettant l'élimination de l'humeur aqueuse sont regroupés dans une zone anatomique très restreinte et comprennent : le réseau trabéculaire, le canal de Schlemm et les canaux collecteurs.

I. 5. A. 1) Le trabéculum

Anatomie

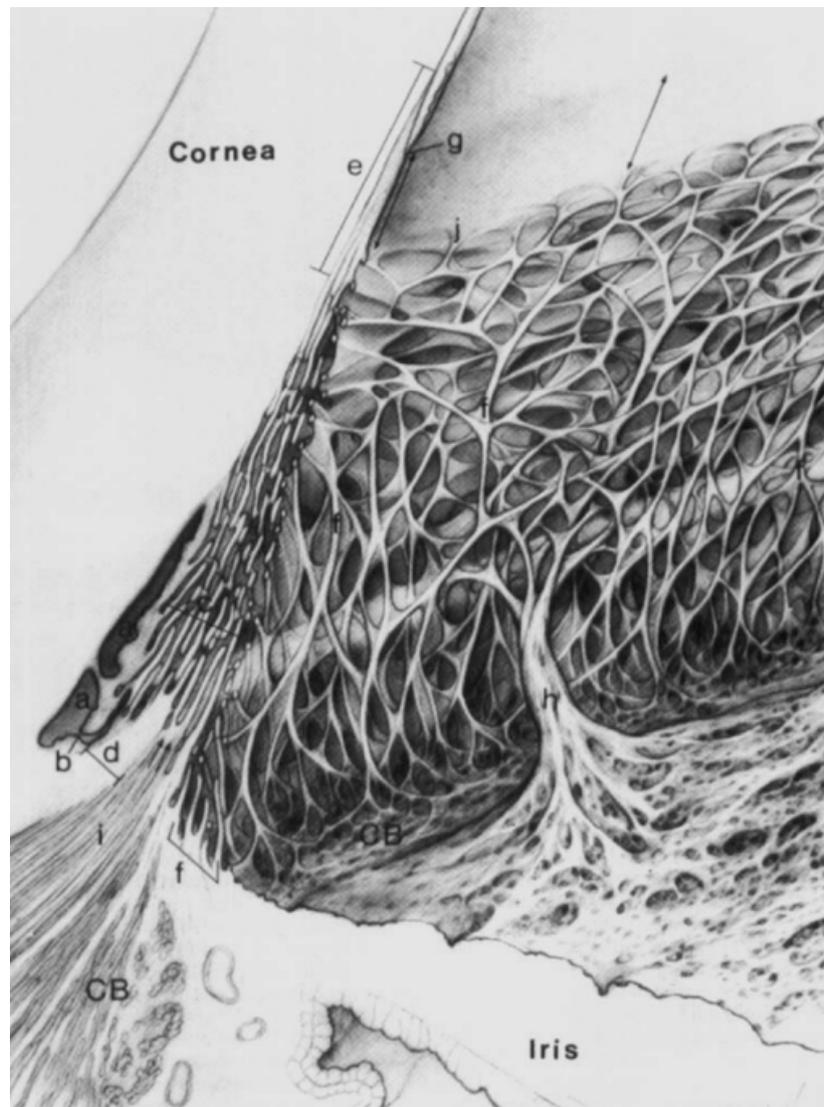


Figure N Représentation gonioscopique en coupe de l'angle iridocornéen. Reproduit de Hogan et al., 1971).

Le trabéculum est une structure en forme de tamis triangulaire à base postérieure se situant dans l'angle iridocornéen, au travers duquel 90% de l'humeur aqueuse est excrétée jusqu'au canal de Schlemm. C'est un tissu conjonctif composé d'un empilement de lamelles entourées de cellules endothéliales réalisant un filtre.

Il se compose de 3 parties de résistance croissante à l'écoulement d'HA :

- Le réseau uvéal : constituant la partie la plus interne du trabéculum et constitué de fibres recouvertes de cellules endothéliales en forme de cordon, provenant de l'iris et du stroma du corps ciliaire. Les espaces intercellulaires sont relativement larges et offrent peu de résistance à l'écoulement d'humeur aqueuse.
- Le réseau cornéoscléral : il se trouve à l'extérieur du maillage uvéal pour former la partie la plus épaisse du trabéculum et est composé de fibres de tissu conjonctif recouvert de cellules endothéliales. Les espaces inter-trabéculaires sont ici plus serrés, conférant une résistance à l'écoulement d'HA plus importante.
- Le réseau cribriforme ou juxtacanaliculaire : il forme la partie la plus externe du trabéculum, et relie le réseau cornéoscléral à l'endothélium de la paroi interne du canal de Schlemm. Il est constitué de cellules enchâssées dans une matrice extracellulaire dense avec des espaces intercellulaires étroits, et offre la source majeure de résistance à l'écoulement d'HA.

Physiologie

La plupart des résistances opposées à l'écoulement de l'HA par voie trabéculaire provient du mur interne du CS et des structures les plus externes du trabéculum cribriforme. La largeur des espaces interlamellaires du trabéculum varie de 75 à 5µm dans la portion uvéale ou cornéosclérale du trabéculum, formant un passage plutôt facile pour l'HA. La partie cribriforme forme en revanche une résistante importante à l'écoulement, probablement due à un passage transcellulaire passif dépendant du gradient de pression^{73,74}.

Physiopathogénie dans le GPAO

Plusieurs pathologies peuvent toucher le trabéculum de façon secondaire comme les atteintes inflammatoires responsables de synéchies antéropostérieures bloquant le filtre trabéculaire par des phénomènes de fibrose, ou le blocage de l'angle iridocornéen dans les glaucomes à angle fermé. Il existe peu de certitudes concernant les altérations morphologiques et fonctionnelles du trabéculum dans la pathologie glaucomateuse. Mais il semblerait que la dégénérescence du trabéculum est très précoce dans la maladie et ressemble à une dégénérescence tissulaire sénile⁷⁵ : la résistance trabéculaire est augmentée par un mécanisme de rigidification du trabéculum impliquant la sénescence et l'apoptose des cellules constituant le maillage trabéculaire et le remodelage de la matrice extracellulaire trabéculaire⁷⁶. Ces changements sont physiologiques mais beaucoup plus rapides chez les patients atteints d'un glaucome primitif à angle ouvert⁷⁷. Les mécanismes d'altération du trabéculum sont différents dans les autres types de glaucomes : accumulation de collagène dans le trabéculum dans le cas du glaucome cortisonique⁷⁸, ou de pigments dans le syndrome de dispersion pigmentaire par exemple⁷⁹.

I. 5. A. 2) Le canal de Schlemm (CS)

Anatomie

Le CS est un vaisseau unique en forme d'anneau, recouvert d'un endothélium, se situant au niveau de la sclère périlimbique.

La paroi interne du CS est tapissée de cellules endothéliales fusiformes irrégulières avec des replis permettant de véhiculer l'humeur aqueuse via la formation de pores transcellulaires.

La paroi externe du CS est tapissée de cellules lisses et plates, et contient l'ouverture des canaux collecteurs, qui quittent le CS obliquement, et directement jusqu'aux veines épisclérales.

Physiologie

Les cellules endothéliales du CS ont la particularité de contenir des vacuoles géantes formées par des distensions de la paroi interne des cellules. L'humeur aqueuse remplit ces vacuoles via des mécanismes de transport, depuis l'espace extracellulaire jusqu'aux vacuoles, et est libérée via un pore vacuolaire dans la lumière du CS^{73,74}. Le nombre de vacuoles est proportionnel à la PIO (si elle augmente, le nombre de vacuole augmente et inversement)^{80,81}. Des recherches in vitro suggèrent que les patients atteints de glaucome auraient moins de récepteurs permettant la vacuolisation de l'HA. Ce type de vacuoles est retrouvé dans les espaces cérébro-méningés et participe à l'écoulement du liquide cérébrospinal.

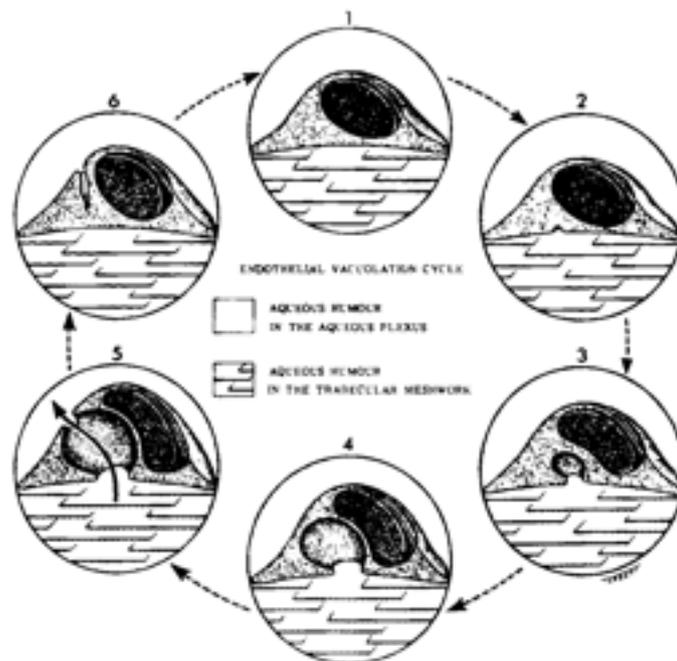


Figure O Suggestion de formation des vacuoles pariétales permettant l'évacuation de l'HA dans le canal de Schlemm par Hogan et al.

Rôle et pathologie

Son rôle spécifique dans la résistance à l'écoulement de l'HA n'est pas totalement connu⁸². La taille du SC est plus importante en nasal qu'en temporal d'après des mesures récentes en OCT⁸³, ce qui coïncide avec le fait que l'écoulement aqueux est majoritaire dans cette zone, justifiant l'implantation des systèmes de drainage trabéculaire dans cette région anatomique. On sait également que les patients atteints de glaucome ont un CS en moyenne plus petit⁸⁴ pouvant diminuer la facilité d'écoulement de l'HA⁸³.

Un autre doute persiste concernant la composition même du CS^{82,85,86} : système sanguin ou système lymphatique ? En effet, le CS partage des similitudes structurelles et fonctionnelles avec les vaisseaux lymphatiques mais transporte de l'HA et des cellules dans la circulation veineuse. Les études penchent plutôt vers une origine lymphatique⁸⁷.

L'agénésie du CS est impliquée dans la physiopathologie du glaucome congénital^{88,89}. Dans une étude de Tandon et Al. en 2017, le CS n'était pas visualisable chez 50% des patients atteints de glaucome congénital⁹⁰.

L'iStent inject W® et le CS

Le diamètre interne du canal de Schlemm peut-être mesurée en biomicroscopie aux ultrasons (UBM) (*Figure P*) ou avec un OCT de segment antérieur. Une étude réalisée sur 94 yeux myopes ou hypermétropes avec ou sans glaucome retrouvait un diamètre du CS en UBM de 121um (+/- 45um). Le diamètre était plus élevé chez les hypermétropes⁹¹, et plus petit chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie de glaucome antérieure (98um +/- 20um)^{83,84,90}.

Dans un rapport de cas publié en 2018⁹², et ayant évalué le CS en OCT de segment antérieur après injection d'un iStent inject, la dilatation du CS augmenterait de 220% par rapport aux mesures effectuée par Irshad⁹³ (500um vs. 121um) en postopératoire. Ces données permettent de suggérer que l'iStent inject permet la diminution de la PIO par un double mécanisme : le maintien de l'écoulement trabéculaire et une dilatation significative du CS (*figure Q*).

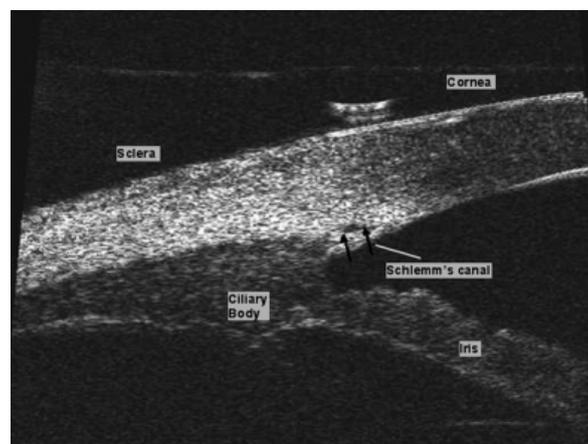


Figure P UBM de l'angle iridocornéen permettant la visualisation du canal de schlemm.

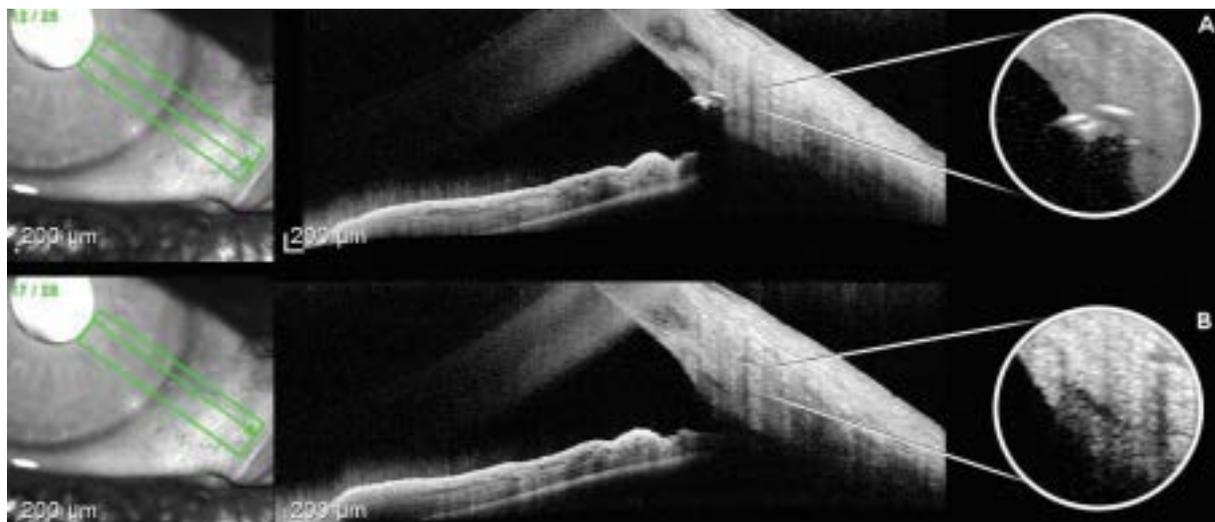


Figure Q OCT de segment antérieur. (A) portion d'un iStent inject dans le trabéculum antérieur et une dilatation du canal de Schlemm de 500um adjacent au stent. (B) image similaire du CS à 6 mois post opératoire.

I. 5. A. 3) Les Canaux collecteurs

Anatomie et physiologie

En lien direct avec le canal de Schlemm, les canaux collecteurs sont au nombre de 30 à 35 chez l'homme. Ces canaux sont répartis de manière inégale, et sont plus nombreux en nasal inférieur, expliquant également l'écoulement plus important d'HA dans cette zone, et le choix d'implantation des dispositifs de drainage trabéculaire.

Il existe deux types de canaux collecteurs identifiés chez l'Homme : des canaux simples et complexes. Les orifices du canal collecteur complexe relient les parois interne et externe du canal de Schlemm et peuvent servir à améliorer et à réguler l'écoulement aqueux⁹⁴.

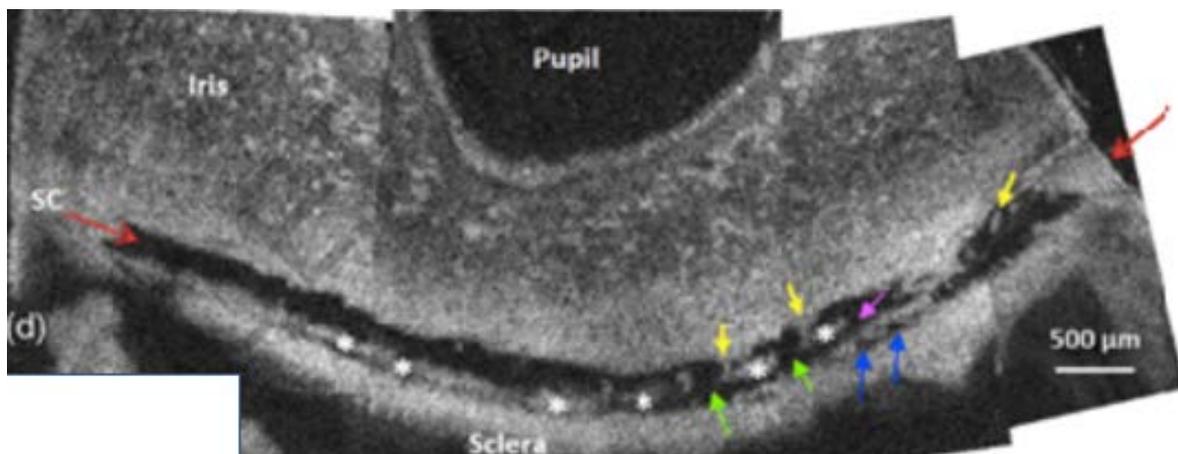


Figure R Section du CS par scanner 3D. Les flèches violettes & vertes : les canaux collecteurs. Flèches bleues : entrée intrasclérale de la chaînes des CC. Etoiles blanches : septa divisant le CS et la chaîne de CC parallèle⁹⁴.

Le rôle des CC dans le GPAO n'est pas encore parfaitement connu mais une étude réalisée en 2014 sur des modèles ex-vivo a montré que l'orifice des CC était plus petit dans les yeux atteints de GPAO et que des occlusions de CC étaient 3,7 fois plus fréquentes dans les yeux glaucomateux lorsqu'ils étaient soumis à des pressions

de 20mmHg⁹⁵. D'autres études ont permis de démontrer que les modifications histopathologiques de la paroi externe du CS dans le GPAO comprennent un collapsus et un rétrécissement accrus des CC et des veines intrasclérales, ainsi qu'une adhésion de l'endothélium du CS aux parois des orifices des CC^{96,97}.

Pour conclure, nous pouvons constater que l'étude précise du fonctionnement des canaux collecteurs est en plein essor depuis le développement des systèmes de drainage micro invasifs. Et pour cause, les MIGS ciblent la partie proximale de la voie d'écoulement conventionnelle, en incisant, en dilatant ou en stentant le canal de Schlemm, mais sans agir directement sur la voie distale constituée par les canaux collecteurs. Par conséquent, le succès de ces systèmes de drainage dépendra de la perméabilité des canaux collecteurs, qui n'ont pas été traités chirurgicalement. Nous pouvons envisager que l'évaluation de la perméabilité des CC sera bientôt essentielle pour prédire l'efficacité des procédures mini-invasives.

I. 5. A. 4) Le système veineux épiscleral

Anatomie

Depuis les canaux collecteurs, l'HA se dirige vers 4 potentielles voies de sortie : le plexus scléral, le plexus épiscléral, le plexus conjonctival et les veines aqueuses de Ascher. La particularité de ce réseau vasculaire est la présence d'un flux laminaire avec un écoulement parallèle de sang et d'humeur aqueuse. Les veines aqueuses de Ascher se drainent dans les veines épisclérales qui elles-mêmes se drainent dans les veines conjonctivales et ciliaires antérieures.

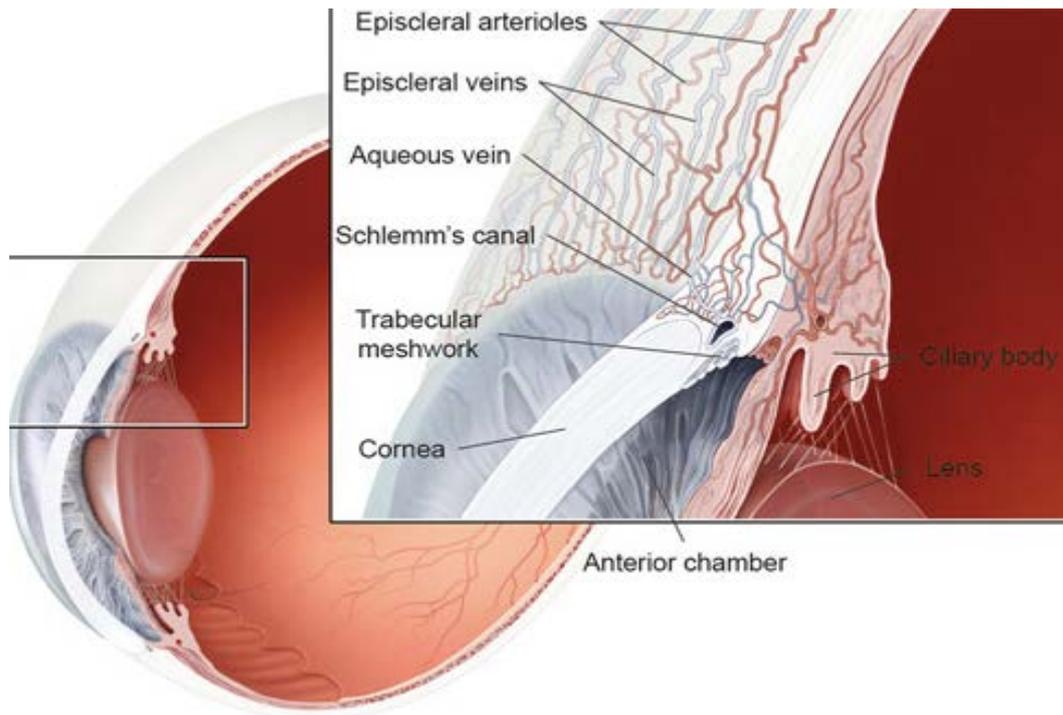


Figure S Système veineux épiscléral, par Lee et Al.

Physiologie

Il a été montré que lorsqu'un vaisseau épiscléral est occlus en aval d'une anastomose avec une veine aqueuse, la veine aqueuse peut se remplir soit de sang soit d'humeur aqueuse (ce phénomène est appelé la baguette de verre) en fonction de la pression dans le vaisseau receveur épiscléral:

Si la pression dans la veine aqueuse est supérieure à la pression dans le vaisseau receveur : celle-ci va se remplir d'humeur aqueuse.

Si la pression dans le vaisseau receveur est supérieure à la pression dans la veine aqueuse : celle-ci va se remplir de sang.

Pathologie

Le système veineux épiscléral peut être atteint par n'importe quelle pathologie augmentant la résistance au retour veineux, par exemple dans le syndrome de sturge-weber-krabbe dans lequel la pression veineuse épisclérale est largement augmentée

par augmentation des résistances vasculaires, entraînant une augmentation de la PIO par diminution de l'élimination d'HA.

I.6 Traitements de référence

De manière générale, le principe thérapeutique phare dans la prise en charge de tout GPAO est une baisse de la pression intraoculaire, avec établissement d'une pression intraoculaire cible dont la valeur dépendra de plusieurs facteurs : la PIO de base sans traitement, la sévérité du glaucome et sa rapidité d'évolution, l'espérance de vie du patient et la présence de facteurs de risques associés.

En première intention, cette baisse pressionnelle peut être obtenue par l'instillation de collyres mais peut faire intervenir ponctuellement l'administration d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par os ou par voie intraveineuse.

La chirurgie au laser peut être utilisée dans le but de réaliser une trabéculoplastie par photo-coagulation au laser argon ou en ciblant spécifiquement la mélanine du trabéculum par laser sélectif doublé en fréquence (SLT).

Puis est indiquée la chirurgie filtrante, dernière étape du processus de traitement des glaucomes à angle ouvert, utilisée en cas de progression de la pathologie malgré un traitement médical maximal, une mauvaise tolérance ou un échec du traitement laser.

Les collyres hypotonisants oculaires sont nombreux et agissent par le biais d'une diminution de la production d'humeur aqueuse (bétabloquants, inhibiteurs de l'annhydrase carbonique et sympathicomimétiques) ou par une augmentation de son

évacuation (prostaglandines et prostamides, et, de manière plus anecdotique, les alpha-agonistes et parasymphicomimétiques).

Les principes actifs peuvent être associés combinant ainsi des actions complémentaires. Cependant, la multiplication du nombre de spécialités et les évènements indésirables locaux liés aux traitements sont responsables de problèmes d'observance des patients et d'une diminution leur qualité de vie⁹⁸⁻¹⁰³.

I. 6. A. Médicaux

Les collyres hypotonisants sont nombreux. Il existe deux classes principales, divisées en fonction du mécanisme d'action : une diminution de la production d'humeur aqueuse ou une augmentation de son excrétion.

- Les analogues des prostaglandines :

Les plus efficaces avec une diminution de la PIO de 25 à 35% par augmentation de l'excrétion d'humeur aqueuse par voie uvéosclérale.

- Les bêta-bloquants :

Ils permettent une réduction de la PIO d'environ 25% par diminution de la production d'humeur aqueuse en agissant directement sur l'épithélium des corps ciliaires.

- Les alpha-2-agonistes :

Ils diminuent la production d'humeur aqueuse en agissant sur les corps ciliaires, mais augmentent également l'élimination d'HA par voie uvéosclérale. Par ailleurs une étude suggère un effet neuroprotecteur du collyre, le rendant intéressant notamment dans les glaucomes à pression normale.

- Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique :

Ils inhibent la production d'humeur aqueuse et sont utilisables en collyre topique ou par voie systémique.

- Les myotiques (ou parasymphicomimétiques) :

Il s'agit historiquement du premier traitement hypotonisant médicamenteux : Les agonistes cholinergiques sont de nos jours principalement utilisés dans les glaucomes à angle fermé, et de manière soit exceptionnelle et/ou temporaire en induisant une entre autres une contraction irienne permettant d'éloigner l'iris périphérique du trabéculum.

I. 6. B. Les traitements laser

La trabéculoplastie par laser SLT

Le laser SLT est utilisé depuis 2001, initialement par les dermatologues et fonctionne par thermophotolyse via un laser type YAG à double fréquence. La photothermolyse du SLT est dite selective car celle-ci cible les cellules pigmentées des tissus, ici du trabéculum. Les cellules pigmentées ont une plus grande absorbance optique et absorbent donc l'énergie délivrée par le laser, permettant d'épargner les cellules adjacentes. Le mécanisme par lequel ce laser réduit la PIO est inconnu, cependant, les trois principales théories proposées par Van Buskirk *et al* et qui s'appliquent à la fois au SLT et à la trabéculoplastie à l'argon, incluent un effet mécanique, biochimique et cellulaire¹⁰⁴ et permettrait d'augmenter l'élimination de l'humeur aqueuse par voie trabéculaire^{105,106}.

La réduction de la PIO est optimale à partir de 6 mois après le traitement, et mesurée entre 10 et 40%¹⁰⁶ mais l'effet se dissipe avec le temps, des séances supplémentaires peuvent-être réalisées, bien qu'en France, deux séances sont indiquées pour le moment. Le profil de sécurité du SLT est très intéressant et les complications sont rares (inflammation oculaire, pic pressionnel, sensation de gêne transitoire) et résolutive avec un traitement médical adapté et transitoire.

L'iridotomie périphérique (IP)

Comme précisé précédemment, l'iridotomie périphérique est indiquée en cas de fermeture de l'angle, chronique ou aiguë, mais également en cas de glaucome secondaire avec bloc pupillaire, ou dans le syndrome de dispersion pigmentaire. L'IP permet de créer un shunt entre la chambre antérieure et postérieure afin de faciliter l'écoulement de l'HA. Elle est réalisée avec un laser de type YAG, plus ou moins précédé d'une photocoagulation préalable du site au laser argon.

L'iridoplastie

L'iridoplastie est réalisée au laser argon, et consiste en une photocoagulation de la racine de l'iris dans le but de l'éloigner du trabéculum, afin d'ouvrir la chambre antérieure. Elle peut être utilisée en cas de glaucome aiguë par fermeture de l'angle mais est surtout utilisée dans des pathologies telles que le syndrome iris plateau.

I.6.C. Chirurgicaux

Phacoémulsification

La chirurgie de la cataracte est la chirurgie ophtalmologique la plus pratiquée dans le monde, dont le nombre est évalué à 30,1 millions en 2020¹⁰⁷.

C'est une procédure plutôt standardisée, permettant l'extraction du cristallin situé dans la chambre postérieure de l'œil via une incision cornéenne tunnelisée, et le remplacer par un implant positionné dans le sac capsulaire, sous anesthésie topique ou locorégionale dans la majorité des cas.

Il semblerait que la chirurgie de la cataracte permette à elle seule de réduire la PIO mais cet effet est transitoire et s'efface 24 mois à 6 ans après la chirurgie dans une population ne présentant pas de glaucome avéré et ne prenant pas de traitements hypotonisant avant l'opération :

Dans une étude monocentrique sur 500 patients, avec un suivi sur 10 ans, les auteurs ne retrouvaient pas de différence significative entre la PIO préopératoire et postopératoire à 10 ans. Cependant, il existait une baisse significative à 1 an de suivi, et pouvant aller jusqu'à 6 ans si la PIO préopératoire était supérieure ou égale à 21mmHg¹⁰⁸. Cette étude excluait les patients présentant un glaucome avéré.

Plusieurs études ont retrouvé une réduction significative de la PIO de 1¹⁰⁹ à 3 ans¹¹⁰ postopératoire retrouvent également que plus la PIO préopératoire est élevée plus la baisse de PIO est importante¹¹¹ à savoir une baisse pressionnelle jusqu'à 27% à 1 an pour une PIO préopératoire de 24,5mmHg en moyenne¹¹².

Il est important de souligner que ces études citées ci-dessus renseignent sur la baisse pressionnelle des patients sains.

Pour les patients atteints de GPAO avéré, la baisse pressionnelle après une chirurgie de la cataracte serait globalement estimée à moins de 2mmHg^{113,114} et/ou 16,5% de réduction par rapport à la PIO initiale¹⁰⁹.

La chirurgie de la cataracte est reconnue comme faisant partie de l'arsenal thérapeutique de la prise en charge du glaucome à angle fermé¹¹⁵⁻¹¹⁷ et du glaucome pseudo-exfoliatif¹¹⁸.

Nous pouvons résumer les effets de cette chirurgie sur la PIO et sur la réduction des traitements hypotonisants en fonction du type de glaucome grâce à une revue de la littérature publiée en 2015¹¹⁹ :

- GPAO : diminution de 13% de la PIO et 12% du nombre de traitement hypotonisants sur 17 mois.
- Pseudoexfoliatif : diminution de 20% de la PIO et 35% du nombre de traitements sur 34 mois.
- Glaucome chronique à angle fermé : diminution de 30% de la PIO et 58% du nombre de traitement sur 16 mois.
- Glaucome aigu par fermeture de l'angle : diminution de 71% de la PIO sur 24 mois.

Trabéculotomie

La trabéculotomie permet de créer une incision du canal de Schlemm (CS). Elle permet de faciliter l'écoulement de l'HA avec un profil de sécurité supérieur à celui de la trabeculectomie. Elle est habituellement pratiquée pour les glaucomes modérés primitif à angle ouvert, les glaucomes corticoinduits¹²⁰, les glaucomes exfoliatifs et les glaucomes pédiatriques comprenant les glaucomes congénitaux.

La trabéculotomie est réalisée par voie externe avec un début de procédure proche de la trabeculectomie mais sans réalisation d'un volet conjonctival ni application de mytomycine C.

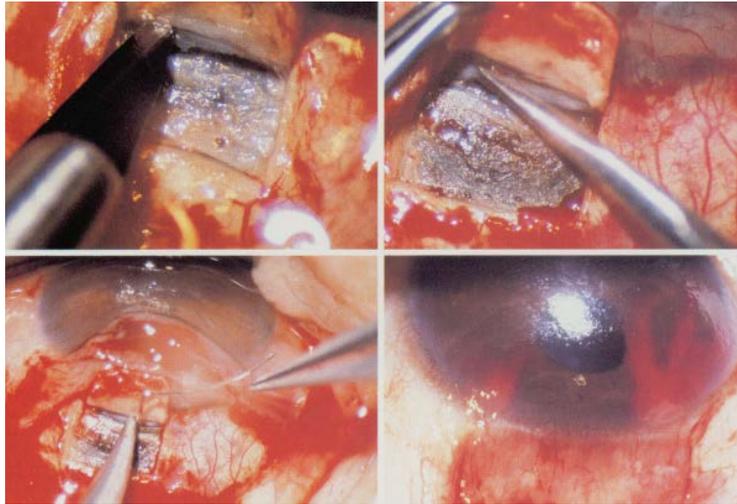


Figure T trabeculotomie ab externo. En haut à gauche, on identifie le CS après réalisation d'un flap scléral de 4x4mm créé au niveau du limbe chirurgical supérieur. En haut à droite, le mur postérieur du CS est incisé à la lame froide et ouvert avec des ciseaux. En bas à gauche, une fois la sonde insérée dans le CS, elle est tournée à 90° contre le trabéculum. Puis le flap scléral est fermé au nylon 10-0 jusqu'à obtenir une étanchéité. En bas à droite, on observe un reflux sanguin dans la chambre antérieure. Tanihara et Al.

Plus récemment, des procédures de trabéculotomie par voie ab interno se sont développées, pour la prise en charge des glaucomes congénitaux principalement mais également des GPAO. Cette procédure sera plus détaillée dans la partie consacrée aux MIGS. La voie ab interno permet de classer cette procédure avec les traitements mini-invasifs, bien qu'aucun dispositif ne soit implanté.

Trabéculectomie (TE)

La trabéculectomie est la chirurgie de référence pour la prise en charge des glaucomes sévères ou mal équilibrés sous traitement médical maximal toléré.

La technique chirurgicale consiste à créer une bulle de filtration sous conjonctivale, directement en lien avec la chambre antérieure, afin de créer une voie de dérivation uvéoclérale de l'HA. La bulle est réalisée après dissection de la conjonctive bulbaire

et de la tenon, puis un volet scléral est réalisé au limbe. Une incision est créée depuis la base du volet jusqu'à la chambre antérieure permettant de créer un ostium entre le volet l'espace sous-ténonien. La réalisation d'une iriectomie chirurgicale est fréquente. Le volet est refermé partiellement pour permettre la filtration, puis la conjonctive est fermée à son tour, formant une bulle de filtration, le plus souvent réalisée dans le cadran supérieur.

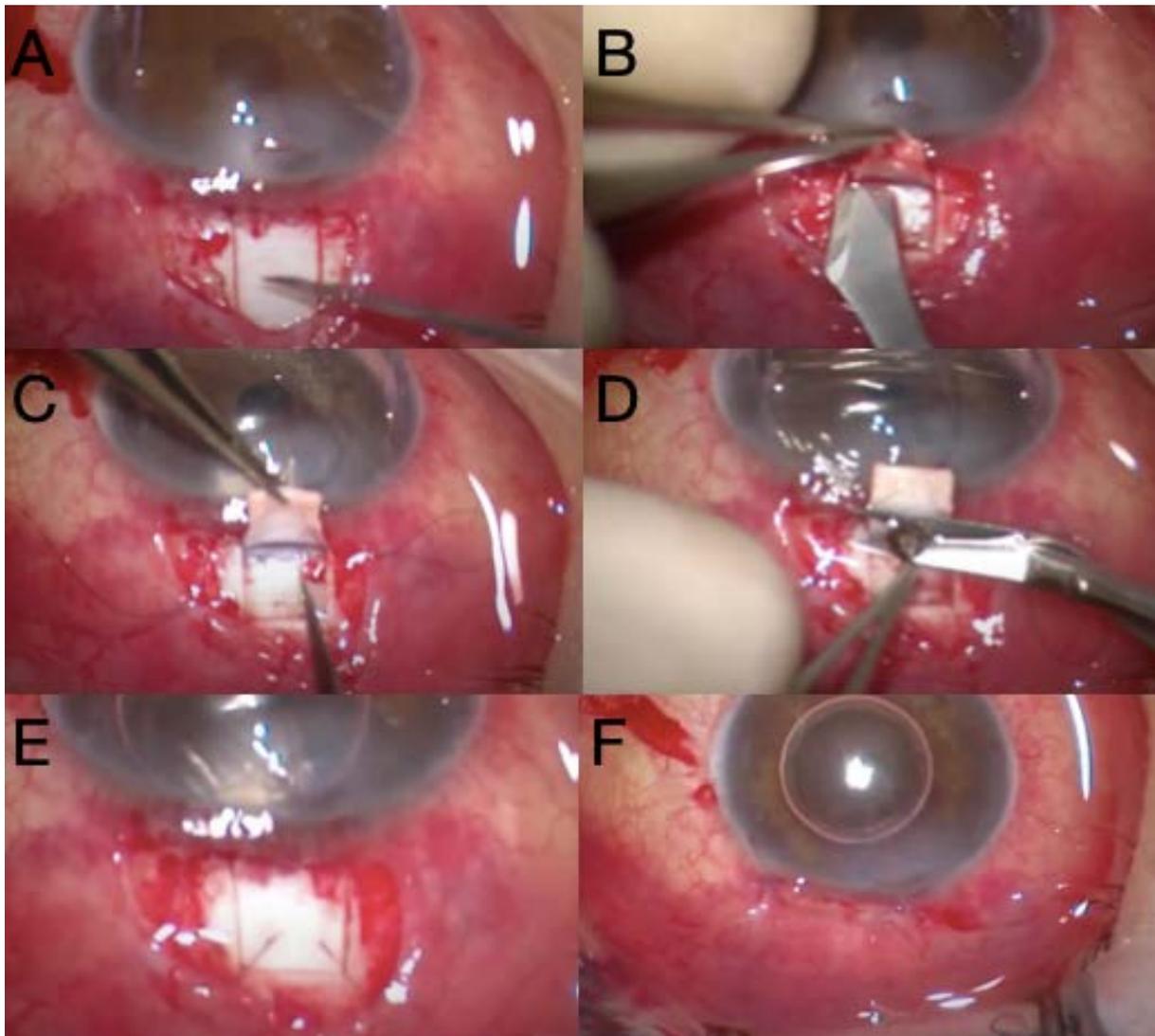


Figure U Proposition d'étapes de la trabeculectomie: (A et B) réalisation du volet scléral jusqu'au limbe avec un couteau Crescent (C) incision jusqu'à la chambre antérieure (D) iriectomie périphérique aux ciseaux (E) fermeture du volet scléral par deux points de monofilament 10-0 (F) fermeture conjonctivale au Vicryl 8-0, bulle de filtration formée. CHU de Lille.

HaiBo¹²¹ et Al. Comparait en 2016, l'efficacité de la trabeculectomie par rapport à la valve d'Ahmed dans une métaanalyse de 6 essais cliniques sur 507 yeux, et retrouvaient qu'il n'y avait pas de différence significative en termes de réduction de la PIO et du nombre de médicaments entre les deux procédures chirurgicales.

Zhang et Al¹²². ont comparé l'efficacité de la trabeculectomie par rapport à la canaloplastie ab interno (iTrack dans l'étude mais plusieurs dispositifs sont utilisés et utilisent le même système), dans une méta analyse de 28 essais cliniques. La trabeculectomie était plus efficace en termes de réduction de la PIO (-3,61mmHg de plus que la canaloplastie, IC 95% significatif), mais il n'existait pas de différence significative en ce qui concerne la réduction des traitements hypotonisants.

Rulli et Al¹²³. Comparait l'efficacité de la trabeculectomie par rapport aux procédures non pénétrantes (sclérotomie non pénétrante, canaloplastie et canalostomie). A 6 mois, la réduction de la PIO était significativement supérieure dans le groupe trabeculectomie vs. les procédures non pénétrantes (-2,15mmHg, IC 95%), mais le risque de survenue d'effet indésirable grave était supérieur dans le groupe trabeculectomie.

L'efficacité de la trabeculectomie pour la prise en charge des GPAO avancé a été démontrée dans de nombreuses études. Plus récemment, des auteurs se sont intéressés, en plus de l'efficacité clinique, à l'amélioration de la qualité de vie et les économies que cette procédure peut apporter. Dans un essai clinique randomisé publié en 2017¹²⁴, King et al. Retrouvaient une amélioration de la qualité de vie en termes de fonction visuelle chez des patients atteints de glaucome avancé avec un coût différentiel par année de vie ajustée sur la qualité (QALY) basé sur l'EQ-5D-5L*. En 2021, les mêmes auteurs publient un essai contrôlé randomisé sur un total de 503 yeux (1 :1) en comparant le retentissement de la trabeculectomie sur la qualité de vie

par rapport aux traitements hypotonisants¹²⁵ : à 24 mois, les score de VFQ-25* n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes (85,4 vs. 84,5 p=0,38) mais la pression intraoculaire moyenne était significativement plus basse dans le groupe trabéculéctomie (12,4mmHg vs. 15,1mmHg, p<0,001).

** L'EQ-5D est un instrument générique pour décrire et évaluer la santé. Il est basé sur un système descriptif qui définit la santé en termes de 5 dimensions : mobilité, soins personnels, activités habituelles, douleur/inconfort et anxiété/dépression¹²⁶.*

**Le Visual Function Questionnaire-25 (VFQ-25) permet de mesurer la qualité de vie liée à la santé. Il est mesuré de 0 à 100, 0 étant la qualité visuelle la plus faible et 100 la plus élevée.*

Sclérectomie non perforante (SNP)

La Sclérectomie non perforante, est comme son nom l'indique, non perforante en chambre antérieure, contrairement à la trabéculéctomie. Le geste chirurgical est superposable en début d'intervention mais les similitudes s'arrêtent avant de pénétrer en chambre antérieure. La filtration de l'HA est permise par la création d'une chambre de résorption (ablation d'une lamelle sclérale profonde). Le principe de la SNP repose sur l'ablation chirurgicale des structures opposant la plus forte résistance à l'écoulement de l'HA : le mur interne du canal de Schlemm et les couches trabéculaires les plus externes.

Cheng et Al.¹²⁷ ont publié une méta analyse comparant l'efficacité de la TE aux autres chirurgies filtrantes. Dans 5 ECR, la TE étaient plus efficace que la SNP, et dans 3 ECR la TE + mitomycine C était plus efficace que la SNP + mitomycine C, le

critère d'efficacité étant mesuré par la proportion de patient avec une PIO normale sans traitement après un an au moins.

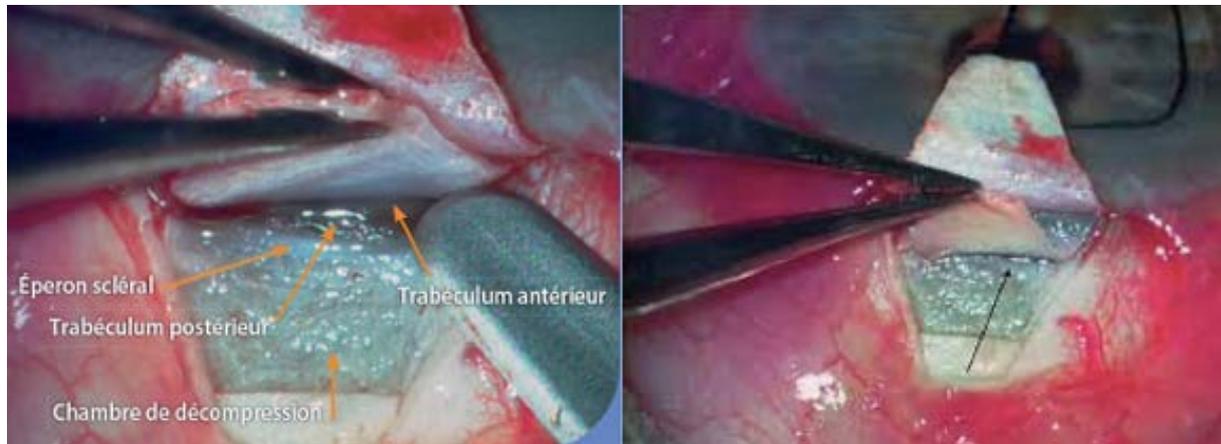


Figure V Visualisation du mur interne du CS à gauche, volet scléral profond visualisé à droite par la flèche noire.

Drains et valves

Les valves de drainage permettent de réaliser une communication entre la chambre antérieure et l'espace sous ténonien via un tube attaché à un réservoir épisccléral postérieur. Certains dispositifs sont équipés de capteurs de pression permettant de réguler le drainage d'humeur aqueuse. La réduction de la PIO est obtenue par des phénomènes passifs, et limités par la coque tissulaire se formant autour du dispositif. L'efficacité versus trabéculéctomie a été démontrée dans plusieurs études à grande échelle, avec un profil de sécurité similaire. Il existe plusieurs types de valves :

- Molteno® : c'est un tube en silicone connecté à un réservoir plat de 13mm de diamètre
- Baerveldt® (A) : formé par un tube en silicone également connecté à un réservoir de plus grand diamètre

- Admed® (B) : la valve la plus utilisée actuellement, elle est formée d'un tube en silicone connecté à un réservoir en polypropylène avec deux membranes en elastomère dont le but est de diminuer le risque d'hypotonie et de complications. Les résultats de cette valve sont comparables à ceux de la trabeculectomie¹²⁸ de première intention avec un profil de sécurité similaire mais avec des complications propres au dispositif, comme une décompensation endothéliale, une érosion conjonctivale en regard du réservoir, ou une gêne à la mobilisation du globe liée à la taille du dispositif.

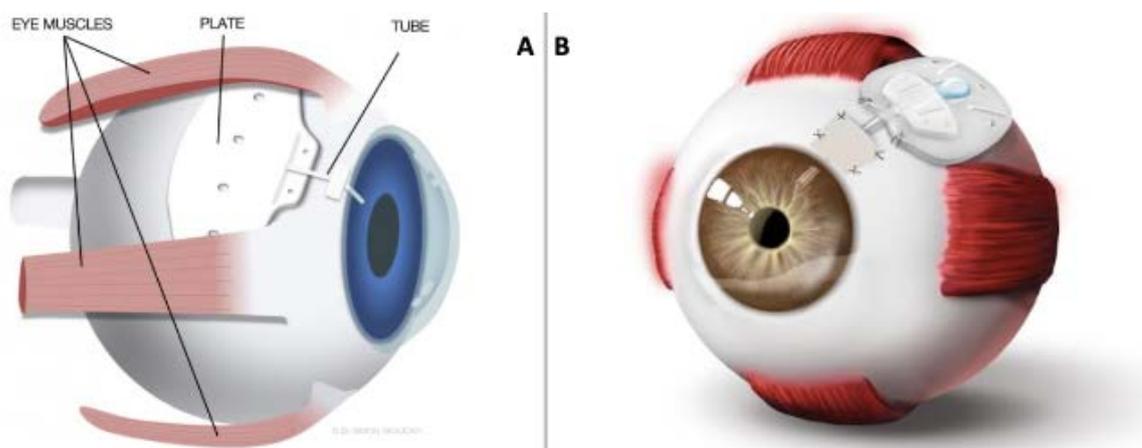


Figure W Valve de Baerveldt (A), valve d'Ahmed (B).

Le cycloaffaiblissement

Le cycloaffaiblissement permet de diminuer la PIO en détruisant une partie du corps ciliaire via plusieurs techniques chirurgicales. Les plus utilisées actuellement sont la photocoagulation transclérale et la cyclocoagulation par ultrasons focalisés de haute intensité. Ces techniques sont majoritairement utilisées en cas de glaucome

réfractaire, en dernier recours, après échec des autres traitements de première et deuxième ligne.

La photocoagulation transclérale est réalisée grâce à un laser diode placé directement au contact de la sclère au niveau des corps ciliaires. Dans une revue de la littérature de 2013¹²⁹, on retrouvait un succès clinique de 76,4% à 1 an. Il existe cependant de nombreuses complications sévères à savoir une baisse d'acuité visuelle, un œdème maculaire, une hypotonie (25% des cas), et 10% de phtyse. A noter que l'inflammation conjonctivale importante et fréquente pouvant rendre la perspective d'une chirurgie filtrante de rattrapage difficile.

La cyclocoagulation par ultrasons de haute intensité (HIFU pour High Intensity Focused Ultrasound) présente comme principal intérêt de ne pas détruire les structures tissulaires adjacentes aux corps ciliaires. Dans une étude réalisée en 2016¹³⁰ sur 30 yeux, la baisse pressionnelle à 1 an était mesurée à 30% en moyenne, sans complication majeure.

I. 6. B. Les MIGS (Minimally Invasive Glaucoma Surgeries)

Le glaucome est une maladie évolutive nécessitant des traitements au long cours¹⁹. Environ 40% des glaucomes nécessitent plus d'un traitement, rendant l'adhésion au traitement difficile⁹⁹⁻¹⁰¹, avec un arrêt précoce du traitement jusqu'à 70% après un an¹⁰². L'efficacité des médicaments peut être limitée par des effets secondaires locaux et systémiques, des taux d'adhérence médiocres^{98-100,131}, des difficultés d'instillation, des schémas posologiques complexes, tandis que l'utilité de la trabéculoplastie au laser est limitée par son effet thérapeutique décroissant au fil du

temps¹⁰⁶. Les chirurgies filtrantes entraînent une réduction très satisfaisante de la PIO, mais comportent des risques tels que l'hypotonie, l'infection, les complications liées à la bulle de filtration et le décollement choroïdien¹³². Afin de répondre à ces problématiques, la chirurgie micro-invasive du glaucome (MIGS) tente de combler une lacune relative dans la stratégie thérapeutique du glaucome, et connaît un essor croissant depuis ces dernières années. Contrairement à la chirurgie traditionnelle, elle permet un traumatisme tissulaire minimal, une récupération rapide, et un profil de sécurité élevé¹³³⁻¹³⁶. Bien que les autres chirurgies drainantes utilisant une bulle de filtration conjonctivale ne rentrent pas dans la classification stricte des MIGS selon la 5^{ème} recommandation de l'EGS, elles seront classées dans les MIGS, car classées comme tels dans de nombreuses études.

I. 6. B. 1) Augmentation de l'écoulement trabéculaire

Les dispositifs d'implantation trabéculaire utilisent une voie de drainage physiologique de l'humeur aqueuse, en facilitant son écoulement. La diminution de la PIO obtenue par ces dispositifs sera toujours limitée. En effet, l'écoulement de l'humeur aqueuse sera fonction de la pression veineuse épisclérale, c'est le gradient de pression entre la chambre antérieure et la pression veineuse épisclérale qui permettra d'augmenter ou non l'écoulement d'humeur aqueuse par le biais du dispositif implantable. En cas de pathologie telle que les glaucomes par hyperpression veineuse épisclérale, des chirurgies de drainage sous conjonctivale ou suprachoroidiennes devront ainsi être considérées.

Trabéculotomie par voie ab interno à l'aiguille

Plus récemment, des procédures de trabéculotomie par voie ab interno assistées par gonioscopie ont été décrites pour le traitement du GPAO de l'adulte, et permettraient de ne pas léser la conjonctive si une chirurgie filtrant supplémentaire est envisagée¹³⁷.

La voie abinterno est réalisée à travers une incision cornéenne claire, puis repérage de l'angle inférieur par gonioprisme et réalisation d'une goniotomie à l'aide d'une aiguille 18 gauges (parfois 23 ou 25 gauge) montée sur une seringue remplie de sérum stérile, en retirant une partie du CS et du trabéculum. Cette méthode se rapproche finalement des procédures microinvasives de type trabectome ou kahook mais sans dispositif particulier en dehors d'une « simple » aiguille.

Dans une étude de cohorte publiée en 2021¹³⁸ sur 80 yeux, les auteurs comparaient l'efficacité de la trabéculotomie ab externo vs. ab interno associée ou non à une phacoémulsification. Le taux de succès était significativement plus élevé dans le groupe ab interno combiné (96,6% vs. 40,4%, $p < 0,001$). Mais le taux de réussite était similaire entre le groupe ab externo et ab interno seul (40,8% vs. 54,2%) à 24 mois.

L'effet de la trabéculotomie ab interno semble se prolonger même sur le long terme avec un taux de succès de 44% (PIO < 16mmHg) à 6 ans pour Bao et al¹³⁹.

Ces résultats sont très intéressants sur plusieurs points : tout d'abord un profil de sécurité supérieur à la trabéculotomie ab externo, une préservation totale de l'état conjonctival et une limitation des complications et du suivi associés à la présence d'une bulle de filtration. La procédure est facilement réalisable en un temps avec la chirurgie de la cataracte et le coût reste minime, puisque le matériel nécessaire est

accessible sans dispositif coûteux, permettant d'envisager une extension de la pratique de cette procédure dans les pays en voie de développement.

Trabectome (Neomedix Corp, Tustin, CA, USA)

Le Trabectome est un goniotome à usage unique permettant de faire une incision dans le trabéculum et de provoquer une évaporation dans la maille trabéculaire. Il utilise l'énergie d'électrocoagulation à haute fréquence pour réaliser une ablation d'une partie du réseau trabéculaire nasal et des parois internes du canal de schlemm de 90° à 120° d'arc via une seule incision cornéenne claire temporale.

Dans une étude comparant l'efficacité de l'iStent de première génération par rapport au Trabectome publiée en 2020 sur 90 yeux¹⁴⁰ les auteurs retrouvaient une diminution de la PIO de 24% à 24 mois après phaco+iStent, et de 19% après phaco+Trabectome. Dans une étude à grande échelle publiée en 2008 sur 1127 yeux (738 yeux Trabectome seul et 366 yeux Trabectome + phacoémulsification)¹⁴¹ la réduction de la PIO était mesurée à 40% à 24 mois dans le groupe Trabectome seul, et de 20% dans le groupe combiné (différence expliquée par une PIO préopératoire inférieure dans le groupe chirurgie combinée). Il existait une diminution de 60% dans les traitements dans le groupe Trabectome seul et 57% dans le groupe chirurgie combinée.

Sur une étude menée à plus long terme, Avar et al¹⁴². retrouvent une réduction de la PIO de 28% pour le GPAO et 26% pour le PEXG, et une réduction de 32% et 29% respectivement des traitements, sur 3,5 ans de suivi.

Par ailleurs, nous devons préciser que dans 77% des procédures un saignement de reflux des canaux collecteurs est observé en peropératoire, mais celui-ci est de résolution spontanée dans la majorité des cas.

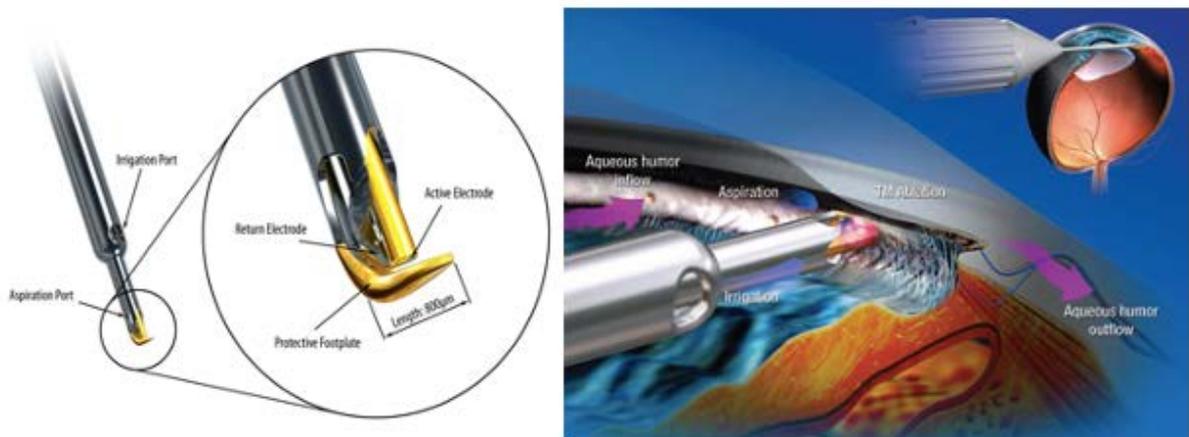


Figure X Trabectome

Autres techniques de trabeculotomie



Figure Y Dispositifs existant pour réaliser une trabeculotomie abinterno

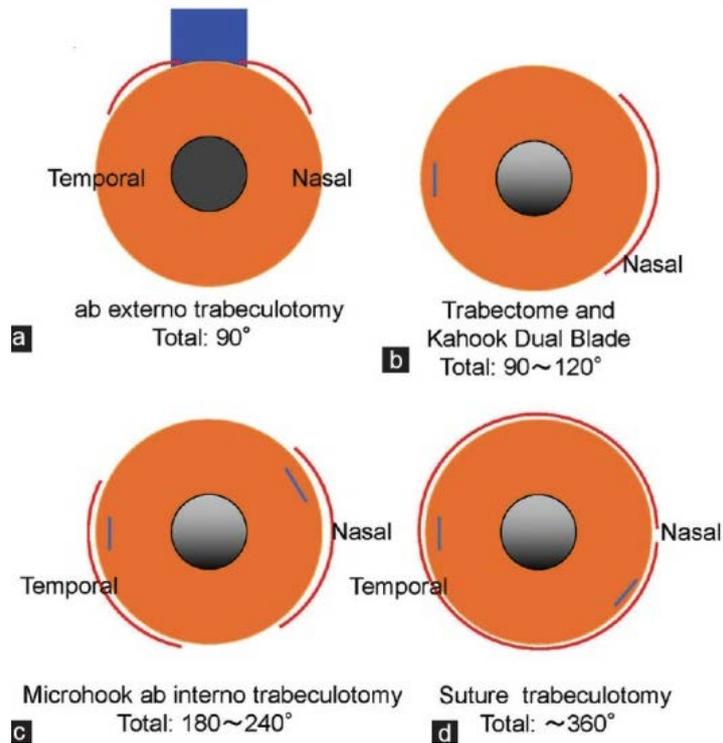


Figure 2 En rouge les surfaces d'incision trabéculaire en fonction du dispositif¹⁶

Le Kahook dual blade (KDB, New world Medical Inc, Rancho Cucamonga, CA, Etats-Unis.)

Le kahook dual blade n'est pas considéré comme un MIGS, n'ayant pas recours à l'implantation de matériel. C'est une goniotomie à usage unique, utilisée par voie abinterno au cours d'une procédure seule ou conjuguée à la chirurgie de la cataracte. Ce système permet l'excision du réseau tissulaire trabéculaire par des doubles lames parallèles sur 2 à 3 cadrans horaires.

Un essai clinique publié en 2021 et comparant l'efficacité de l'iStent inject vs. Le KDB sur 62 yeux retrouvait¹³⁹ :

Une réduction de la PIO de 28,4% en procédure seule et 32% en combinée ($p < 0,004$ et $0,001$), avec un taux de réussite clinique de 62 à 77% en procédure seule et de 79 à 84% en combinée à 20 mois. On observait également une réduction de 21,5% du

nombre de traitements en chirurgie combinée KDB + cataracte. (NB : 28,2% dans le groupe iStent inject + cataracte).

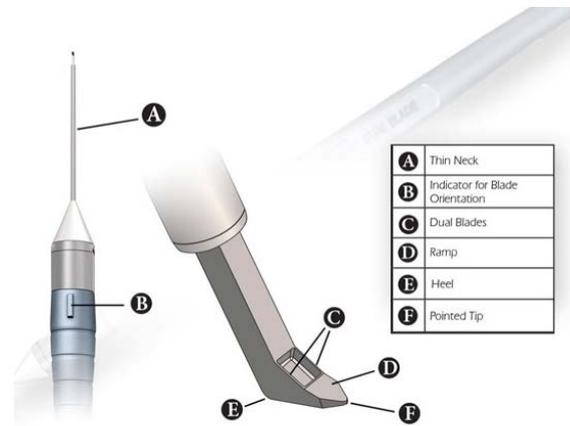


Figure AA Le Kahook Dual Blade

Le Tanito microhook (Inami and Co., Ltd. Japon)

Trois microcrochets différents sont utilisés : un droit pour l'angle nasal, un coudé à droite et à gauche pour l'angle temporal, permettant d'inciser le canal de Schlemm, sous contrôle gonioscopique, sur 3 heures de cadran horaire d'un côté puis 3 heures sur l'angle opposé.

Une première série de cas a rapporté qu'à l'examen final de 6 mois en procédure seule permettait une réduction de la PIO de 43%, et de 28% à 9 mois en procédure combinée avec la chirurgie de la cataracte. Cependant, plusieurs complications étaient signalées et non négligeables à savoir des pics d'hypertonie, une progression significative de la cataracte, des hémorragies intra-vitréennes et un œdème maculaire cystoïde^{136,144}. Ces études sont peu interprétables, compte tenu du conflit d'intérêt direct de l'auteur qui a co-développé le dispositif avec le laboratoire.

La trabeculotomie au nylon de suture (Handaya Co., Ltd. Japon)

Cette technique consiste à passer un fil de nylon 5-0 dont la pointe a été préalablement arrondie avec un microcauther, dans le CS à travers une incision d'initiation réalisée au trabectome ou au microhook. L'aiguille est ensuite passée à travers le CS sur 360° et ressort par l'incision d'initiation, puis le fil est tiré pour ouvrir le CS¹⁸ (figure).

A 12 mois de suivi sur 34 yeux atteints de GPAO, de PEXG ou de GPN réfractaires, les auteurs retrouvaient une baisse de PIO de 20,8% en moyenne avec un passage de 3,1 traitements à 1,4 traitements moyens^{145,146}. Cependant, les chirurgies combinées avec la cataracte ou non, et les différents types de glaucome n'ont pas été étudiés séparément dans les analyses statistiques.

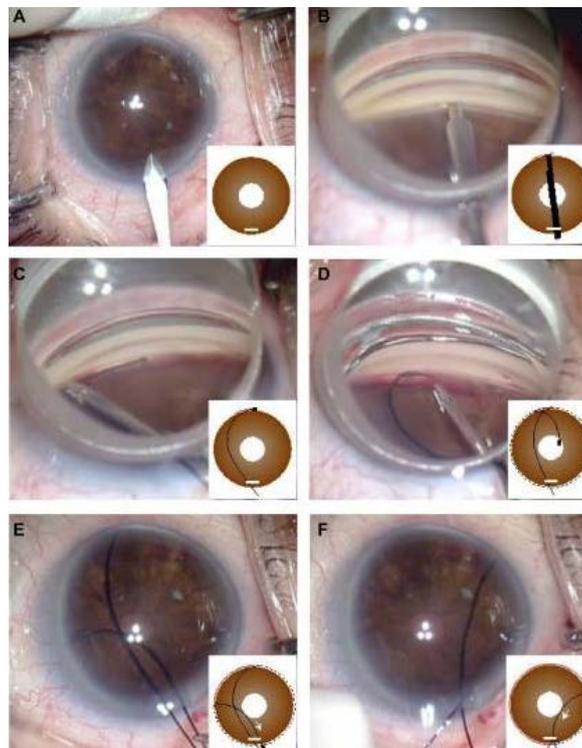


Figure BB Visualisation des différentes étapes chirurgicales de trabeculotomie au Nylon suture.

I. 6. B. 1) a. Stents trabéculaires

I. 6. B. 1) a. 1. iStent (Glaukos Corporation, CA, USA)

L'iStent® est un dispositif de micropontage trabéculaire en titane recouvert d'héparine. Ce dispositif en forme de L mesure 1,0 mm de long et 0,33 mm de large avec une lumière de 120µm de diamètre, préchargé dans un introducteur stérile à usage unique. Il est positionné à travers le canal de Schlemm via une procédure abinterno.

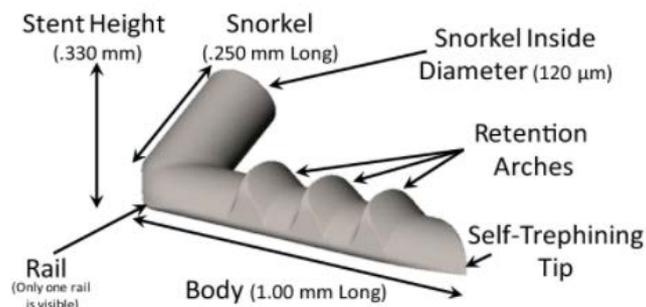


Figure CC iStent de première génération

Il existe de nombreuses études sur l'implantation de deux iStents de première génération, dont une réalisée sur une population de 39 yeux, sur un suivi à moyen terme de 5 ans. Les patients inclus présentaient un GPAO non contrôlé par une monothérapie hypotonisante. La réduction de la PIO était évaluée à 40% en moyenne par rapport à la PIO préopératoire sans traitement (*wash-out*), et de 30% par rapport à la PIO préopératoire sous monothérapie¹⁴⁷.

Pour comparer avec la pratique clinique actuelle, il est intéressant d'évaluer l'efficacité de l'iStent en procédure seule, ou en procédure combinée à la chirurgie de la cataracte, ce qui est indiqué dans la majorité des pays utilisant les MIGS. Dans une

grande méta-analyse de 2015 regroupant 32 études comparant l'efficacité d'une procédure d'implantation seule du dispositif versus une procédure combinée sur 2143 yeux¹⁴⁸, les auteurs ont retrouvé :

- Réduction de 4% de la PIO après chirurgie seule de la cataracte
- Réduction de 9% de la PIO après implantation d'un iStent + cataracte
- Réduction de 27% de la PIO après 2 iStent + cataracte
- Réduction de 1,1 traitement local dans le groupe 2 iStent vs 1,01 dans le groupe cataracte seule.

Une autre donnée intéressante sur la durée d'action des deux procédures, est que la réduction des traitements est effective jusqu'à 24 mois après la chirurgie de la cataracte contre 4 ans dans le groupe iStent + cataracte (date de fin des études).

Nous pouvons souligner ici que le profil de sécurité de l'iStent est très favorable avec un taux de complication similaire à une chirurgie de la cataracte seule¹⁴⁹⁻¹⁵². Les complications directement liées à la pose du stent sont rares et rarement grave et superposable aux complications retrouvées à la pose de l'iStent inject de deuxième génération¹⁵³ :

- Obstruction du stent (4%)
- Malpositionnement du stent (3%)

1. 6. B. 1) a. 2. IStent Hydrus® (Iventis Inc., Irvine, Californie, Etats-Unis)

L'Hydrus® est un dispositif de pontage trabéculaire en nitinol (nickel + titane), un alliage à mémoire de forme. Il mesure 8mm de long et permet de couvrir 3 heures de canal de Schlemm (CS), permettant d'accéder à plus de canaux collecteurs et de dilater le CS.

Une étude réalisée en 2015¹⁵⁴ comparant la chirurgie de la cataracte seule ou combinée avec implantation d'un Hydrus® retrouvait :

- Une réduction de la pio de 20% était significativement plus élevée dans le groupe chirurgie combinée (80% vs 46%, $p=0,0008$) à 24 mois.
- Une réduction des traitements hypotenseurs significativement plus élevée dans le groupe chirurgie combinée (73% vs 38%, $p=0,0008$).
- La sécurité du groupe Hydrus était similaire au groupe témoin. A noter 12% de synéchies antérieures périphériques traitées par iridoplastie localisée et n'ayant pas de conséquence sur les résultats de PIO.

Les indications de l'Hydrus sont superposables à celles de l'iStent en théorie.

Ces données sont également retrouvées dans une étude multicentrique de 2018 sur 369 yeux, comparant la réduction de PIO avec et sans hydrus au cours d'une chirurgie de la cataracte¹⁵⁵ :

- A 24 mois, il existait une réduction de 2,3mmHg supplémentaire entre le groupe hydrus + cataracte et le groupe cataracte seule ($p<0,001$).

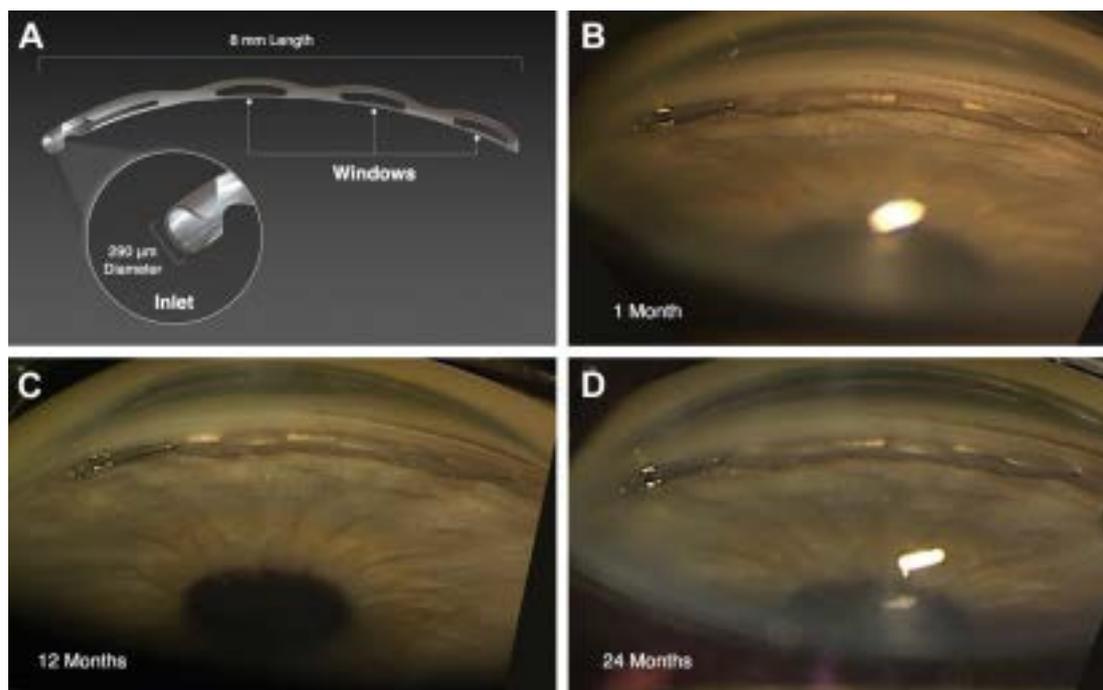


Figure DD Visualisation gonioscopique du dispositif Hydrus

I. 6. B. 1) a. 3. IStent IStentInject W® (Glaukos Corporation, CA, USA)

L'IStent Inject® W, comme son prédécesseur de première génération iStent®, vise à créer une ouverture perméable dans le trabéculum cornéoscléral, favorisant l'excrétion d'humeur aqueuse, dans le but de diminuer la pression intraoculaire. L'augmentation de l'excrétion d'humeur aqueuse est effective dès l'implantation du stent, et facilitée par le revêtement en héparine.

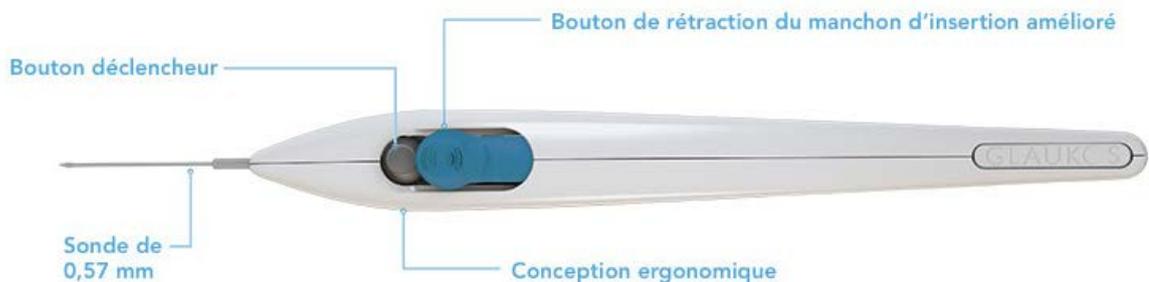
Dispositif

L'IStent Inject® W est un stent de micropontage trabéculaire en titane non ferreux et recouvert d'héparine se posant par voie abinterno, via une incision cornéenne claire directement dans la chambre antérieure. Il peut être utilisé indifféremment à droite comme à gauche et peut être explanté mais non repositionné, il est également compatible avec l'IRM.

L'iStent Inject® W mesure 360um de hauteur pour un diamètre interne de 230um à la base à 80um, et 4 orifices circonférentiels de 50um de diamètre interne collecteur permettant une filtration d'humeur aqueuse maximal de 2,5uL par minute.

Le système est pré-charge de 2 dispositifs, injectés directement dans le canal de Schlemm à deux cadrans horaires d'intervalle, idéalement en position nasale inférieure.

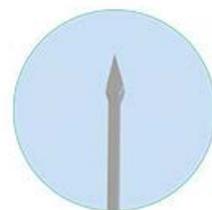
Il est important de préciser que l'iStent inject® W est le successeur du premier iStent inject. Les deux dispositifs sont similaires en termes d'utilisation et d'efficacité, seule la base du stent a été élargie dans le W pour faciliter sa visualisation gonioscopique après implantation, et l'injecteur a été optimisé pour être plus ergonomique. Dans notre étude nous ne ferons plus la distinction entre les deux dispositifs pour simplifier.



Implants iStent inject^{MD} W
Fabriqués en titane de qualité médical et recouverts d'héparine



Tube d'insertion avec fenêtre
Optimise la visibilité des implants durant la procédure



Sonde d'insertion
Bout remodelé pour faciliter l'insertion



Figure EE Dispositif iStent inject W®

Technique d'implantation chirurgicale

L'iStent Inject est implanté au cours d'une chirurgie d'extraction cristallinienne en France. En pratique, la première étape est le remplissage de la chambre antérieure avec du viscoélastique cohésif, en insistant sur le site implantatoire afin d'ouvrir l'angle iridocornéen au maximum, un agent myotique peut-être injecté juste avant pour faciliter l'ouverture de l'angle mais cette étape est optionnelle. La coopération du patient facilite l'implantation s'il regarde en nasal inférieur, afin d'exposer au mieux la zone d'intérêt. Le microscope est pivoté à 30° pour faciliter la visibilité de l'angle IC. Un Gonioprisme est appliqué sur la cornée et l'injecteur est inséré par l'incision cornéenne principale et dirigé vers le trabéculum. Le col de l'injecteur est appliqué sur le trabéculum (*figure GG*) et le stent injecté par pression sur le bouton principal de l'injecteur, puis le deuxième stent est implanté rapidement après afin de ne pas être gêné par un éventuel hyphéma provoqué par l'injection du premier stent (*figure HH et II*).

Puis un viscoélastique peut être utilisé pour mieux visualiser les stents et éventuellement appuyer sur le col du stent pour l'enfoncer dans le trabéculum si le stent est implanté trop superficiellement (*figure JJ et kk*).

En comparaison avec l'iStent de première génération, anatomiquement, l'iStent inject est inséré plus profondément dans le trabéculum.



Figure FF Visualisation reconstituée de l'implantation du dispositif dans le trabéculum, vue gonioscopique, Glaukos®.



Figure GG CHU de Lille



Figure HH CHU de Lille



Figure II CHU de Lille



Figure JJ CHU de Lille



Figure KK CHU de Lille

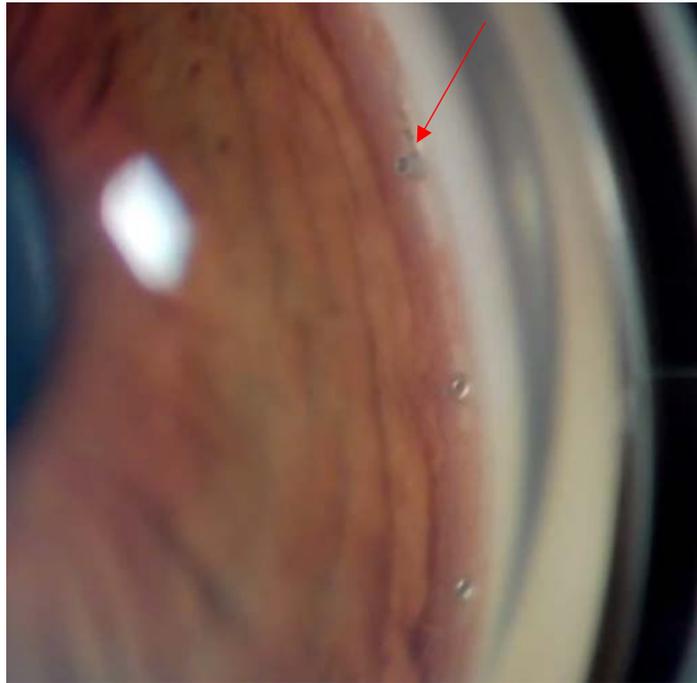


Figure LL iStent de première génération marqué flèche rouge, les autres stents sont des stents de deuxième génération. Image issue du rapport SFO 2014.

Mécanisme d'action

L'iStent inject, au même titre que l'iStent de première génération, est destiné à créer une dérivation à travers le réseau trabéculaire jusqu'au canal de schlemm afin d'augmenter l'excrétion naturelle d'humeur aqueuse. Sur des modèles ex-vivo¹⁵⁶ conditionnés aux limites physiologiques¹⁵⁷, l'implantation d'un stent permettait la baisse de 6mmHg de la PIO, et de 2,9mmHg supplémentaire avec un deuxième stent. Ainsi, la théorie des flux¹⁵⁸ permet de montrer qu'un ou plusieurs iStent permettent une réduction de la PIO avec un effet additif, le premier stent étant le plus efficace¹⁵⁹, probablement en accédant à des régions supplémentaires de la voie d'écoulement distale de l'humeur aqueuse par les canaux collecteurs.

Le placement des stents a été étudié afin de les placer dans des zones où l'écoulement trabéculaire est le plus important, en nasal. La réalisation d'angiographie séquentielle au vert d'indocyanine permettant l'étude du réseau trabéculaire a montré que

l'implantation de deux iStents inject permettait l'augmentation du signal d'écoulement angiographique, même dans des régions où l'écoulement est initialement bas¹⁶⁰, ce qui suggère que l'iStent pourrait recruter des canaux collecteurs « dormants ».

Indications en France

Selon le rapport de la HAS datant de 2018 :

L'istent inject® est indiqué chez les patients souffrant de glaucome à angle ouvert de sévérité légère à modérée mais nécessitant une intervention car mal équilibrés par les traitements médicamenteux (pression intraoculaire non optimale, ou effets secondaires des traitements non tolérable ou mauvaise observance). L'istent inject® est implanté au cours d'une chirurgie combinée avec la cataracte.

Il n'existe pas suffisamment de preuve à ce jour pour recommander une chirurgie d'implantation de l'istent inject® seule sans intervention chirurgicale de la cataracte.

L'iStent inject est préchargé de deux stents. En effet, plusieurs études en laboratoire^{157,159} ont montré que l'utilisation d'endoprothèses trabéculaires multiples, diminuait la résistance à l'écoulement et une réduction de la PIO plus importante. La majeure partie de la réduction de la PIO est obtenue par le premier stent, avec un bénéfice supplémentaire à chaque stent implanté en plus.

Des études cliniques ont reflété ces résultats précliniques, en ayant étudié la baisse pressionnelle après 1, 2 ou 3 stents implantés, sans chirurgie de la cataracte concomittante¹⁶¹, ou avec chirurgie combinée¹⁴⁹.

Aux États-Unis, en Australie et au Brésil : Les autorités ont autorisé l'implantation de l'iStent inject en procédure seule OU combinée à partir de 2018.

Contre-indication

Les patients atteints d'un glaucome primitif à angle fermé ou d'un glaucome secondaire à angle fermé ou d'un glaucome néovasculaire. Cette contre-indication s'explique par des difficultés d'accès au trabéculum dans ces types de glaucome, rendant l'implantation difficile ou impossible.

Les pathologies rendant la pression épisclérale élevée : comprenant les tumeurs rétrobulbaires, affection oculaire thyroïdienne, syndrome de Sturge-Weber.

Les avantages de l'iStent inject

- La préservation de l'état conjonctival :

Un des avantages de l'iStent Inject® réside dans la possibilité de réaliser une chirurgie plus invasive dans un second temps, l'état conjonctival restant entièrement préservé.

- En comparaison avec l'iStent de première génération :

Par rapport à sa précédente version, l'iStent inject® est préchargé de deux stents ayant comme avantage supplémentaire par la présence de quatre lumières de sortie latérales par stent, permettant à l'humeur aqueuse de sortir de la chambre antérieure, maximisant potentiellement le nombre d'heures d'écoulement.

Son autre avantage réside dans la facilité d'implantation chirurgicale du dispositif préchargé, ce qui raccourcit la courbe d'apprentissage pour les chirurgiens et limite les complications per et post-opératoires.

- L'amélioration du confort pour le patient :

Concernant la qualité de vie, un essai randomisé a été publié en 2021 sur 500 patients ayant bénéficié d'une chirurgie de la cataracte combinée avec l'implantation d'un ou

deux iStent inject® en comparaison avec une chirurgie de la cataracte seule. Dans cette étude, 3 questionnaires de qualité de vie ont été utilisés : le Visual Function Questionnaire (VFQ-25), le Ocular Surface disease Index (OSDI®) et le Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). Dans cette étude, 83% des patients implantés n'avaient plus de traitement à 23 mois (contre 67% pour les cataractes seules), ce qui peut expliquer les résultats concernant la qualité de vie, significativement meilleure dans le groupe iStent inject. C'est pour la conduite que la différence était la plus marquée entre les deux groupes en termes de confort de vie (20,2% de différence en faveur du groupe iStent), puis la douleur oculaire (12,1% $p < 0,05$) puis la qualité de vision en général (11,8% $P < 0,05$). Ces différences peuvent être expliquées par le sevrage en traitement topique dans le groupe iStent, connu pour altérer la surface oculaire, entre autres effets indésirables.

- Le coût :

Plusieurs études mettent en relief l'économie que peut représenter l'iStent inject® par rapport à un traitement médicamenteux au long cours. Dans une étude publiée en 2021¹⁶² en France, les auteurs ont calculé l'économie potentielle globale par implantation d'iStent inject en prenant en compte : l'inflation, le coût des consultations, des chirurgies combinées ou seules, en secteur privé ou public, les consultations de suivi, le coût d'une chirurgie filtrante de rattrapage, de l'évolution de la pathologie glaucomateuse et donc d'une cécité légale avec le coût pour l'assurance maladie via les aides sociales et la prise en charge des transports pour le suivi.

Au Canada l'économie du dispositif est chiffrée à 20,77\$, 1272,55\$ et 2124,71\$ en 6 ans¹⁴⁸ grâce à l'implantation de 2 iStents par rapport à une mono, bi ou trithérapie hypotonisante. Mais cette étude a uniquement pris en compte l'économie liée au coût

du traitement seul comparé au prix du dispositif et du matériel utilisé pendant la chirurgie, sans prendre en compte toutes les dépenses liées au suivi et à l'évolution de la pathologie glaucomateuse (aides, réintervention, suivi...).

- Le profil de sécurité :

Dans une méta-analyse publiée en 2017¹⁶³ comprenant 6 ECR et 11 non-ECR, le profil de sécurité de l'iStent était très favorable sans cas d'infection rapporté que ce soit en procédure combinée ou seule, et 5,9 à 16,3% de pic de PIO étaient mesurés en chirurgie combinée, et 1,1 à 10% en procédure seule, et enfin aucun cas de diminution de l'acuité visuelle en lien avec la pathologie glaucomateuse. Deux yeux ont dû bénéficier d'une chirurgie de drainage supplémentaire (SNP, cyclodestruction, trabéculotomie, valve) en procédure combinée et quatre en procédure seule sur un total de 57 yeux en chirurgie combinée, et 294 en procédure seule sur un suivi de 24 à 36 mois. Nous pouvons préciser que les profils de sécurité entre la première et deuxième génération de l'iStent sont similaires¹³³.

Les principales complications pouvant survenir au cours de l'implantation et en post-opératoire sont l'hyphéma à l'implantation (le reflux sanguin est le signe d'une implantation bien localisée du dispositif dans le trabéculum), l'hyphéma post-opératoire, la surimplantation d'un stent (implanté trop profondément dans le trabéculum), un défaut de l'injecteur ne permettant pas de délivrer les deux stents, ou une lésion irienne par contact via l'injecteur. Ces complications non graves peuvent s'ajouter aux complications envisageables en cas de procédure seule à savoir : un contact avec le cristallin pouvant entraîner une cataracte.

Efficacité : revue de la littérature

L'efficacité de la première et la deuxième génération de stent a été comparée dans plusieurs études, retrouvant dans l'immense majorité des cas des résultats superposables entre les deux dispositifs. Dans une étude publiée en 2021 comparant l'iStent inject vs. iStent¹⁶⁴, en chirurgie combinée avec une phacoémulsification : il n'y avait pas de différence significative en termes de réduction de la PIO et du nombre de traitements à 1 an.

Cependant, Guedes et Al.¹⁶⁵ retrouvaient une baisse pressionnelle largement en faveur du dispositif de deuxième génération avec une réduction presque deux fois plus importante dans le groupe iStent inject à 6 mois par rapport à l'iStent de première génération (26,6 contre 15,8 %, respectivement ; $p = 0,005$). Le profil de sécurité était excellent et les deux dispositifs permettaient une réduction de la charge thérapeutique de 1,4 à 1,9 molécules ($p < 0,001$). Ces résultats peuvent être expliqués par une PIO préopératoire plus élevée dans le groupe iStent inject, et comme décrit plus tôt, la phacoémulsification permet une réduction de la PIO plus importante quand la PIO préopératoire est plus élevée. De plus, les auteurs ne précisent pas le nombre de stent implanté dans chaque groupe, ce qui peut jouer en défaveur de l'iStent de première génération si un seul stent est implanté.

La méta-analyse de Popovic et Al.¹⁵² publiée en 2018 permet d'obtenir des résultats plus significatifs, sur 1467 yeux issus de 28 études, dont 20,9% d'iStent inject et 79,1% d'iStent première génération :

- Réduction moyenne de la PIO de 1,47mmHg en postopératoire.
- Réduction moyenne de la PIO plus importante avec 2 stents vs. 1 seul ($p < 0,001$).

- Réduction de la PIO de 7,44mmHg postopératoire entre le groupe phaco-istent et istent seul ($p < 0,001$)

Bien que la baisse pressionnelle semble modeste, il est important de rappeler ici qu'une baisse de 1mmHg diminuerait le risque de progression du glaucome de 10%.

L'efficacité de l'iStent inject a également été étudiée sur le long terme, au-delà des 24 mois de baisse pressionnelle obtenue par la chirurgie de la cataracte seule. Dans l'essai pivot de Samuelson et Al¹⁶⁶, contrôlé randomisé et prospectif après un an d'arrêt des traitements hypotonisants (*wash-out*), l'efficacité de l'iStent inject a été étudiée sur 2 ans. En comparaison avec une phacoémulsification seule, 75,8% des yeux implantés de deux iStent inject ont atteint l'objectif principal de réduction de la PIO de plus de 20% sans traitement à 2 ans ($p = 0,005$), contre 61,9% du groupe cataracte seule, mais surtout avec un profil de sécurité superposable, quelle que soit la procédure combinée ou non. À 4 ans, Lindstrom et Al¹⁶⁷ retrouvaient que dans 95% des yeux ayant bénéficié de deux stents de deuxième génération, une réduction de plus de 20% de baisse pressionnelle était obtenue, et sans traitement, chez des patients initialement non contrôlés sous monothérapie.

Il est intéressant de comparer l'efficacité de l'iStent inject par rapport aux traitements, étant tout deux indiqués dans les GPAO débutants à modérés. Fea et Al. ont comparé l'efficacité de 2 iStent inject sans phacoémulsification combinée, versus une bithérapie associant latanoprost et timolol chez des patients atteints d'un GPAO non contrôlé par une monothérapie seule (un wash out de quelques semaines avait été réalisé). Dans cette étude, les auteurs retrouvaient une différence significative

de 17,5% de succès thérapeutique en faveur de l'iStent inject sans traitement (réduction de 20% de PIO par rapport à la PIO sans traitement, $p=0,02$).

L'iStent inject serait également efficace dans le cas des glaucomes à angle fermé, bien qu'il ne soit pas indiqué dans ce contexte clinique. Chen et Al¹⁶⁸. retrouvaient une différence d'efficacité significative en faveur de l'iStent inject associé à la chirurgie de la cataracte, versus cataracte seule (respectivement 87,5% de succès clinique vs 43,8, à 1 an de suivi). Ce constat pourrait s'expliquer par une proportion importante d'angle fermé par phacomorphisme, devenant des glaucomes mixtes après réouverture de l'angle, étant donc plus répondeur à l'augmentation du drainage trabéculaire si une dégénérescence trabéculaire est surajoutée à la fermeture de l'angle.

Complications

Les complications principales sont :

- L'hyphéma per ou post opératoire : le plus souvent autolimité.
- La surimplantation d'un stent : quand le stent est enfoncé trop profondément dans le trabéculum, ne nécessite généralement pas de réintervention, et ne limite pas l'efficacité du dispositif si un ou deux autres stents sont implantés.
- L'obstruction du stent : soit par du sang soit par la racine de l'iris. Ces complications sont prises en charge par laser (YAG pour le sang ou Argon afin de réaliser une iridoplastie localisée en regard du stent)
- En procédure d'implantation seule : un contact avec le cristallin, si le patient est phake, peut se produire au cours de l'implantation.

Prise en charge des complications

L'hyphéma postopératoire est dans la grande majorité des cas de résolution spontanée. Les anti-inflammatoires postopératoires sont prescrits en systématique, certains auteurs utilisent de l'atropine 1% à visée antalgique.

La surimplantation de l'iStent inject n'entraîne pas de complication grave, si ce n'est l'inefficacité du dispositif, si un deuxième stent est bien implanté, cela ne pose pas de problème si ce n'est une efficacité moindre de la baisse de PIO.

L'obstruction d'un stent par la racine irienne ou par du sang ou par une synéchie antéropostérieure se formant secondairement est moins rare et se traite par laser :

Une iridoplastie peut être réalisée en regard de l'ostium du stent si la racine irienne obstrue la lumière du stent, rétablissant quasi immédiatement l'écoulement d'humeur aqueuse. Un laser type YAG peut être réalisé en cas de synéchie ou de sang en regard du stent.

I. 6. B. 2) Augmentation de l'excrétion uvéosclérale

I. 6. B. 2). a. Par voie suprachoroïdienne

Cypass® (Alcon, Fort Worth, TX, USA)

Le cypass est un implant suprachoroïdien/supraciliaire en polyamide, de 6,35 mm de longueur et de 510um de diamètre externe, comportant des fenestrations sur l'ensemble de sa longueur et permet de former une liaison entre la chambre antérieure et l'espace supraciliaire. La collerette du dispositif repose dans l'angle de la chambre antérieure. La position de l'implant peut être confirmée par gonioscopie et/ou OCT du segment antérieur. Un seul essai clinique randomisé a été publié pour le moment, en

2016, comprenant 505 yeux et comparait la réduction de PIO dans une chirurgie combinée Cypass® (n=376) + cataracte vs cataracte seule¹⁶⁹ :

A deux ans de suivi : la baisse de la PIO était significativement plus importante dans le groupe chirurgie combinée, et les traitements médicamenteux divisés par trois. Il n'existait pas de différence significative en termes de complication par rapport au groupe cataracte seule.

Le Cypass est par ailleurs associé à plus de fluctuation précoce de PIO comparé aux autres dispositifs implantés dans le CS¹³⁴.

Ces résultats confirmaient d'autres études publiées de moins grande échelle^{134,135,170}.

La prolongation de l'étude COMPASS (COMPASS-XT) publiée en 2019, a montré une perte en cellules endothéliales trop importante entraînant le retrait du marché du dispositif (27% de perte en cellules endothéliales à 5 ans vs 10% pour une chirurgie de la cataracte seule)¹⁷¹.

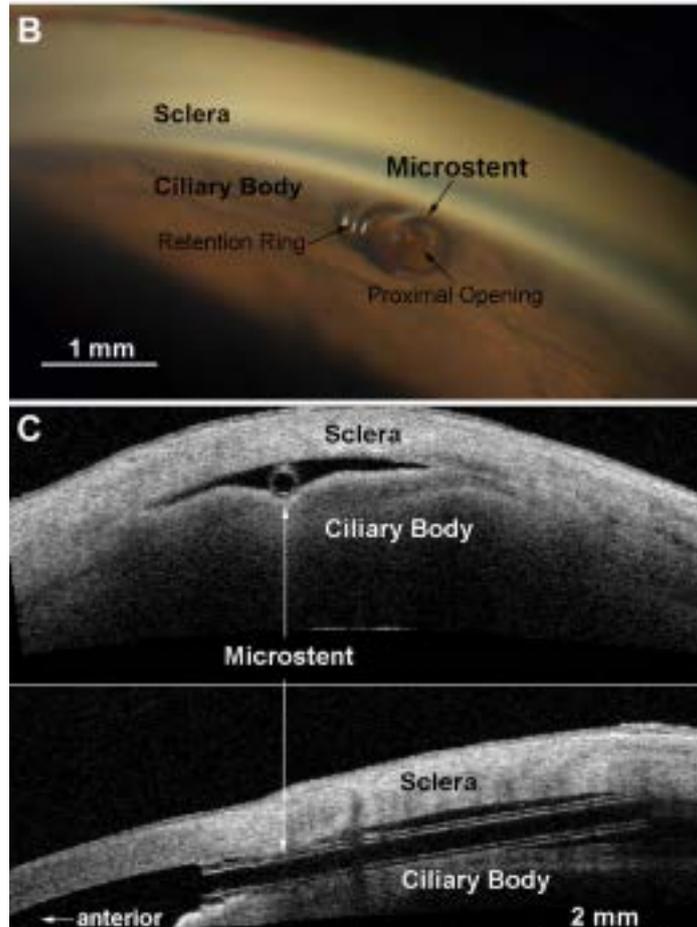
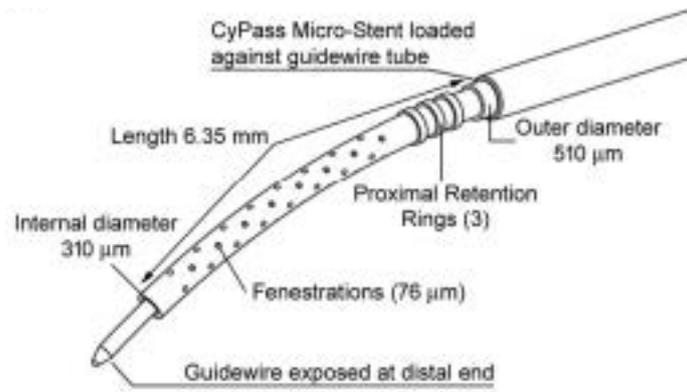


Figure MM Schéma du dispositif Cypass (en haut). Image gonioscopique du Cypass (au milieu).
Image en UBM du Cypass (en bas).

iStent supra® (Glaukos Corporation, CA, USA)

L'iStent supra est le nouvel implant créé par Glaukos, à implantation abinterno. C'est un stent courbé de 4mm de long avec une lumière de 160 à 170um, actuellement en cours d'essai clinique aux États-Unis. Il est inséré via une incision cornéenne claire abinterno dans la chambre antérieure jusqu'à l'espace supraciliaire dans un dispositif préchargé.

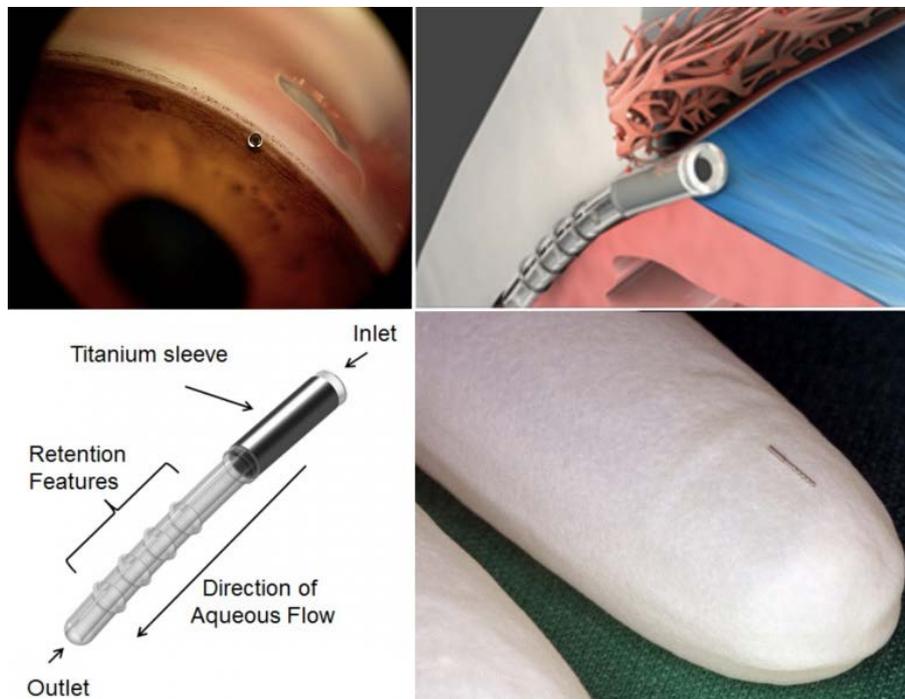


Figure NN Image gonioscopie de l'iStent supra (en haut à gauche). Schéma du lieu d'implantation (en haut à droite). Description du dispositif (en bas à gauche). iStent supra à l'échelle d'un doigt (en bas à droite).

STARflo (iSTAR Medical sa, Wavre, Belgique)

Le STARflo est un dispositif en silicone microporeux de qualité médicale, plat, avec des encoches pour éviter l'extrusion. Il est indiqué dans les glaucomes

réfractaires, et est toujours en cours d'évaluation. Le principe d'implantation est proche de la trabéculéctomie avec réalisation d'un volet conjonctival puis scléral. L'utilité du dispositif réside dans le fait qu'il n'est pas nécessaire de réaliser une bulle de filtration.

Une étude prospective sur 36 yeux publiée en 2018 retrouvait¹⁷² :

Réduction de 28,8% de la PIO à 1 an. Une augmentation de la PIO dans les 12 semaines suivant l'implantation est fréquente et décrite par le laboratoire, nécessitant fréquemment l'utilisation d'Acétazolamide par voie systémique. 21,4% des yeux ont nécessité une chirurgie secondaire. Les auteurs n'ont pas rapporté de complication grave au cours de l'étude (Hypotonie majeure, décollement choroïdien, extrusion du dispositif.)

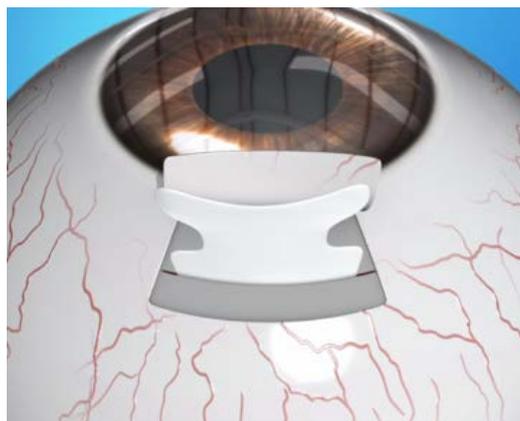


Figure OO Schéma du dispositif Star Flo®

Microshunt SOLX Gold® (SOLX, Waltham, MA, USA)

Le Microshunt SOLX Gold® est un dispositif d'implantation abexterno plutôt utilisé quand la gonioscopie peropératoire est non accessible (opacités cornéennes par exemple). C'est un implant en or positionné dans l'espace suprachoroïdien par incision de pleine épaisseur de la sclère, la tête du dispositif étant inséré dans l'angle iridocornéen jusqu'à la chambre antérieure.

Dans une étude prospective publiée en 2017 sur 24 yeux¹³⁶ de faible puissance : Réduction de la PIO de 23%, et réduction des traitements de 40% à un an mais 56% des patients présentaient des complications inflammatoires importantes à 1 an (œdème maculaire, uvéite antérieure et postérieure...)

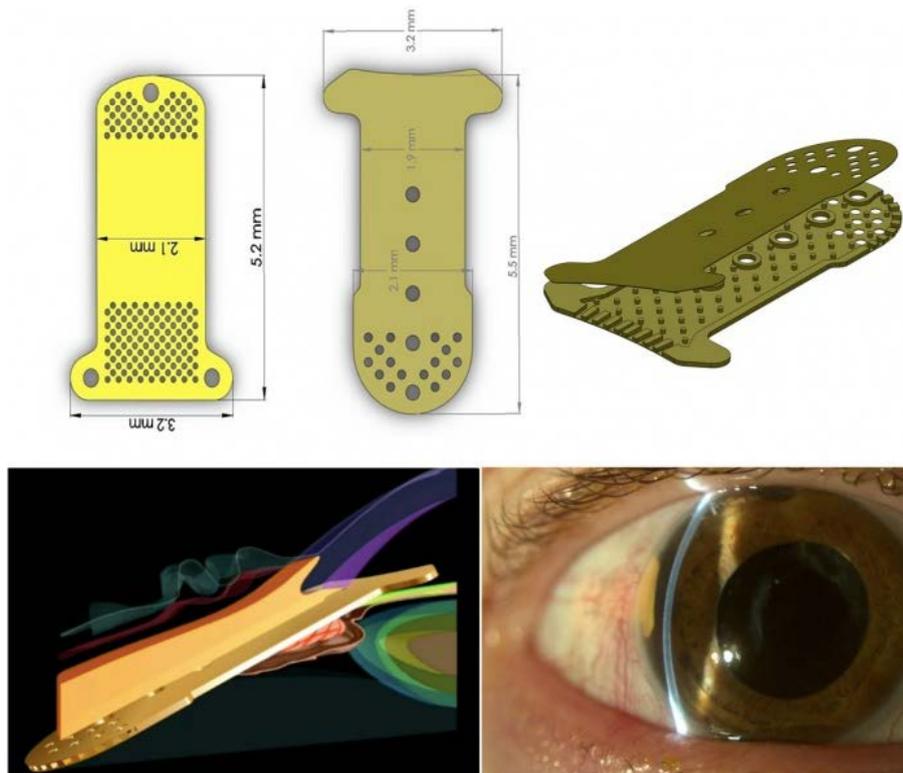


Figure PP Microshunt SOLX Gold.

MINIject® (iSTAR Medical sa, Wavre, Belgique.)

Le MINIject est inséré dans le quadrant nasal par voie abinterno. Il est composé de silicone poreux et mesure 5mm de long, un anneau vert à l'extrémité permet de la positionner en chambre antérieure. Sa composition limite la réaction tissulaire et le risque de fibrose.

Une étude publiée en 2022 multicentrique sur 25 yeux implantés (21 ayant terminé le suivi à 24 mois.)¹⁷³ en procédure seule: Baisse de la PIO de 40,7% à 2 ans, réduction

de la PIO de 20% chez 100% des patients et 48% des patients sans traitement à 2 ans. Un questionnaire de qualité de vie a également été réalisé dans cette étude et retrouve une baisse de 75 à 100% des symptômes d'irritation ou de brûlure oculaire. Aucune chirurgie complémentaire du glaucome n'a été réalisée à 2 ans. À noter une perte des cellules endothéliales centrales minime de 5% (mais dispositif implanté seul sans chirurgie de la cataracte associée)

Dans un essai clinique multicentrique en 2020¹⁷⁴ : sur 29 yeux implantés : réduction de la PIO de 40,6% à 6 mois, 55% des patients sans traitement à 6 mois. Un décollement choroïdien sur 29, et 3 hypertonies postopératoires.

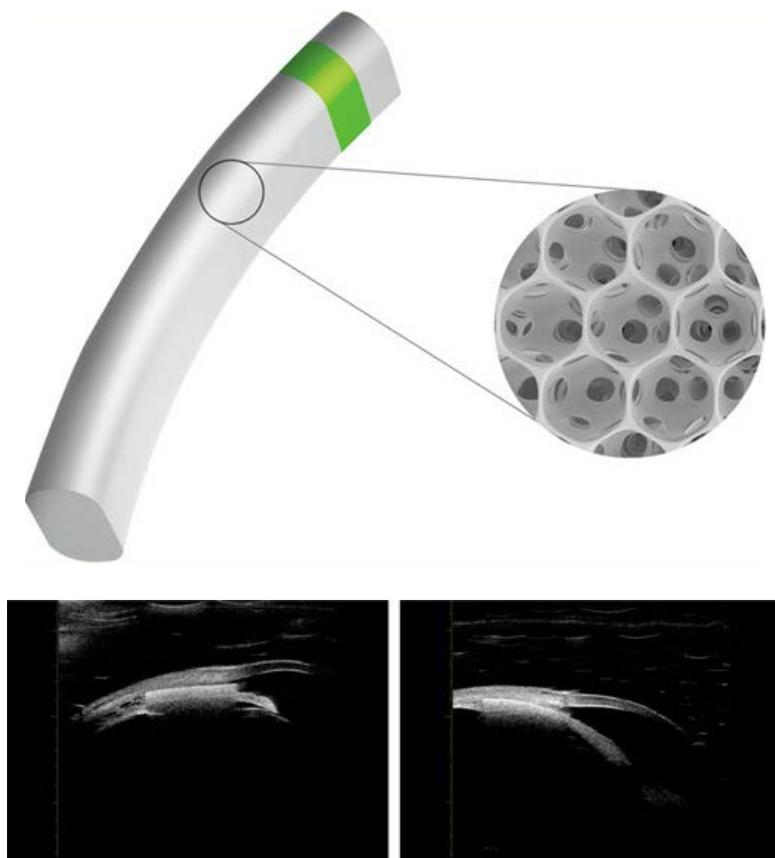


Figure QQ Schéma du MINject (en haut). Image UMB du MINject après implantation (en bas)

I. 6. B. 3) Par voie sous conjonctivale

L'espace sous-conjonctival est un espace potentiel sous la capsule de Tenon qui ne fait pas partie de la voie d'écoulement physiologique. Cependant, c'est la voie de drainage la plus familière aux chirurgiens du glaucome car elle est utilisée dans la chirurgie conventionnelle du glaucome. Tout comme l'espace suprachoroïdien, cette zone n'est pas limitée par la pression veineuse épisclérale mais le drainage aqueux peut être compromis par la fibrose et la cicatrisation.

Ab interno : Xen® (Aquesys, Aliso Viejo, CA, États-Unis/ Allergan, Irvine, CA, États-Unis)

L'endoprothèse en gel XEN utilise la filtration sous-conjonctivale. Le stent en gel XEN est un stent abinterno en collagène hydrophile qui est implanté via une incision cornéenne claire, évitant la dissection conjonctivale. Il existe deux types de XEN® : le premier avec une lumière de 45µm (XEN®45) et le deuxième avec une lumière de 65µm (XEN®65).

Le XEN se pose par voie abinterno dans un injecteur préchargé après injection sous conjonctivale de Mitomycine C (MMC), en procédure seule ou associée à une chirurgie de la cataracte. Les indications actuelles concernent les glaucomes à angle ouvert médicalement ou chirurgicalement réfractaires.

Il n'existe pas à l'heure actuelle d'essai contrôlé randomisé de forte puissance, mais les résultats de plusieurs études convergent vers une réduction de PIO de 22,7 à 54,1% à 1 an. Les complications restent rares mais un *needling* de la bulle de drainage sous conjonctivale est fréquemment nécessaire à distance (30,7 à 47% des patients)¹⁷⁵⁻¹⁷⁷.

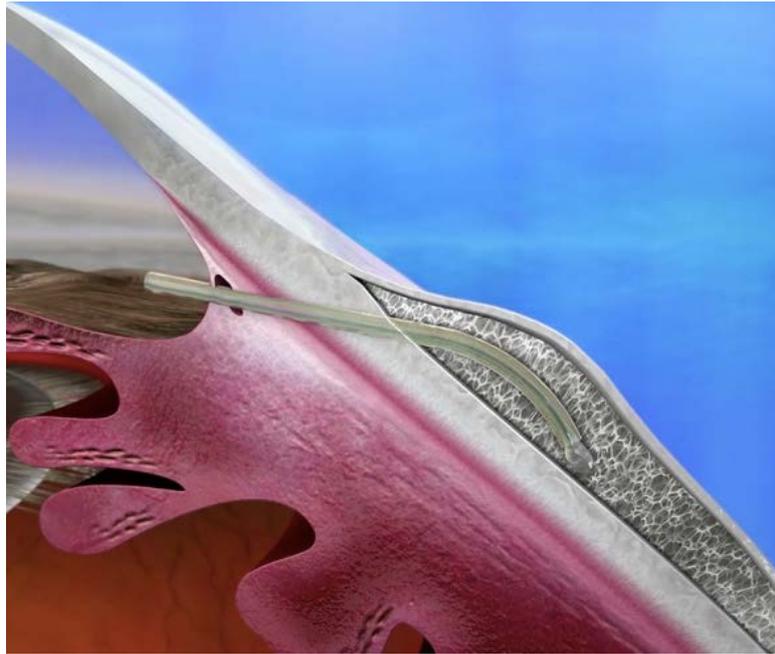


Figure RR Schéma du XEN.

Ab externo : Innfocus® ou preserflo® ou microshunt®(Santen Pharmaceutical Co. Ltd., Osaka, Japon)

Le principe du Preserflo® est proche du XEN, c'est un tube 8,5um de long pour une lumière de 70um, se posant par voie ab externo avec application de Mitomycine C pour créer une bulle de filtration sous conjonctivale, en procédure seule ou combinée avec la chirurgie de la cataracte.

Dans une étude réalisée sur 3 ans en 2016¹⁷⁸, sur 23 yeux ayant bénéficié d'une implantation d'Innfocus®, avec ou sans chirurgie de la cataracte combinée, les résultats retrouvaient à 3 ans une diminution de la PIO moyenne de 23,8 +/- 5,3mmHg à 10,7+/-3,5mmHg. Une hypotonie transitoire et un épanchement choroïdien transitoire sont survenus chez 13% et 8,7% de l'échantillon, de résolution spontanée. Ces résultats viennent d'être confirmés à 5 ans (publiés en 2020)¹⁷⁹

Dans une étude française publiée en 2015¹⁸⁰ sur 23 yeux, la baisse pressionnelle allait de 38 à 56% à 1 an, et 64 à 87% des patients sans traitement hypotonisants (en

fonction de la distance d'implantation du dispositif par rapport au limbe) avec 3,4% de décollement choroidien post opératoire spontanément résolutif.

Deux études prospectives randomisées sont en cours et dont les résultats sont attendus en 2022.

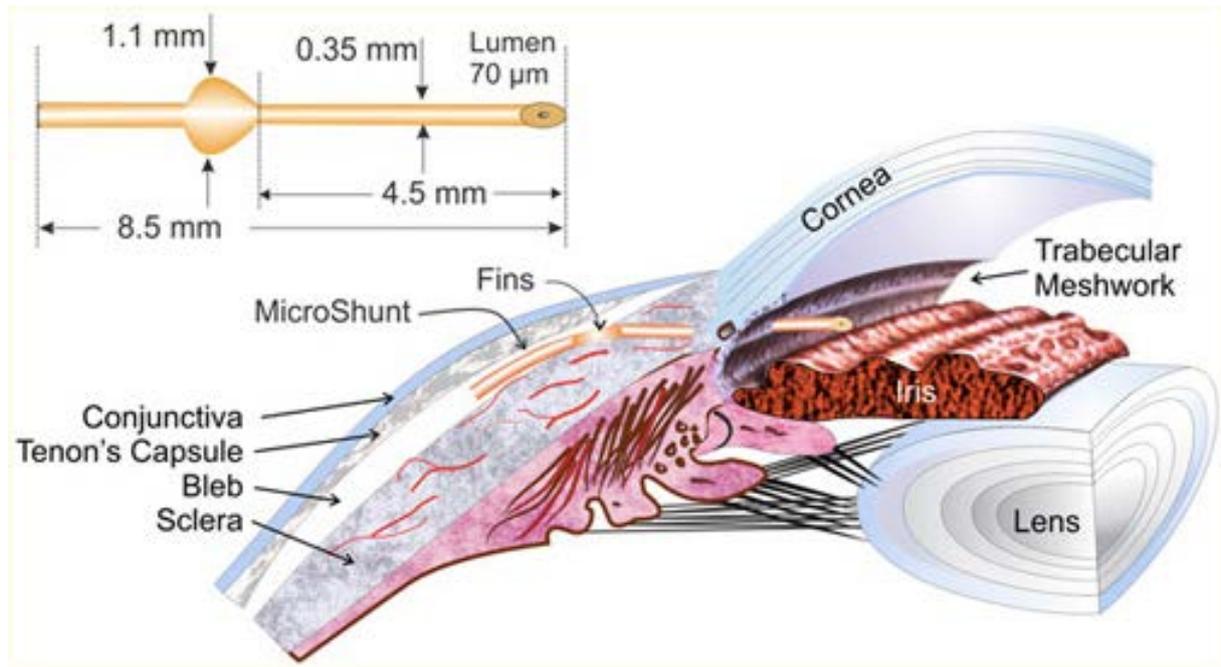


Figure SS Preserflo.

Objectifs de l'étude

Le Gold standard de la chirurgie de glaucome reste la trabéculéctomie, mais des méthodes de chirurgies mini-invasives telles que l'iStent inject® sont de plus en plus utilisées dans des glaucomes évolutifs modérés, permettant de contrôler la pathologie ou de diminuer les traitement locaux, parfois mal tolérés ou mal administrés et responsables d'échecs thérapeutiques⁹⁹¹⁸¹¹⁰¹. Les MIGS font désormais partie de l'arsenal thérapeutique mis à disposition pour le traitement du glaucome primitif modéré à angle ouvert. L'objectif de ce travail est d'évaluer l'efficacité du dispositif iStent inject W® par la baisse pressionnelle intraoculaire, et/ou la baisse des traitements hypotonisants chez des patients présentant à la fois un glaucome primitif à angle ouvert et une cataracte d'indication chirurgicale.

II. Étude rétrospective multicentrique dans les Hauts-de-France

II. A. Matériels et méthodes

Cette étude rétrospective a été menée chez les patients opérés de la cataracte au Centre Hospitalier de Dunkerque et au Centre hospitalier universitaire de Lille de 2019 à 2021. La pose du dispositif iStent inject et iStent inject W lors des chirurgies de cataractes est réalisée par trois ophtalmologues, deux au CHU de Lille et un au CH de Dunkerque. Nous avons cherché à décrire l'efficacité des iStent inject sur l'amélioration de la PIO dans le temps, ainsi que la diminution du traitement topique, le profil de sécurité et la tolérance du dispositif chez des patients atteints d'une pathologie glaucomateuse.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Indication à une chirurgie de cataracte à l'appréciation du chirurgien
- Âge > 55 ans
- Glaucome minime à modéré, contrôlé par un traitement topique optimal, ou non contrôlé non sévère
- Absence de chirurgie de drainage préalable

Le diagnostic positif et le type de glaucome était défini par chaque chirurgien selon leur pratique courante. Il en va de même pour le choix du traitement hypotonisant, pour

la stratégie thérapeutique post et préopératoire, ainsi que la pose d'indication opératoire et d'indication d'implantation du dispositif.

Le glaucome primitif à angle ouvert sera le plus largement représenté dans cette étude.

Critère de jugement principal

L'amélioration de la PIO était évaluée selon 5 critères, lesquels ont été mesurés lors des consultations à J7, M1, M3, M6, A1 et A2 :

- Diminution d'au moins 20 % par rapport à la mesure préopératoire
- Réduction du nombre de classes thérapeutiques prescrites dans le cadre du glaucome (par rapport au traitement préopératoire)

La PIO était recueillie par aplanation. Lorsque la mesure par aplanation était indisponible, la mesure par air était considérée.

La prise de PIO n'était pas systématiquement réalisée par le chirurgien lui-même.

Critères de jugement secondaires

- Diminution d'au moins 15 mmHg par rapport à la mesure préopératoire
- Diminution d'au moins 17 mmHg par rapport à la mesure préopératoire
- Diminution d'au moins 21 mmHg par rapport à la mesure préopératoire
- Fréquence et nature des complications postopératoires

Variables recueillies

Les variables recueillies étaient :

- Le sexe
- L'âge

- La latéralité
- Le type de glaucome

En préopératoire et pour chaque consultation, les variables suivantes étaient recherchées :

- Délai de la consultation par rapport à la chirurgie
- PIO et méthode de mesure (air/aplanation)
- Pachymétrie
- Gonioscopie : angle fermé/ouvert
- Éventuelle(s) complication(s)
- Traitements médicamenteux : nombre de traitements, sans préciser la nature de l'hypotonisant utilisé

Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites à l'aide de l'effectif et de la proportion. Les variables quantitatives l'ont été selon la moyenne et l'écart-type.

L'évolution de la PIO a été décrite dans le temps, notamment en terme d'efficacité pour les 5 critères retenus, et ce aux différentes consultations. La représentation graphique de l'évolution de l'efficacité a fait l'objet de diagrammes en barres.

L'ensemble des analyses, Tables et Figures sera réalisé via le logiciel R version 4.1.0 avec un seuil alpha fixé à 5%.

Nous avons réalisé un recueil rétrospectif sur des patients opérés d'une chirurgie combinée de cataracte et implantation d'iStent inject et iStent W.

Le critère de jugement principal est la baisse pressionnelle à 1 an, entre septembre 2018 et septembre 2021

Caractéristiques cliniques

Au total, 66 yeux ont été inclus dans cette étude après réalisation d'une chirurgie combinée d'extraction du cristallin avec implantation d'un implant en chambre postérieure associée à l'implantation d'un stent de drainage trabéculaire type iStent inject W ou inject. Lorsqu'un patient était opéré des deux yeux, les deux yeux étaient inclus distinctement.

Technique opératoire

Chacun des trois chirurgiens a réalisé l'implantation des stents en fin d'intervention de la cataracte, selon leur technique chirurgicale habituelle. Les premiers patients implantés par chacun de ces chirurgiens ont été inclus. Deux dispositifs iStent inject® ou iStent inject W étaient implantés dans le trabéculum, au nombre d'un ou deux stents. Les deux générations d'iStent inject (W ou non) ne seront pas différenciées pour simplifier, les deux dispositifs étant équivalents en efficacité, et différents uniquement par une base plus large permettant une visualisation gonioscopique plus aisée en fin d'intervention, et un injecteur plus ergonomique (comme précisé en introduction).

La technique d'implantation décrite dans l'introduction a été réalisée par les trois chirurgiens. Le chirurgien 1 était gaucher et insérait l'injecteur par l'incision principale sur les yeux gauches, et par la contre incision élargie pour les yeux droits. Le chirurgien 2, également gaucher réalisait l'incision principale à 12 heures et insérait le dispositif par l'incision principale pour injecter les stents en nasal inférieur quel que soit le côté. Le chirurgien 3 droitier réalisait l'incision principale à 10-11 heures et injectait les stents

par l'incision principale en nasal inférieur dans les yeux droits et en temporal inférieur dans les yeux gauches pour se positionner en regard de son incision principale.

Un hyphéma après l'implantation était fréquent et tari par injection de viscoélastique ou par lavage de la chambre antérieure.

Prise en charge postopératoire

Les patients ont suivi un schéma thérapeutique classique, en poursuivant leur traitement hypotonisant habituel, comportant un traitement antibiotique et stéroïde (néomycine-déxaméthasone) quatre fois par jour pendant un mois, un mydriatique (tropicamide) trois fois par jour pendant sept jours, un anti-inflammatoire non stéroïdien (flurbiprofène) quatre fois par jour pendant sept jours et des larmes artificielles.

II. B. Résultats

Caractéristiques de la population étudiée

Figure TT : Au total, 66 yeux ont été opérés par trois chirurgiens différents. L'âge moyen des patients était de 76 ans (de 67 à 86 ans), 65% des patients étaient des femmes, pour un nombre d'yeux droits et gauches équivalent (44% et 56% respectivement). La pachymétrie moyenne était de 528um (+/- 42) et 85% des yeux présentaient un glaucome primitif à angle ouvert, 3 yeux un glaucome pigmentaire, 4 glaucomes à pression normale, un glaucome pseudoexfoliatif et deux glaucomes secondaires cortisoniques. Un œil avait un angle iridocornéen fermable en gonioscopie préopératoire en lien avec un phacomorphisme important permettant d'envisager la réouverture de l'angle en fin de procédure de phacoexérèse, permettant

de bien visualiser le trabéculum en fin de procédure et implanter le dispositif. La PIO préopératoire était mesurée en moyenne à 17,7mmHg (+/- 5,1mmHg) pour un nombre de traitements moyen de 1,94 (+/- 1,09). Sur 66 yeux, 6 ont présenté un hyphéma peropératoire lié à l'implantation du dispositif, rapidement résolutif après injection de viscoélastique ou lavage de la chambre antérieure.

Caractéristique	N = 66 ¹
Chirurgien	
1	23 (35%)
2	15 (23%)
3	28 (42%)
Sexe masculin	23 (35%)
Age	76 (9)
Latéralité	
Droite	29 (44%)
Gauche	37 (56%)
Pachymétrie	528 (42)
Glaucome	66 (100%)
Type de glaucome	
Glaucome pigmentaire	3 (4,5%)
GPAO	56 (85%)
GPNPression normale	4 (6,1%)
Pseudoexfoliatif	1 (1,5%)
Secondaire	2 (3,0%)
Angle irido-cornéen	
Ouvert	65 (98%)
Fermé	1 (1,5%)
Pré-opératoire	
Nombre de thérapeutiques	1,94 (1,09)
PIO pré-opératoire	17,7 (5,1)

Figure TT Caractéristiques de la population étudiée ¹n (%); Moyenne (ET)

Résultats statistiques

À la consultation de J7, l'effectif étudié était de 64 yeux au total, sur lesquels la PIO moyenne était mesurée à 16,2mmHg (+/- 5,2mmHg), une réduction supérieure ou égale à 20% par rapport à la PIO préopératoire était retrouvée pour 36% des yeux, et

83% des yeux avaient une PIO inférieure ou égale à 21mmHg et 69% inférieure ou égale à 17mmHg. Au cours de l'implantation, un œil s'est vu implanter un stent trop profondément dans le trabéculum (surimplantation de stent), un hyphéma a été notifié pour 4 yeux, et aucune complication n'a été décrite pour 83% des yeux opérés. Une réduction supérieure ou égale à un traitement hypotonisant a pu être réalisée pour 19 yeux soit 30% de l'effectif. La différence moyenne entre la PIO préopératoire et postopératoire à J7 était mesurée à 1,61mmHg ($p=0,039$).

À 1 mois postopératoire, la PIO moyenne était de 14,7mmHg (+/- 5,7mmHg), avec un nombre de traitements moyen de 1,75 (+/- 1,24). La réduction supérieure ou égale à 20% de la PIO a été observée pour 25 yeux soit 42% de l'effectif étudié à cette consultation, la PIO était inférieure ou égale à 21mmHg pour 90% des yeux et inférieure ou égale à 15mmHg pour 68% des yeux. Une réduction d'un ou plus de traitement a été réalisée pour 13% des yeux. Nous avons observé une surimplantation d'un stent sur les deux implantés pour 3 yeux, et une obstruction de l'ostium du stent par du sang pour un œil, et pour laquelle un laser YAG a été réalisé pour dégager l'orifice, avec succès. La réduction moyenne entre la PIO préopératoire et la PIO à M1 était mesurée à 3,03mmHg ($p<0,001$)

À 3 mois, la PIO moyenne était mesurée à 13,3mmHg (+/- 3,3mmHg) pour 47 yeux étudiés à cette consultation. La réduction de PIO supérieure ou égale à 20% a été atteinte pour 55% des yeux, et une PIO inférieure ou égale à 15 et 21mmHg était mesurée respectivement pour 77% et 98% des yeux. Une hypertonie corticoinduite est survenue pour un œil, résolutive à l'arrêt du traitement corticostéroïde local, et aucune autre complication n'a été décrite. La baisse moyenne de la PIO à cette consultation était mesurée à 4,17mmHg ($p<0,001$).

À 6 mois, la PIO moyenne était de 14,08mmHg (+/- 5,52mmHg) pour 37 yeux étudiés. Aucune complication n'a été décrite à ce stade, à l'exception d'une obstruction de l'ostium par la racine de l'iris sur un stent, traitée par iridoplastie au laser argon sur la base de l'iris en regard, permettant de libérer l'ostium. La réduction de la PIO supérieure ou égale à 20% a été mesurée pour 59% des yeux, et une PIO inférieure ou égale à 15 et 21mmHg a été mesurée respectivement pour 78% et 97% des yeux. Une réduction d'un ou plus de traitement a été réalisée pour 27% des yeux. La différence moyenne avec la PIO préopératoire, à cette consultation, était mesurée à 3,86mmHg ($p=0,001$).

Les résultats des autres consultations à 1 an et 2 ans étaient moins interprétables en raison du faible nombre d'yeux étudiés (16 yeux à 1 an et 4 yeux à 2 ans), principalement par le manque de recul dans le temps et par la perte de vue de certains patients.

Caractéristique	N = 66 ¹
Chirurgicalien	
1	23 (35%)
2	15 (23%)
3	28 (42%)
Sexe masculin	23 (35%)
Age	76 (9)
Latéralité	
Droite	29 (44%)
Gauche	37 (56%)
Pachymétrie	528 (66)
Glaucome	66 (100%)
Type de glaucome	
Glaucome pigmentaire	3 (4,5%)
GPAO	56 (85%)
GPN	4 (6,1%)
GXE	1 (1,5%)
Cortisonique	2 (3,0%)
Angle irido-cornéen	
Ouvert	65 (98%)
Fermé (phacomorphisme)	1 (1,5%)
Pré-opératoire	
Nombre de thérapeutiques	1,94 (1,09)
PIO sans traitement	20,7 (4,7)
Valeurs manquantes	40
PIO avec traitement	17 (6)
Valeurs manquantes	6
PIO pré-opératoire	17,7 (5,1)
Per-opératoire	
Complications chirurgicales	
Aucune	60 (90%)
Hyphéma	6 (10%)
Visite J7	
Nombre de thérapeutiques	1,48 (1,35)
Valeurs manquantes	2
Complications	
1 stent surimplanté	2 (3,1%)
Tyndall hématiche	4 (6,2%)
Obstruction de l'ostium	5 (7,8%)
Aucune	53 (83%)
Evolution de la PIO	
PIO	16,2 (5,2)
Réduction $\geq 20\%$	23 (36%)
PIO ≤ 15 mmHg	34 (53%)
PIO ≤ 17 mmHg	44 (69%)
PIO ≤ 21 mmHg	53 (83%)

Caractéristique	N = 66 ¹
Réduction du nombre de thérapeutiques	19 (30%)
Visite M1 (N=60)	
Nombre de thérapeutiques	1,75 (1,24)
Complications	
1 stent surimplanté	3 (5,0%)
Obstruction de l'ostium	1 (1,7%)
Aucune	56 (93%)
Evolution de la PIO	
PIO	14,7 (5,7)
Réduction ≥20%	25 (42%)
PIO ≤ 15 mmHg	41 (68%)
PIO ≤ 17 mmHg	48 (80%)
PIO ≤ 21 mmHg	54 (90%)
Réduction du nombre de thérapeutiques	8 (13%)
Visite M3 (N=47)	
Nombre de thérapeutiques	1,79 (0,93)
Complications	
HTIO corticoinduite	1 (2,2%)
Aucune	45 (98%)
Evolution de la PIO	
PIO	13,3 (3,3)
Réduction ≥20%	26 (55%)
PIO ≤ 15 mmHg	36 (77%)
PIO ≤ 17 mmHg	42 (89%)
PIO ≤ 21 mmHg	46 (98%)
Réduction du nombre de thérapeutiques	9 (19%)
Visite M6 (N=37)	
Nombre de thérapeutiques	1,81 (1,00)
Complications	
Aucune	36 (95%)
Obstruction de l'ostium	1 (2,7%)
Evolution de la PIO	
PIO	14,08 (5,52)
Réduction ≥20%	22 (59%)
PIO ≤ 15 mmHg	29 (78%)
PIO ≤ 17 mmHg	34 (92%)
PIO ≤ 21 mmHg	36 (97%)
Réduction du nombre de thérapeutiques	10 (27%)
Visite A1(N=16)	
Nombre de thérapeutiques	1,81 (0,98)
Complications	
Aucune	16 (100%)
Evolution de la PIO	
PIO	13,44 (2,25)
Réduction ≥20%	9 (56%)

Caractéristique	N = 66 ¹
PIO ≤ 15 mmHg	12 (75%)
PIO ≤ 17 mmHg	16 (100%)
PIO ≤ 21 mmHg	16 (100%)
Réduction du nombre de thérapeutiques	5 (31%)
Visite A2 (N=4)	
Nombre de thérapeutiques	2,00 (1,83)
Complications	
Aucune	4 (100%)
Evolution de la PIO	
PIO	15,00 (2,45)
Réduction ≥20%	1 (25%)
PIO ≤ 15 mmHg	3 (75%)
PIO ≤ 17 mmHg	3 (75%)
PIO ≤ 21 mmHg	4 (100%)
Réduction du nombre de thérapeutiques	2 (50%)

¹n (%); Moyenne (ET)

Figure UU Figure regroupant l'ensemble des données recueillies dans cette étude, pour l'ensemble des yeux étudiés.

Caractéristique	1_D, N = 10 ¹	1_G, N = 13 ¹	2_D, N = 6 ¹	2_G, N = 9 ¹	3_D, N = 13 ¹	3_G, N = 15 ¹
PIO pré-opératoire	16,5 (2,1)	15,2 (4,3)	17,5 (6,2)	16,7 (4,7)	19,5 (4,8)	19,9 (6,4)
Per-opératoire						
Visite J7						
Nombre de thérapeutiques	1,70 (1,42)	1,08 (1,32)	1,33 (1,21)	1,78 (1,30)	1,58 (1,51)	1,50 (1,40)
Evolution de la PIO						
PIO	14,8 (3,0)	15,8 (5,7)	16,3 (5,3)	14,2 (3,2)	18,9 (6,2)	16,6 (5,6)
Réduction ≥20%	3 (30%)	3 (23%)	1 (17%)	3 (33%)	6 (50%)	7 (50%)
PIO ≤ 15 mmHg	7 (70%)	6 (46%)	4 (67%)	5 (56%)	5 (42%)	7 (50%)
PIO ≤ 17 mmHg	8 (80%)	8 (62%)	4 (67%)	8 (89%)	6 (50%)	10 (71%)
PIO ≤ 21 mmHg	10 (100%)	10 (77%)	5 (83%)	9 (100%)	8 (67%)	11 (79%)
Réduction du nombre de thérapeutiques	1 (10%)	5 (38%)	3 (50%)	2 (22%)	4 (33%)	4 (29%)
Visite M1						
Nombre de thérapeutiques	1,80 (1,32)	1,67 (1,07)	1,50 (1,38)	1,78 (1,30)	1,92 (1,38)	1,73 (1,35)
Evolution de la PIO						
PIO	11,1 (4,7)	13,6 (6,4)	13,3 (1,4)	14,8 (2,9)	18,4 (7,1)	15,8 (5,2)
Réduction ≥20%	8 (80%)	4 (33%)	2 (33%)	3 (33%)	3 (25%)	5 (45%)
PIO ≤ 15 mmHg	9 (90%)	8 (67%)	6 (100%)	6 (67%)	5 (42%)	7 (64%)
PIO ≤ 17 mmHg	10 (100%)	9 (75%)	6 (100%)	8 (89%)	7 (58%)	8 (73%)
PIO ≤ 21 mmHg	10 (100%)	11 (92%)	6 (100%)	9 (100%)	9 (75%)	9 (82%)
Valeurs manquantes	0	1	0	0	1	4
Réduction du nombre de thérapeutiques	0 (0%)	0 (0%)	2 (33%)	2 (22%)	2 (17%)	2 (18%)
Visite M3						
Nombre de thérapeutiques	1,89 (1,05)	1,80 (1,03)	1,50 (1,29)	2,75 (0,50)	1,60 (0,70)	1,60 (0,84)
Evolution de la PIO						
PIO	11,4 (1,9)	12,1 (2,3)	11,8 (3,2)	13,0 (3,2)	14,6 (3,3)	15,7 (3,9)
Réduction ≥20%	7 (78%)	3 (30%)	2 (50%)	0 (0%)	7 (70%)	7 (70%)
Réduction du nombre de thérapeutiques	1 (11%)	0 (0%)	2 (50%)	1 (25%)	2 (20%)	3 (30%)
Visite M6						
Nombre de thérapeutiques	2,00 (1,07)	1,70 (1,16)	2,00 (1,00)	1,75 (0,96)	1,86 (1,21)	1,60 (0,55)
Evolution de la PIO						
PIO	12,62 (1,30)	11,70 (1,89)	12,33 (0,58)	13,25 (2,50)	20,29 (10,53)	14,20 (1,79)
Réduction ≥20%	4 (50%)	5 (50%)	2 (67%)	2 (50%)	4 (57%)	5 (100%)
Réduction du nombre de thérapeutiques	1 (12%)	1 (10%)	2 (67%)	2 (50%)	1 (14%)	3 (60%)

¹n (%); Moyenne (ET)

Figure VV Figure regroupant les principaux résultats recueillis en fonction du chirurgien et de la latéralité.

Dans la figure VV, nous avons comparé les résultats tonométriques et les traitements en fonction du chirurgien et de la latéralité de l'œil opéré. Nous n'avons pas remarqué de différence entre chaque cas de figure. Nous n'avons cependant pas réalisé

d'analyse statistique comparative entre chaque sous-groupe, les effectifs étant faibles et ne permettant pas d'obtenir une puissance statistique suffisante pour conclure.

Caractéristique	N = 66 ¹	Différence moyenne (vs pré-opératoire)
Nombre de thérapeutiques		
Pré-opératoire	1,94 (1,09)	
Visite J7 (N=64)	1,48 (1,35)	0,453 [0,222 ; 0,684] p<0,001
Visite M1 (N=60)	1,75 (1,24)	0,183 [-0,00387 ; 0,370] p=0,055
Visite M3 (N=47)	1,79 (0,93)	0,213 [0,0298 ; 0,396] p=0,024
Visite M6 (N=37)	1,81 (1,00)	0,351 [0,100 ; 0,603] p=0,007
Visite A1 (N=16)	1,81 (0,98)	0,313 [0,0574 ; 0,0568] p=0,020
Visite A2 (N=4)	2,00 (1,83)	0,750 [-0,773 ; 2,27] p=0,22
PIO (mmHg)		
Pré-opératoire	17,7 (5,1)	
Visite J7 (N=64)	16,2 (5,2)	1,61 [0,0840 ; 3,13] p=0,039
Visite M1 (N=60)	14,7 (5,7)	3,03 [1,62 ; 4,45] p<0,001
Visite M3 (N=47)	13,3 (3,3)	4,17 [3,01 ; 5,33] p<0,001
Visite M6 (N=37)	14,08 (5,52)	3,86 [1,67 ; 6,06] p=0,001
Visite A1 (N=16)	13,44 (2,25)	4,19 [2,51 ; 5,86] p<0,001
Visite A2 (N=4)	15,00 (2,45)	1,75 [-0,637 ; 4,14] p=0,10

¹n (%); Moyenne (ET)

Figure WW Diminution du nombre de traitements et réduction de la PIO par rapport aux données préopératoires.

Figure WW : La 1ère partie de cette Table compare le nombre de thérapeutiques à chaque consultation avec celui connu en préopératoire. Le résultat est exprimé en différence moyenne avec intervalle de confiance à 95% et p-value (ex

: il y avait en moyenne 0,453 thérapeutique en moins à J7 par rapport au thérapeutiques préopératoire, et cette différence était significative : $p < 0,001$). La 2e partie compare la PIO obtenue à chaque consultation avec celle connue en préopératoire. Le résultat est également exprimé en différence moyenne avec intervalle de confiance à 95% et p-value (ex : à M3, les sujets présentaient en moyenne une PIO réduite de 4,1mmHg par rapport au temps préopératoire, cette différence était significative : $p < 0,001$).

Le nombre de traitements était significativement réduit dès la consultation de J7, et ce jusqu'à la consultation à 1 an, avec une réduction maximale obtenue à la consultation à J7 : soit 0,453 thérapeutique en moins en moyenne ([0,222 ; 0,684] $p < 0,001$).

La PIO était significativement réduite dès J7 et jusqu'à 1 an également, avec une réduction maximale à 1 an de 4,19mmHg en moyenne ([2,51 ; 5,86] $p < 0,001$).

L'absence de significativité à 2 ans s'explique avant tout par un manque de puissance en lien avec une perte de suivi ou une implantation trop récente avec un recul insuffisant (peu de sujets à ces consultations). Il est important de préciser que l'absence de différence significative à 2 ans de suivi ne nous permet pas de conclure à l'absence d'efficacité, mais à l'absence de différence. Nous ne pouvons pas en déduire que l'effet s'estompe dans le temps.

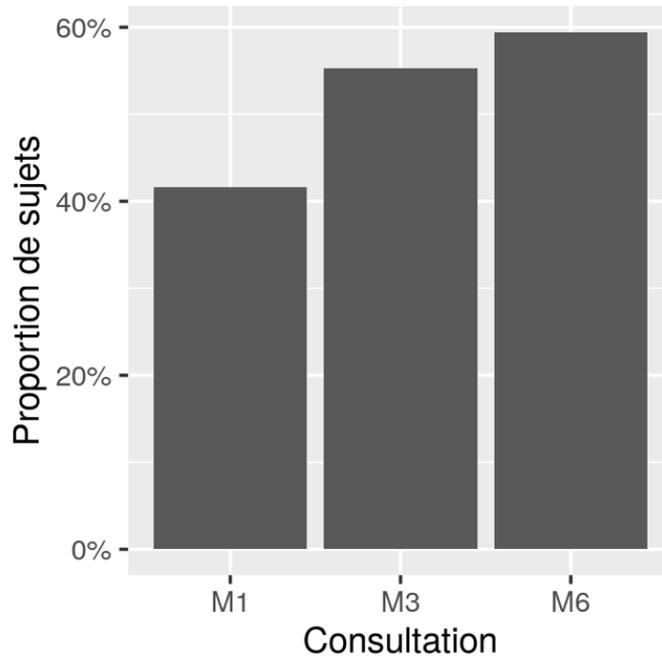


Figure XX Proportion de sujets atteignant le critère de jugement principal, à savoir une réduction de 20% de la PIO par rapport à la PIO préopératoire, en fonction du temps.

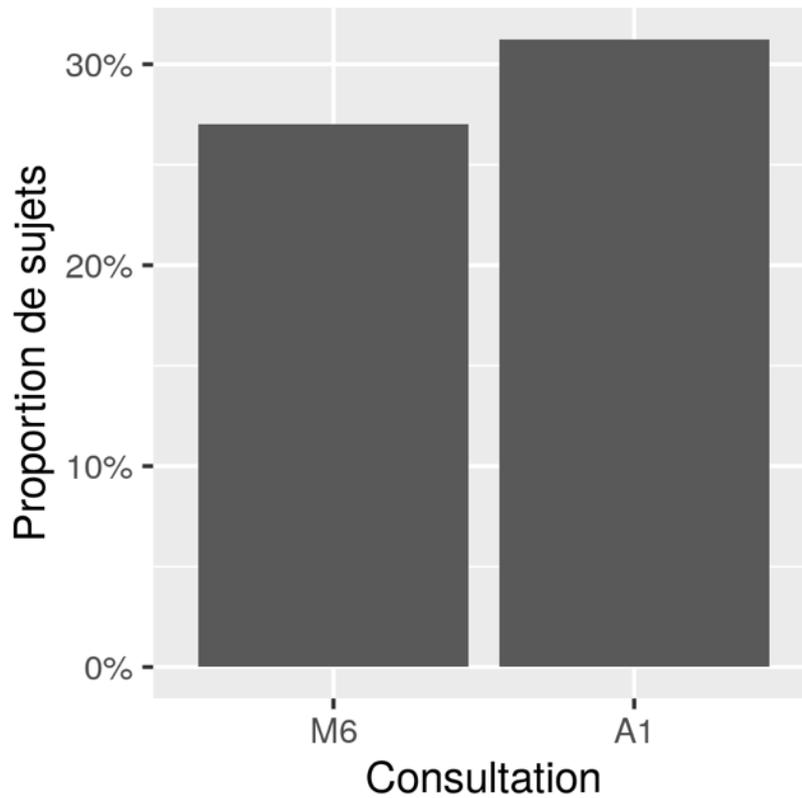


Figure YY Proportion de sujets atteignant le critère réduction d'un traitement hypotonisant ou plus, en fonction du temps.

II. C. DISCUSSION

Ce travail constitue un des ensembles de données comparatifs longitudinaux d'iStent inject associé à la chirurgie de la cataracte chez des patients atteints de glaucomes modérés, sans traitement ou sous mono, bi, tri ou quadrithérapie, avec une cataracte d'indication chirurgicale associée. Les données exploitées ici ont été extraites en conditions réelles de pratique clinique, pour trois chirurgiens sur deux sites différents. Les procédures étudiées représentaient pour les trois chirurgiens, leurs premières poses de stents trabéculaires. La courbe d'apprentissage était plutôt rapide et aucun effet indésirable grave peropératoire n'a été rapporté, ni en postopératoire à moyen terme, ce qui semble confirmer le profil de sécurité très favorable pour les iStent inject. Les données incluaient l'ensemble de la population réelle de patients suivis par les chirurgiens, ce qui peut être généralisable à la communauté ophtalmologique sur un plus grand nombre de praticiens et de patients.

Cette discussion s'articulera autour de plusieurs points permettant de justifier de l'intérêt des iStent inject et leur place dans le traitement chirurgical des glaucomes non sévères.

II. C. 1) Points positifs :

Sécurité

Il est important de préciser que le taux de complication moyen du dispositif est superposable au taux de complication décrit dans les chirurgies de la cataracte *seule*^{133,152,164}. L'absence d'effet indésirable grave est retrouvée dans la grande majorité des études citées ici. Le profil de sécurité est superposable à celui d'une

chirurgie de la cataracte seule, raison pour laquelle la HAS a classé le dispositif iStent inject dans « service attendu suffisant » en 2019, permettant son remboursement par la sécurité sociale.

Le profil de sécurité était excellent, aucune complication grave n'ayant été rapportée pendant le suivi, à savoir une hypotonie, un décollement choroidien, une endophtalmie, une inflammation majeure ou un œdème maculaire. Ces résultats sont concordants avec les études évaluant le profil de sécurité des MIGS. Nous n'avons pas non plus rapporté de décompensation endothéliale dans cette étude, bien que cette complication n'ait pas été spécifiquement recherchée (pas de comptage endothélial notamment), mais aucun cas d'œdème cornéen n'a été retrouvé, contrairement à d'autres MIGS pouvant diminuer le nombre de cellules endothéliales centrales, notamment le CyPass qui a été retiré du marché en 2018 à cause de cette complication^{141,173,182}.

Efficacité

Dans notre étude, la baisse pressionnelle est significative après stenting trabéculaire, après analyse de nos critères de jugement. Nos résultats sont surtout interprétables à 3 mois et 6 mois, la population étant plus restreinte au-delà de ce délai. La baisse pressionnelle moyenne était significative à chaque consultation de contrôle, et l'objectif de réduction de la PIO de 20% ou plus était atteint pour 55% des yeux à 3 mois et 59% des yeux à 6 mois. Ceci concorde avec les données de la littérature, notamment sur des cohortes de patients plus larges et sur des périodes de suivi plus prolongées, bien que l'objectif principal soit atteint dans une proportion moindre par rapport aux autres études de puissance équivalente, et sur des cohortes similaires. Berdhal¹⁸³ et Al. retrouvaient par exemple, une réduction de 34 à 40% de la

PIO avec l'iStent inject associé à une monothérapie pas Travoprost, par rapport à la PIO préopératoire sous bithérapie hypotonisante après 4 ans de suivi. Dans une méta-analyse récente, Gillman¹⁸⁴ et Al. ont regroupé 26 articles de forte puissance avec des suivis de 6 à 36 mois retrouvant une baisse pressionnelle moyenne de 15,3% de la PIO (procédures seules ou combinées) et une baisse de 38% des traitements hypotonisants avec un stent de première génération. Globalement, les résultats des iStent de première génération et les iStents inject sont superposables, sauf pour Guedes¹⁶⁵ et Al. qui retrouvaient une différence significative d'efficacité entre les deux stents, mais la pression intraoculaire préopératoire était plus élevée dans le groupe iStent inject, pouvant expliquer une réduction pressionnelle plus importante à 6 mois. Le laboratoire a fait évoluer le dispositif afin de rendre l'implantation plus reproductible pour les stents de deuxième génération, et d'augmenter le drainage d'humeur aqueuse. Le débit de drainage à travers la lumière des stents a pu être analysé en angiographie aqueuse et en dynamique des fluides computationnelle (CFD). Chaque stent permettait d'éliminer facilement les 2,5uL/min de production d'humeur aqueuse⁷³. Huang⁷¹ et Al. retrouvaient une amélioration significative de l'élimination de l'HA après réalisation d'une chirurgie de la cataracte combinée à l'implantation d'un iStent inject. De plus, les auteurs ont montré que certaines zones d'écoulement non fonctionnelles se réactivaient dans les suites opératoires, permettant d'accéder à 6 cadrans horaires de canaux collecteurs.

La réduction des traitements était statistiquement significative à 1 an avec un passage de 1,94 traitement en moyenne à 1,81 à 1 an. Ce résultat peut sembler dérisoire mais une diminution de 0,13 traitement équivaut à une réduction d'un traitement pour 13% des patients. Cette réduction est faible par rapport aux études citées ci-dessus, mais cette tendance peut s'expliquer par l'absence de *wash-out*

préopératoire (cette hypothèse sera détaillée ci-dessous), par le fait que le suivi est assez court ce qui ne permettait pas d'avoir assez de recul sur l'évolution de la pathologie glaucomateuse, rendant la prise de décision d'une réduction ou d'un sevrage médicamenteux plus difficile pour les praticiens.

Nous remarquons dans notre étude que la PIO préopératoire était sensiblement plus basse que celle des études citées. La PIO préopératoire était mesurée à 17,7mmHg en moyenne, les traitements n'ayant pas été interrompus. Par exemple, Berdahl et Al. ont mené leur étude avec des sujets présentant une PIO préopératoire de 19,7mmHg (+/-1,5mmHg) en moyenne avec un traitement, et 24,9mmHg (+/-1,1mmHg) après *wash-out*, permettant d'envisager une baisse pressionnelle plus importante quand le critère de jugement est basé sur un pourcentage de diminution et non une valeur brute.

Par rapport aux traitements topiques

Un des avantages principaux de l'iStent, est la possibilité de diminuer, voire de sevrer les traitements topiques, mal tolérés ou mal observés dans de nombreux cas. En comparaison avec une bithérapie, Fea et Al.¹⁸⁵ ont comparé deux iStents inject en procédure seule avec un traitement comportant une association de Latanoprost et de Timolol dans une étude prospective randomisée, sur des glaucomes non contrôlés par une monothérapie. Les résultats obtenus montraient une réduction de plus de 20% de la PIO par rapport à la PIO préopératoire sans traitement, dans 94,7% des yeux à 1 an contre 91,8% pour la bithérapie, et une différence de 17,5% entre les deux groupes en faveur de l'iStent pour une réduction supérieure à 50% de la PIO sans traitement à 1an, permettant de conclure à une efficacité supérieure sans traitement.

Certaines études ont permis d'évaluer la toxicité des traitements topiques sur le trabéculum, principalement pour ceux contenant des conservateurs tels que le benzalkonium chloride (BAK), qui est le plus largement utilisé. Ce conservateur favoriserait l'oxydation cellulaire et provoquerait une inflammation de la surface oculaire mais également de l'intérieur du bulbe, et plus particulièrement au niveau du trabéculum¹⁸⁶⁻¹⁸⁸.

Qualité de vie et coût

Ce bénéfice est plus difficilement quantifiable, et a été mesuré dans une étude de qualité de vie par Samuelson et Al., retrouvant un bénéfice significatif des stents pour les patients¹⁸⁹. L'économie liée aux iStent inject est directement associée à ce type d'études. En 2021, Nieland et Al¹⁶² ont retrouvé que l'iStent inject associé à une chirurgie de la cataracte avait 86% de chance d'être rentable avec un « *willingness-to-pay* » (WTP)* de 30 000€ par QALY (*quality adjusted life ou année de vie pondérée par la qualité*). Ce profil économique est à réévaluer en fonction des pays concernés. Ces études ont été réalisées dans des pays occidentaux avec des systèmes de santé publique propres. Le prix des procédures, des traitements topiques, des consultations de suivi par exemple seront très différents dans des pays en voie de développement.

II. C. 2) Limites :

Limites d'indication

L'iStent est pour le moment indiqué dans des glaucomes modérés, mais quelques études ont permis d'évaluer son efficacité dans les stades plus avancés. Pfeiffer¹⁵⁴ et Al. comparaient les iStents de première génération combinés avec une chirurgie de la cataracte versus une chirurgie de la cataracte seule (116 yeux implantés) et

retrouvaient une différence significative de 22% en faveur de l'iStent pour une PIO inférieure à 21mmHg sans traitement à 1 an, et 11% en faveur de l'iStent à 24 mois. De plus, 15% des patients étaient traités par hypotonisants dans le groupe iStent, contre 35% dans le groupe cataracte, cette étude ayant été réalisée sur des glaucomes modérés à sévères.

Le dispositif étant relativement récent, il est tout à fait logique que les études aient été réalisées en priorité sur des glaucomes modérés. Dans l'attente d'une preuve d'efficacité formelle, les glaucomes sévères étaient pris en charge par une chirurgie filtrante en priorité, pour ne pas retarder la prise en charge et laisser la pathologie évoluer. À la lumière de ces données encourageantes, il est probable que des études s'organisent dans des contextes de pathologie avancée, surtout en regard du profil de sécurité et de la préservation du site opératoire pour une chirurgie filtrante ultérieure, qui restera réalisable dans le futur, sans risque de fibrose conjonctivale prématurée. Cette réflexion nous amène à discuter de l'indication à l'implantation chez les patients hypertones sans glaucome, au cours d'une chirurgie standard de la cataracte, ou chez les glaucomateux pseudophakes intolérants aux traitements topiques par exemple.

Chirurgie combinée

Le principal élément qui pourrait nuancer l'efficacité de l'iStent inject, est la baisse pressionnelle obtenue par chirurgie de la cataracte seule. En effet, depuis plusieurs années, des études ont été publiées dans ce sens, retrouvant des résultats de baisse pressionnelle satisfaisante après une chirurgie de la cataracte seule. Cependant, l'efficacité de cette baisse de PIO serait effective jusqu'à 2 à 6 ans maximum. De plus, les études de forte puissance sur ce sujet ont été réalisées chez des patients soit non glaucomateux, soit chez des patients glaucomateux mais sans préciser le type de

glaucome concerné, et quoi qu'il en soit sans préciser le degré d'ouverture angulaire. Ceci constitue un biais majeur sur l'interprétation de ces résultats. En effet, si les patients étudiés sont atteints de glaucome à angle fermé, la baisse pressionnelle sera probablement bien plus élevée et pérenne dans le temps, la chirurgie de la cataracte permettant de remédier à la fois au bloc pupillaire et à la part phacomorphique de la fermeture de l'angle.

Efficacité plafonnée

Les stents de drainage tabéculaires seront toujours limités par l'équilibre entre production et excrétion d'humeur aqueuse. Contrairement aux dispositifs de drainage shuntant la voie trabéculaire, les iStent inject ne pourront pas faire baisser la PIO en-deçà de la limite physiologique constituée par la pression veineuse épisclérale. Le potentiel de ces stents trabéculaires sur la réduction pressionnelle ne sera pas aussi important que les procédures supra-choroïdiennes ou sous-conjonctivales, ce qui explique également la rareté des effets indésirables graves tels que l'hypotonie majeure responsable de maculopathie d'hypotonie ou de décollement choroïdien.

Durée d'efficacité

À ce jour, l'évaluation la plus longue de l'efficacité de l'iStent a été réalisée sur 5 ans par Saheb¹⁴⁷ et Al. qui ont évalué l'efficacité de l'implantation de deux iStents de deuxième génération après sevrage médicamenteux, et ont retrouvé une baisse de plus de 20% de la PIO sans traitement pour 89,7 à 91,3% des yeux à 5 ans. Des études sur une durée plus importante seront intéressantes à entreprendre dans le futur. Mais une fois encore, si l'efficacité venait à diminuer au-delà de 5 ans, une

chirurgie secondaire sera toujours réalisable, et éventuellement moins difficile si certains traitements altérant la surface oculaire ont pu être arrêtés plusieurs années.

II. C. 3) Hypothèse pour améliorer l'efficacité du dispositif et la qualité des études

Il ressort de cette étude et des études parcourues jusqu'ici, que plus la PIO préopératoire est élevée, plus la réduction de la PIO est importante. Cette remarque est également valable pour la majorité des dispositifs de drainages trabéculaires, et de la chirurgie de la cataracte, et peut s'expliquer par la loi de Hagen-Poiseuille :

En effet, la résistance à l'écoulement d'humeur aqueuse et la variation de pression intraoculaire peuvent être modifiées par la longueur et de la largeur d'un tube selon l'équation de Hagen-Poiseuille, qui régit les propriétés d'un fluide dans un conduit cylindrique pour fluides newtoniens non compressibles^{190,191}. De manière générale, le débit d'écoulement à travers un tube dépend de la viscosité du fluide, de la différence de pression de part et d'autre du tube, et de la longueur et le diamètre interne du tube (stent dans notre cas). Plus la pression en amont du stent est importante, plus le débit d'écoulement sera élevé.

Ainsi, par cette hypothèse, nous pourrions expliquer pourquoi la baisse pressionnelle et le sevrage médicamenteux complet est beaucoup plus important dans les études réalisées avec une période de sevrage médicamenteux préalable. Le sevrage médicamenteux permettrait d'augmenter le débit d'écoulement trabéculaire par augmentation de la pression intraoculaire préopératoire, et donc d'obtenir un succès clinique plus marqué, au même titre que pour les trabéculectomies, qui peuvent perdre en efficacité de drainage quand un traitement hypotonisant est réadministré.

Une période de *wash-out* serait donc intéressante à envisager avant l'implantation d'un stent mais peut-être délicate à mettre en pratique, une augmentation pressionnelle de 2 à 4 semaines pourrait constituer une perte de chance pour le patient.

II. C. 4) Principales limites de notre étude

En comparaison à d'autres études, l'efficacité observée ici était moins importante, aussi bien en terme de réduction de PIO, mais également en terme de réduction du nombre de traitements. Cette différence peut s'expliquer par l'absence de sevrage médicamenteux préopératoire, responsable d'une PIO préopératoire moyenne basse, avec une marge de réduction de PIO moins importante. Il est important de préciser que les prises de PIO au cours de la journée n'étaient pas toujours réalisées à l'aplanation, ni à la même heure pour chaque patient. Nous pourrions d'ailleurs supposer que même si la baisse de la PIO est modeste chez certains patients, le stent pourrait permettre de supprimer le pic de PIO nocturne et de lisser la PIO dans la journée, et pourquoi pas permettre d'envisager une indication étendue aux glaucomes à pression normale si l'hypothèse d'une hypertonie nocturne est considérée. Une étude avec une courbe de PIO sur 24 heures serait dans ce cas-là très intéressante. En dehors du critère de jugement principal, nous pouvons observer la proportion de patients ayant une PIO inférieure à 17mmHg ou 15mmHg (respectivement 68 et 80% à 1 mois, et 78 et 92% à 6 mois).

Il existe plusieurs limites dans cet exposé. L'étude était une série rétrospective multicentrique, par trois chirurgiens différents, de même niveau d'expérience chirurgicale mais qui débutaient tous dans l'implantation d'iStent inject.

La population de patients est tirée du recrutement de chaque chirurgien, et l'indication chirurgicale était posée, bien qu'en respectant les recommandations, selon leurs propres habitudes de pratique clinique. Ceci peut créer un manque de reproductibilité et d'homogénéité, mais apporte un parallèle avec le monde réel, et donc un élément de pertinence non négligeable pour extrapoler à la population générale et à l'éventail de contextes cliniques rencontrés par les praticiens.

Le nombre d'yeux est modeste, mais globalement dans la moyenne des études répertoriées dans ce travail, en dehors de méta-analyses. Le suivi des patients n'était pas idéal, avec des perdus de vue ou des données manquantes, principalement expliqué par la crise sanitaire.

Il est également important de préciser qu'un des chirurgiens implantait ses iStent inject en temporal sur les yeux gauches, pour faciliter l'implantation par l'incision cornéenne principale. Il n'existait pas de différence significative d'efficacité entre les yeux droits et gauches de ce chirurgien, ni tous chirurgiens confondus, mais nous ne pouvions pas conclure concernant une équivalence entre les deux sites implantatoires en raison d'un échantillon de patients trop faible. Il serait intéressant de rechercher une différence, quand on sait que les canaux collecteurs sont plus nombreux en nasal.

Les prises de PIO ne sont pas systématiquement réalisées à l'aplanation, et par différents intervenants, rendant la fiabilité des mesures imparfaite, mais la pachymétrie était prise en compte ce qui est rarement le cas dans les études, permettant de corrélérer l'efficacité mesurée en termes de PIO avec la pachymétrie, permettant d'extrapoler plus facilement à la pratique clinique.

Les traitements hypotonisants étaient également choisis par chaque chirurgien, ne respectant pas un protocole strict.

Il est possible que l'efficacité tonométrique retrouvée dans ce travail soit en partie liée à la chirurgie de la cataracte, et l'effet des stents n'a pas pu être isolé de celui de la phacoémulsification ; cependant, cela reflète simplement l'utilisation pratique des stents, indiqués par la HAS uniquement en chirurgie combinée en France pour le moment.

Par ailleurs, dans l'ensemble des études évaluant la réduction de la PIO par traitement topique, chirurgie mini-invasive ou chirurgie de drainage, aucune n'a répertorié l'épaisseur centrale cornéenne, ce qui peut remettre en cause le succès clinique quand celui-ci prend en compte une valeur pressionnelle cible.

Pour conclure, notre étude montre une efficacité tonométrique de l'iStent inject avec un bon profil de sécurité. Une évaluation randomisée, après *wash-out* médicamenteux, sur une durée prolongée, avec une courbe de PIO des 24 heures, une mesure du nombre de cellules endothéliales centrales, serait idéale pour confirmer l'efficacité et la sécurité du dispositif.

**Le WTP est selon l'organisation mondiale pour la santé, une valeur utilisée pour représenter une « estimation de ce qu'un consommateur en soin de santé pourrait être prêt à payer pour le bénéfice de santé », et est souvent indexé sur le produit intérieur brut par habitant du pays concerné.*

II. D. Conclusion

Les MIGS font partie de l'arsenal thérapeutique pour la prise en charge des glaucomes. Notre étude réalisée sur deux centres et 66 yeux glaucomateux sur un suivi maximum de 2 ans, nous a permis de confirmer l'efficacité de l'iStent inject® en termes de résultats tonométriques, bien que nos résultats soient moins évidents que ceux retrouvés dans la littérature. Ce dispositif de drainage trabéculaire nous a permis d'atteindre notre objectif principal dans plus de 60% des yeux étudiés à 6 mois, et de réduire le nombre de traitements hypotonisants pour un peu plus de 30% des yeux à 6 mois, diminuant le risque d'évolution du glaucome et permettant d'améliorer la qualité de vie des patients.

Le profil de sécurité optimal du dispositif nous permet de le positionner plus certainement dans notre arsenal thérapeutique, et d'envisager d'étendre son indication à des procédures seules, à des glaucomes plus avancés, ou à des patients hypertones non glaucomateux.

Des études supplémentaires seront bien sûr à réaliser, notamment en réalisant un sevrage médicamenteux préalable, et sur des durées d'études plus étendues.

A l'heure actuelle, le nombre de MIGS proposés par les laboratoires ne cesse d'augmenter, pouvant rendre difficile le choix du dispositif à utiliser, les indications de chacun étant proches. Ce choix dépendra du praticien, de la facilité d'implantation du dispositif, du référencement du laboratoire et du choix du patient.

L'essor de ces dispositifs nous permettra d'étoffer nos options thérapeutiques, et d'envisager un avenir prometteur pour la Recherche sur le glaucome et sur l'ophtalmologie de manière générale.

Bibliographie

1. Allison, K., Patel, D. & Alabi, O. Epidemiology of Glaucoma: The Past, Present, and Predictions for the Future. *Cureus* **12**, e11686.
2. Kapetanakis, V. V. *et al.* Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol* **100**, 86–93 (2016).
3. King, A., Azuara-Blanco, A. & Tuulonen, A. Glaucoma. *BMJ* **346**, f3518 (2013).
4. Rapport SFO 2014 - Glaucome primitif à angle ouvert. https://www.em-consulte.com/em/SFO/2014/html/file_100003.html.
5. Tham, Y.-C. *et al.* Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology* **121**, 2081–2090 (2014).
6. *Terminology and guidelines for glaucoma.* (PubliComm, 2014).
7. Foster, P. J., Buhrmann, R., Quigley, H. A. & Johnson, G. J. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol* **86**, 238–242 (2002).
8. Shields, M. B. & Spaeth, G. L. The Glaucomatous Process and the Evolving Definition of Glaucoma. *Journal of Glaucoma* **21**, 141–143 (2012).
9. Coffey, M. *et al.* Prevalence of glaucoma in the west of Ireland. *Br J Ophthalmol* **77**, 17–21 (1993).
10. Kreft, D., Doblhammer, G., Guthoff, R. F. & Frech, S. Prevalence, incidence, and risk factors of primary open-angle glaucoma - a cohort study based on longitudinal data from a German public health insurance. *BMC Public Health* **19**, 851 (2019).
11. Dielemans, I. *et al.* The Prevalence of Primary Open-angle Glaucoma in a Population-based Study in The Netherlands: The Rotterdam Study. *Ophthalmology* **101**, 1851–1855 (1994).
12. Mitchell, P., Smith, W., Attebo, K. & Healey, P. R. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* **103**, 1661–1669 (1996).
13. Bonomi, L. *et al.* Prevalence of glaucoma and intraocular pressure distribution in a defined population. The Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology* **105**, 209–215 (1998).
14. Graw, J. *et al.* The KORA Eye Study: A Population-Based Study on Eye Diseases in Southern Germany (KORA F4). *Investigative Ophthalmology & Visual Science* **52**, 7778–7786 (2011).
15. Schweitzer, C. *et al.* Diagnostic Performance of Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness for Detection of Glaucoma in an Elderly Population: The ALIENOR Study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **57**, 5882 (2016).
16. Coleman, A. L. & Kodjebacheva, G. Risk Factors for Glaucoma Needing More Attention. *Open Ophthalmol J* **3**, 38–42 (2009).
17. Chauhan, B. C. *et al.* Canadian Glaucoma Study: 2. Risk Factors for the Progression of Open-angle Glaucoma. *Archives of Ophthalmology* **126**, 1030–1036 (2008).
18. McMonnies, C. W. Glaucoma history and risk factors. *J Optom* **10**, 71–78 (2017).
19. Kass, M. A. *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* **120**, 701–713; discussion 829-830 (2002).
20. Leske, M. C. & Podgor, M. J. Intraocular pressure, cardiovascular risk variables, and visual field defects. *Am J Epidemiol* **118**, 280–287 (1983).
 21. Colton, T. & Ederer, F. The distribution of intraocular pressures in the general population. *Survey of Ophthalmology* **25**, 123–129 (1980).
 22. Kaimbo, D. K. W., Buntinx, F. & Missotten, L. Risk factors for open-angle glaucoma: *Journal of Clinical Epidemiology* **54**, 166–171 (2001).
 23. Shiose, Y. & Kawase, Y. A New Approach to Stratified Normal Intraocular Pressure in a General Population. *American Journal of Ophthalmology* **101**, 714–721 (1986).
 24. Mori, K., Ando, F., Nomura, H., Sato, Y. & Shimokata, H. Relationship between intraocular pressure and obesity in Japan. *Int J Epidemiol* **29**, 661–666 (2000).
 25. Doshi, V., Ying-Lai, M., Azen, S. P., Varma, R., & Los Angeles Latino Eye Study Group. Sociodemographic, family history, and lifestyle risk factors for open-angle glaucoma and ocular hypertension. The Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* **115**, 639-647.e2 (2008).
 26. Renard, J.-P. *et al.* Nutritional, lifestyle and environmental factors in ocular hypertension and primary open-angle glaucoma: an exploratory case-control study. *Acta Ophthalmologica* **91**, 505–513 (2013).
 27. Bonovas, S., Filioussi, K., Tsantes, A. & Peponis, V. Epidemiological association between cigarette smoking and primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Public Health* **118**, 256–261 (2004).
 28. Saccà, S. C. Oxidative DNA Damage in the Human Trabecular Meshwork: Clinical Correlation in Patients With Primary Open-Angle Glaucoma. *Arch Ophthalmol* **123**, 458 (2005).
 29. Pillunat, K. R. *et al.* Nocturnal blood pressure in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol* **93**, e621-626 (2015).
 30. Bonomi, L. *et al.* Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology* **107**, 1287–1293 (2000).
 31. Sergi, M. *et al.* Prevalence of normal tension glaucoma in obstructive sleep apnea syndrome patients. *J Glaucoma* **16**, 42–46 (2007).
 32. Marcus, M. W., de Vries, M. M., Junoy Montolio, F. G. & Jansonius, N. M. Myopia as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* **118**, 1989-1994.e2 (2011).
 33. Francis, B. A. *et al.* Intraocular Pressure, Central Corneal Thickness, and Prevalence of Open-Angle Glaucoma: The Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol* **146**, 741–746 (2008).
 34. Vesti, E. & Kivelä, T. Exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research* **19**, 345–368 (2000).
 35. Schweitzer, C. Syndrome pseudo-exfoliatif et glaucome exfoliatif. *Journal Français d’Ophtalmologie* **41**, 78–90 (2018).
 36. Passo, M. S., Goldberg, L., Elliot, D. L. & Van Buskirk, E. M. Exercise training reduces intraocular pressure among subjects suspected of having glaucoma. *Arch Ophthalmol* **109**, 1096–1098 (1991).
 37. Qureshi, I. A. Effects of mild, moderate and severe exercise on intraocular pressure of sedentary subjects. *Annals of Human Biology* **22**, 545–553 (1995).
 38. Nguyen, C. T. O., Bui, B. V., Sinclair, A. J. & Vingrys, A. J. Dietary omega 3

- fatty acids decrease intraocular pressure with age by increasing aqueous outflow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **48**, 756–762 (2007).
39. Lau, L.-I., Liu, C. J., Chou, J. C.-K., Hsu, W.-M. & Liu, J.-H. Patterns of visual field defects in chronic angle-closure glaucoma with different disease severity. *Ophthalmology* **110**, 1890–1894 (2003).
 40. Tam Sing, N. M., Anderson, S. F. & Townsend, J. C. The Normal Optic Nerve Head: *Optometry and Vision Science* **77**, 293–301 (2000).
 41. Jonas, J. B., Gusek, G. C. & Naumann, G. O. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* **29**, 1151–1158 (1988).
 42. Jonas, J. B., Nguyen, X. N., Gusek, G. C. & Naumann, G. O. Parapapillary chorioretinal atrophy in normal and glaucoma eyes. I. Morphometric data. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **30**, 908–918 (1989).
 43. Garway-Heath, D., Ruben, S., Viswanathan, A. & Hitchings, R. Vertical cup/disc ratio in relation to optic disc size: its value in the assessment of the glaucoma suspect. *Br J Ophthalmol* **82**, 1118–1124 (1998).
 44. Furlanetto, R. L. *et al.* Risk Factors for Optic Disc Hemorrhage in the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. *American Journal of Ophthalmology* **157**, 945-952.e1 (2014).
 45. Hogan, B. *et al.* Positive predictive value of optic disc haemorrhages for open angle glaucoma. *Eye (Lond)* **34**, 2029–2035 (2020).
 46. Shang, K., Hu, X. & Dai, Y. Morphological features of parapapillary beta zone and gamma zone in chronic primary angle-closure glaucoma. *Eye (Lond)* **33**, 1378–1386 (2019).
 47. van Herick, W., Shaffer, R. N. & Schwartz, A. Estimation of Width of Angle of Anterior Chamber. *American Journal of Ophthalmology* **68**, 626–629 (1969).
 48. Parikh, R., Mathai, A., Parikh, S., Chandra Sekhar, G. & Thomas, R. Understanding and using sensitivity, specificity and predictive values. *Indian J Ophthalmol* **56**, 45–50 (2008).
 49. Brandt, J. D., Beiser, J. A., Kass, M. A. & Gordon, M. O. Central corneal thickness in the ocular hypertension treatment study (OHTS). *Ophthalmology* **108**, 1779–1788 (2001).
 50. Soci??t?? europeenne du glaucome & Hitchings, R. *Guide pour les glaucomes*. (2004).
 51. Wiggs, J. L. & Pasquale, L. R. Genetics of glaucoma. *Hum Mol Genet* **26**, R21–R27 (2017).
 52. Scheie, H. G. & Cameron, J. D. Pigment dispersion syndrome: a clinical study. *Br J Ophthalmol* **65**, 264–269 (1981).
 53. Matsumoto, Y. & Johnson, D. H. Trabecular Meshwork Phagocytosis in Glaucomatous Eyes. *Ophthalmologica* **211**, 147–152 (1997).
 54. Farrar, S. M. & Shields, M. B. Current concepts in pigmentary glaucoma. *Survey of Ophthalmology* **37**, 233–252 (1993).
 55. Ritch, R., Steinberger, D. & Liebmann, J. M. Prevalence of Pigment Dispersion Syndrome in a Population Undergoing Glaucoma Screening. *American Journal of Ophthalmology* **115**, 707–710 (1993).
 56. Scott, A. *et al.* YAG Laser Peripheral Iridotomy for the Prevention of Pigment Dispersion Glaucoma: A Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Ophthalmology* **118**, 468–473 (2011).
 57. Siddiqui, Y., Ten Hulzen, R. D., Cameron, J. D., Hodge, D. O. & Johnson, D. H. What is the risk of developing pigmentary glaucoma from pigment dispersion

- syndrome? *American Journal of Ophthalmology* **135**, 794–799 (2003).
58. Esporcatte, B. L. B. & Tavares, I. M. Normal-tension glaucoma: an update. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* **79**, 270–276 (2016).
 59. Razeghinejad, M. R., Myers, J. S. & Katz, L. J. Iatrogenic Glaucoma Secondary to Medications. *The American Journal of Medicine* **124**, 20–25 (2011).
 60. Camp, D. A., Yadav, P., Dalvin, L. A. & Shields, C. L. Glaucoma secondary to intraocular tumors: mechanisms and management. *Current Opinion in Ophthalmology* **30**, 71–81 (2019).
 61. Sun, X. *et al.* Primary angle closure glaucoma: What we know and what we don't know. *Progress in Retinal and Eye Research* **57**, 26–45 (2017).
 62. Jonas, J. B. *et al.* Glaucoma. *The Lancet* **390**, 2183–2193 (2017).
 63. Leske, M. C., Heijl, A., Hyman, L., Bengtsson, B. & Komaroff, E. Factors for progression and glaucoma treatment: The Early Manifest Glaucoma Trial. *Current Opinion in Ophthalmology* **15**, 102–106 (2004).
 64. Wessels, I. F. Tonometer Utilization, Accuracy, and Calibration Under Field Conditions. *Arch Ophthalmol* **108**, 1709 (1990).
 65. Kniestedt, C. *et al.* Correlation Between Intraocular Pressure, Central Corneal Thickness, Stage of Glaucoma, and Demographic Patient Data: Prospective Analysis of Biophysical Parameters in Tertiary Glaucoma Practice Populations. *Journal of Glaucoma* **15**, 91–97 (2006).
 66. Sng, C. C. A., Ang, M. & Barton, K. Central corneal thickness in glaucoma. *Current Opinion in Ophthalmology* **28**, 120–126 (2017).
 67. Doughty, M. J. & Zaman, M. L. Human Corneal Thickness and Its Impact on Intraocular Pressure Measures. *Survey of Ophthalmology* **44**, 367–408 (2000).
 68. Gordon, M. O. The Ocular Hypertension Treatment Study: Baseline Factors That Predict the Onset of Primary Open-Angle Glaucoma. *Arch Ophthalmol* **120**, 714 (2002).
 69. Coleman, A. L. & Miglior, S. Risk Factors for Glaucoma Onset and Progression. *Survey of Ophthalmology* **53**, S3–S10 (2008).
 70. Rudnicka, A. R., Mt-Isa, S., Owen, C. G., Cook, D. G. & Ashby, D. Variations in Primary Open-Angle Glaucoma Prevalence by Age, Gender, and Race: A Bayesian Meta-Analysis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* **47**, 4254–4261 (2006).
 71. Huang, A. S., Francis, B. A. & Weinreb, R. N. Structural and Functional Imaging of Aqueous Humor Outflow. *Clin Exp Ophthalmol* **46**, 158–168 (2018).
 72. Toris, C. B., Yablonski, M. E., Wang, Y.-L. & Camras, C. B. Aqueous humor dynamics in the aging human eye. *American Journal of Ophthalmology* **127**, 407–412 (1999).
 73. Gong, H., Tripathi, R. C. & Tripathi, B. J. Morphology of the aqueous outflow pathway. *Microsc. Res. Tech.* **33**, 336–367 (1996).
 74. Ross Ethier, C. The Inner Wall of Schlemm's Canal. *Experimental Eye Research* **74**, 161–172 (2002).
 75. Denoyer, A. *et al.* Dégénérescences rétinienne et trabéculaire dans le glaucome : pathogenèse et perspectives thérapeutiques. *Journal Français d'Ophthalmologie* **38**, 347–356 (2015).
 76. Buffault, J., Labbé, A., Hamard, P., Brignole-Baudouin, F. & Baudouin, C. The trabecular meshwork: Structure, function and clinical implications. A review of the literature. *Journal Français d'Ophthalmologie* **43**, e217–e230 (2020).
 77. Tektas, O.-Y. & Lütjen-Drecoll, E. Structural changes of the trabecular meshwork in different kinds of glaucoma. *Experimental Eye Research* **88**, 769–775

(2009).

78. Tawara, A., Tou, N., Kubota, T., Harada, Y. & Yokota, K. Immunohistochemical evaluation of the extracellular matrix in trabecular meshwork in steroid-induced glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **246**, 1021–1028 (2008).
79. Campbell, D. G. Pigmentary Dispersion and Glaucoma: A New Theory. *Archives of Ophthalmology* **97**, 1667–1672 (1979).
80. Vegge, T. ULTRASTRUCTURE OF NORMAL HUMAN TRABECULAR ENDOTHELIUM1. *Acta Ophthalmologica* **41**, 193–199 (2009).
81. Tarkkanen, A. & Niemi, M. ENZYME HISTOCHEMISTRY OF THE ANGLE OF THE ANTERIOR CHAMBER OF THE HUMAN EYE. *Acta Ophthalmologica* **45**, 93–99 (2009).
82. Ramos, R. F., Hoying, J. B., Witte, M. H. & Daniel Stamer, W. Schlemm's Canal Endothelia, Lymphatic, or Blood Vasculature?: *Journal of Glaucoma* **16**, 391–405 (2007).
83. Allingham, R. R., de KATER, A. W. & Ethier, R. C. Schlemm's Canal and Primary Open Angle Glaucoma: Correlation Between Schlemm's Canal Dimensions and Outflow Facility. *Experimental Eye Research* **62**, 101–110 (1996).
84. Kagemann, L. *et al.* Identification and Assessment of Schlemm's Canal by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **51**, 4054–4059 (2010).
85. Kwon, Y. H., Fingert, J. H., Kuehn, M. H. & Alward, W. L. M. Primary Open-Angle Glaucoma. *N Engl J Med* **360**, 1113–1124 (2009).
86. Dvorak-Theobald, G. Schlemm's Canal: Its Anastomoses and Anatomic Relations. *Trans Am Ophthalmol Soc* **32**, 574–595 (1934).
87. Aspelund, A. *et al.* The Schlemm's canal is a VEGF-C/VEGFR-3-responsive lymphatic-like vessel. *J Clin Invest* **124**, 3975–3986 (2014).
88. Libby, R. T. *et al.* Modification of Ocular Defects in Mouse Developmental Glaucoma Models by Tyrosinase. *Science* **299**, 1578–1581 (2003).
89. Fan, B. J. & Wiggs, J. L. Glaucoma: genes, phenotypes, and new directions for therapy. *J Clin Invest* **120**, 3064–3072 (2010).
90. Tandon, A., Watson, C. & Ayyala, R. Ultrasound biomicroscopy measurement of Schlemm's canal in pediatric patients with and without glaucoma. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* **21**, 234–237 (2017).
91. Chen, Z. *et al.* Schlemm's canal and trabecular meshwork morphology in high myopia. *Ophthalmic Physiol Opt* **38**, 266–272 (2018).
92. Gillmann, K., Bravetti, G. E., Mansouri, K. & Mermoud, A. Anterior Segment Optical Coherence Tomography Signs of Local Dilatation Effect of a Micro-Stent on Schlemm's Canal. *Nep J Oph* **10**, 184–187 (2018).
93. Irshad, F. A., Mayfield, M. S., Zurakowski, D. & Ayyala, R. S. Variation in Schlemm's Canal Diameter and Location by Ultrasound Biomicroscopy. *Ophthalmology* **117**, 916–920 (2010).
94. Bentley, M. D., Hann, C. R. & Fautsch, M. P. Anatomical Variation of Human Collector Channel Orifices. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **57**, 1153–1159 (2016).
95. Hann, C. R., Vercnocke, A. J., Bentley, M. D., Jorgensen, S. M. & Fautsch, M. P. Anatomic Changes in Schlemm's Canal and Collector Channels in Normal and Primary Open-Angle Glaucoma Eyes Using Low and High Perfusion Pressures. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **55**, 5834–5841 (2014).
96. Dvorak-Theobald. Further Studies on the Canal of Schlemm. *American*

- Journal of Ophthalmology* **39**, 65–89 (1955).
97. Teng, C. C., Katzin, H. M. & Chi, H. H. Primary Degeneration in the Vicinity of the Chamber Angle*. *American Journal of Ophthalmology* **43**, 193–203 (1957).
 98. Tsai, J. C. A comprehensive perspective on patient adherence to topical glaucoma therapy. *Ophthalmology* **116**, S30–S36 (2009).
 99. Schwartz, G. F. & Quigley, H. A. Adherence and Persistence with Glaucoma Therapy. *Survey of Ophthalmology* **53**, S57–S68 (2008).
 100. Newman-Casey, P. A. *et al.* Most Common Barriers to Glaucoma Medication Adherence: A Cross-Sectional Survey. *Ophthalmology* **122**, 1308–1316 (2015).
 101. Olthoff, C., Schouten, J., Vandeborne, B. & Webers, C. Noncompliance with Ocular Hypotensive Treatment in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension An Evidence-Based Review. *Ophthalmology* **112**, 953–961.e7 (2005).
 102. Reardon, G., Schwartz, G. F. & Mozaffari, E. Patient persistency with topical ocular hypotensive therapy in a managed care population. *American Journal of Ophthalmology* **137**, S3–S12 (2004).
 103. Newman-Casey, P. A. *et al.* Patterns of Glaucoma Medication Adherence over Four Years of Follow-Up. *Ophthalmology* **122**, 2010–2021 (2015).
 104. Van Buskirk, E. M., Pond, V., Rosenquist, R. C. & Acott, T. S. Argon laser trabeculoplasty. Studies of mechanism of action. *Ophthalmology* **91**, 1005–1010 (1984).
 105. Gulati, V. *et al.* Mechanism of Action of Selective Laser Trabeculoplasty and Predictors of Response. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **58**, 1462–1468 (2017).
 106. Garg, A. *et al.* 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* **126**, 1238–1248 (2019).
 107. Prevalence of Cataract and Pseudophakia/Aphakia Among Adults in the United States. *Arch Ophthalmol* **122**, 487 (2004).
 108. Suzuki, R., Kuroki, S. & Fujiwara, N. Ten-Year Follow-Up of Intraocular Pressure after Phacoemulsification and Aspiration with Intraocular Lens Implantation Performed by the Same Surgeon. *Ophthalmologica* **211**, 79–83 (1997).
 109. Mansberger, S. L. *et al.* Reduction in intraocular pressure after cataract extraction: the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology* **119**, 1826–1831 (2012).
 110. Shingleton, B. J., Pasternack, J. J., Hung, J. W. & Donoghue, M. W. Three and Five Year Changes in Intraocular Pressures After Clear Corneal Phacoemulsification in Open Angle Glaucoma Patients, Glaucoma Suspects, and Normal Patients: *Journal of Glaucoma* **15**, 494–498 (2006).
 111. Mathalone, N. *et al.* Long-term intraocular pressure control after clear corneal phacoemulsification in glaucoma patients. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* **31**, 479–483 (2005).
 112. Poley, B. J., Lindstrom, R. L. & Samuelson, T. W. Long-term effects of phacoemulsification with intraocular lens implantation in normotensive and ocular hypertensive eyes. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* **34**, 735–742 (2008).
 113. Friedman, D. S., Jampel, H. D., Muñoz, B. & West, S. K. The prevalence of open-angle glaucoma among blacks and whites 73 years and older: the Salisbury Eye Evaluation Glaucoma Study. *Arch Ophthalmol* **124**, 1625–1630 (2006).
 114. Vizzeri, G. & Weinreb, R. N. Cataract surgery and glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* **21**, 20–24 (2010).
 115. Gunning, F. P. & Greve, E. L. Lens extraction for uncontrolled angle-closure

- glaucoma: Long-term follow-up. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* **24**, 1347–1356 (1998).
116. Tham, C. C. Y. *et al.* Phacoemulsification Versus Combined Phacotrabeculectomy in Medically Controlled Chronic Angle Closure Glaucoma with Cataract. *Ophthalmology* **115**, 2167-2173.e2 (2008).
117. Lai, J. S. M., Tham, C. C. Y. & Chan, J. C. H. The Clinical Outcomes of Cataract Extraction by Phacoemulsification in Eyes With Primary Angle-Closure Glaucoma (PACG) and Co-Existing Cataract: A Prospective Case Series. *Journal of Glaucoma* **15**, 47–52 (2006).
118. Tran, V. T. Washout of pseudoexfoliation material combined with cataract surgery: a new surgical approach to lower intraocular pressure in pseudoexfoliation syndrome. *Int Ophthalmol* **35**, 209–214 (2015).
119. Chen, P. P. *et al.* The Effect of Phacoemulsification on Intraocular Pressure in Glaucoma Patients. *Ophthalmology* **122**, 1294–1307 (2015).
120. Iwao, K., Inatani, M. & Tanihara, H. Success Rates of Trabeculectomy for Steroid-Induced Glaucoma: A Comparative, Multicenter, Retrospective Cohort Study. *American Journal of Ophthalmology* **151**, 1047-1056.e1 (2011).
121. HaiBo, T., Xin, K., ShiHeng, L. & Lin, L. Comparison of Ahmed Glaucoma Valve Implantation and Trabeculectomy for Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* **10**, e0118142 (2015).
122. Zhang, B., Kang, J. & Chen, X. A System Review and Meta-Analysis of Canaloplasty Outcomes in Glaucoma Treatment in Comparison with Trabeculectomy. *J Ophthalmol* **2017**, 2723761 (2017).
123. Rulli, E. *et al.* Efficacy and Safety of Trabeculectomy vs Nonpenetrating Surgical Procedures: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Ophthalmology* **131**, 1573–1582 (2013).
124. King, A. J. *et al.* Treatment of Advanced Glaucoma Study: a multicentre randomised controlled trial comparing primary medical treatment with primary trabeculectomy for people with newly diagnosed advanced glaucoma—study protocol. *Br J Ophthalmol* **102**, 922–928 (2018).
125. King, A. J. *et al.* Primary trabeculectomy for advanced glaucoma: pragmatic multicentre randomised controlled trial (TAGS). *BMJ* **373**, n1014 (2021).
126. Brooks, R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy* **37**, 53–72 (1996).
127. Cheng, J.-W., Xi, G.-L., Wei, R.-L., Cai, J.-P. & Li, Y. Efficacy and Tolerability of Nonpenetrating Filtering Surgery in the Treatment of Open-Angle Glaucoma: A Meta-Analysis. *Ophthalmologica* **224**, 138–146 (2010).
128. Gedde, S. J. *et al.* Treatment Outcomes in the Primary Tube Versus Trabeculectomy Study after 3 Years of Follow-up. *Ophthalmology* **127**, 333–345 (2020).
129. Ishida, K. Update on results and complications of cyclophotocoagulation: *Current Opinion in Ophthalmology* **24**, 102–110 (2013).
130. Aptel, F., Denis, P., Rouland, J.-F., Renard, J.-P. & Bron, A. Multicenter clinical trial of high-intensity focused ultrasound treatment in glaucoma patients without previous filtering surgery. *Acta Ophthalmol* **94**, e268–e277 (2016).
131. van der Valk, R. *et al.* Intraocular Pressure–Lowering Effects of All Commonly Used Glaucoma Drugs. *Ophthalmology* **112**, 1177–1185 (2005).
132. Gedde, S. J. *et al.* Postoperative complications in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study during five years of follow-up. *Am J Ophthalmol* **153**, 804-814.e1 (2012).
133. Chen, D. Z. & Sng, C. C. A. Safety and Efficacy of Microinvasive Glaucoma

- Surgery. *J Ophthalmol* **2017**, 3182935 (2017).
134. Hoeh, H. *et al.* Early postoperative safety and surgical outcomes after implantation of a suprachoroidal micro-stent for the treatment of open-angle glaucoma concomitant with cataract surgery. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* **39**, 431–437 (2013).
135. Hoeh, H. *et al.* Initial Clinical Experience With the CyPass Micro-Stent: Safety and Surgical Outcomes of a Novel Supraciliary Microstent. *Journal of Glaucoma* **25**, 106–112 (2016).
136. Tanito, M. & Chihara, E. Safety and effectiveness of gold glaucoma micro shunt for reducing intraocular pressure in Japanese patients with open angle glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* **61**, 388–394 (2017).
137. Grover, D. S. *et al.* Gonioscopy-assisted Transluminal Trabeculotomy: An Ab Interno Circumferential Trabeculotomy: 24 Months Follow-up. *Journal of Glaucoma* **27**, 393–401 (2018).
138. Takata, M., Ishikawa, H., Ikeda, T. & Gomi, F. Conventional Trabeculotomy versus Gonioscopy-Assisted Transluminal Trabeculotomy: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Med* **11**, 46 (2021).
139. Bao, W., Kawase, K., Huang, H., Sawada, A. & Yamamoto, T. The long-term outcome of trabeculotomy: comparison with filtering surgery in Japan. *BMC Ophthalmol* **19**, 99 (2019).
140. Weiner, A. J., Weiner, Y. & Weiner, A. Intraocular Pressure After Cataract Surgery Combined With Ab Interno Trabeculectomy Versus Trabecular Micro-bypass Stent: An Intrasubject Same-surgeon Comparison. *Journal of Glaucoma* **29**, 773–782 (2020).
141. Minckler, D., Mosaed, S., Dustin, L. & MS, B. F. Trabectome (Trabeculectomy—Internal Approach): Additional Experience and Extended Follow-Up. *Trans Am Ophthalmol Soc* **106**, 149–160 (2008).
142. Avar, M. *et al.* Long-term follow-up of intraocular pressure and pressure-lowering medication in patients after ab-interno trabeculectomy with the Trabectome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **257**, 997–1003 (2019).
143. Tanito, M. & Matsuo, M. Ab-interno trabeculotomy-related glaucoma surgeries. *Taiwan J Ophthalmol* **9**, 67–71 (2019).
144. Tanito, M., Ikeda, Y. & Fujihara, E. Effectiveness and safety of combined cataract surgery and microhook ab interno trabeculotomy in Japanese eyes with glaucoma: report of an initial case series. *Jpn J Ophthalmol* **61**, 457–464 (2017).
145. Sato, T., Hirata, A. & Mizoguchi, T. Prospective, noncomparative, nonrandomized case study of short-term outcomes of 360° suture trabeculotomy ab interno in patients with open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol* **9**, 63–68 (2015).
146. Sato, T. & Kawaji, T. 12-month randomised trial of 360° and 180° Schlemm's canal incisions in suture trabeculotomy ab interno for open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* **105**, 1094–1098 (2021).
147. Saheb, H. *et al.* Five-Year Outcomes Prospective Study of Two First-Generation Trabecular Micro-Bypass Stents (iStent®) in Open-Angle Glaucoma. *Current Eye Research* **46**, 224–231 (2021).
148. Malvankar-Mehta, M. S. *et al.* iStent with Phacoemulsification versus Phacoemulsification Alone for Patients with Glaucoma and Cataract: A Meta-Analysis. *PLoS One* **10**, e0131770 (2015).
149. Katz, L. J. *et al.* Long-term titrated IOP control with one, two, or three trabecular micro-bypass stents in open-angle glaucoma subjects on topical hypotensive medication: 42-month outcomes. *Clin Ophthalmol* **12**, 255–262 (2018).

150. Craven, R. E., Katz, J. L., Wells, J. M. & Giamporcaro, J. E. Cataract surgery with trabecular micro-bypass stent implantation in patients with mild-to-moderate open-angle glaucoma and cataract: Two-year follow-up. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* **38**, 1339–1345 (2012).
151. Arriola-Villalobos, P. *et al.* Combined iStent trabecular micro-bypass stent implantation and phacoemulsification for coexistent open-angle glaucoma and cataract: a long-term study. *Br J Ophthalmol* **96**, 645–649 (2012).
152. Popovic, M., Campos-Moller, X., Saheb, H. & Ahmed, I. I. K. Efficacy and Adverse Event Profile of the iStent and iStent Inject Trabecular Micro-bypass for Open-angle Glaucoma: A Meta-analysis. *J Curr Glaucoma Pract* **12**, 67–84 (2018).
153. Samuelson, T. W., Katz, L. J., Wells, J. M., Duh, Y.-J. & Giamporcaro, J. E. Randomized Evaluation of the Trabecular Micro-Bypass Stent with Phacoemulsification in Patients with Glaucoma and Cataract. *Ophthalmology* **118**, 459–467 (2011).
154. Pfeiffer, N. *et al.* A Randomized Trial of a Schlemm's Canal Microstent with Phacoemulsification for Reducing Intraocular Pressure in Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology* **122**, 1283–1293 (2015).
155. Samuelson, T. W. *et al.* A Schlemm Canal Microstent for Intraocular Pressure Reduction in Primary Open-Angle Glaucoma and Cataract. *Ophthalmology* **126**, 29–37 (2019).
156. Hunter, K. S., Fjield, T., Heitzmann, H., Shandas, R. & Kahook, M. Y. Characterization of micro-invasive trabecular bypass stents by ex vivo perfusion and computational flow modeling. *Clin Ophthalmol* **8**, 499–506 (2014).
157. Bahler, C. K., Smedley, G. T., Zhou, J. & Johnson, D. H. Trabecular bypass stents decrease intraocular pressure in cultured human anterior segments. *American Journal of Ophthalmology* **138**, 988–994 (2004).
158. Zhou, J. & Smedley, G. T. A Trabecular Bypass Flow Hypothesis: *Journal of Glaucoma* **14**, 74–83 (2005).
159. Bahler, C. K. *et al.* Second-generation Trabecular Meshwork Bypass Stent (iStent inject) Increases Outflow Facility in Cultured Human Anterior Segments. *American Journal of Ophthalmology* **153**, 1206–1213 (2012).
160. Huang, A. S., Penteado, R. C., Papoyan, V., Voskanyan, L. & Weinreb, R. N. Aqueous Angiographic Outflow Improvement after Trabecular Microbypass in Glaucoma Patients. *Ophthalmol Glaucoma* **2**, 11–21 (2019).
161. Belovay, G. W., Naqi, A., Chan, B. J., Rateb, M. & Ahmed, I. I. K. Using multiple trabecular micro-bypass stents in cataract patients to treat open-angle glaucoma. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* **38**, 1911–1917 (2012).
162. NIELAND, K. *et al.* A cost-effectiveness analysis of iStent inject combined with phacoemulsification cataract surgery in patients with mild-to-moderate open-angle glaucoma in France. *PLoS ONE* **16**, e0252130 (2021).
163. Lavia, C., Dallorto, L., Maule, M., Ceccarelli, M. & Fea, A. M. Minimally-invasive glaucoma surgeries (MIGS) for open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* **12**, e0183142 (2017).
164. Shalaby, W. S. *et al.* iStent versus iStent inject implantation combined with phacoemulsification in open angle glaucoma. *Indian J Ophthalmol* **69**, 2488–2495 (2021).
165. Guedes, R. A. P., Gravina, D. M., Lake, J. C., Guedes, V. M. P. & Chaoubah, A. Intermediate Results of iStent or iStent inject Implantation Combined with Cataract Surgery in a Real-World Setting: A Longitudinal Retrospective Study. *Ophthalmol Ther* **8**, 87–100 (2019).

166. Samuelson, T. W. *et al.* Prospective, Randomized, Controlled Pivotal Trial of an Ab Interno Implanted Trabecular Micro-Bypass in Primary Open-Angle Glaucoma and Cataract. *Ophthalmology* **126**, 811–821 (2019).
167. Lindstrom, R., Sarkisian, S. R., Lewis, R., Hovanesian, J. & Voskanyan, L. Four-Year Outcomes of Two Second-Generation Trabecular Micro-Bypass Stents in Patients with Open-Angle Glaucoma on One Medication. *Clin Ophthalmol* **14**, 71–80 (2020).
168. Chen, D. Z. *et al.* Phacoemulsification vs phacoemulsification with micro-bypass stent implantation in primary angle closure and primary angle closure glaucoma: A randomized single-masked clinical study. *Clin Experiment Ophthalmol* **48**, 450–461 (2020).
169. Vold, S. *et al.* Two-Year COMPASS Trial Results: Supraciliary Microstenting with Phacoemulsification in Patients with Open-Angle Glaucoma and Cataracts. *Ophthalmology* **123**, 2103–2112 (2016).
170. García-Feijoo, J. *et al.* Supraciliary Micro-stent Implantation for Open-Angle Glaucoma Failing Topical Therapy: 1-Year Results of a Multicenter Study. *American Journal of Ophthalmology* **159**, 1075-1081.e1 (2015).
171. Ianchulev, T. *et al.* Corneal Endothelial Cell Density and Morphology After Phacoemulsification in Patients With Primary Open-Angle Glaucoma and Cataracts: 2-Year Results of a Randomized Multicenter Trial. *Cornea* **38**, 325–331 (2019).
172. Fili, S., Wölfelschneider, P. & Kohlhaas, M. The STARflo glaucoma implant: preliminary 12 months results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **256**, 773–781 (2018).
173. Denis, P. *et al.* Two-year outcomes of the MINInject drainage system for uncontrolled glaucoma from the STAR-I first-in-human trial. *Br J Ophthalmol* **106**, 65–70 (2022).
174. García Feijoó, J. *et al.* A European Study of the Performance and Safety of MINInject in Patients With Medically Uncontrolled Open-angle Glaucoma (STAR-II). *J Glaucoma* **29**, 864–871 (2020).
175. For The Apex Study Group *et al.* Two-year results of a multicenter study of the ab interno gelatin implant in medically uncontrolled primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **257**, 983–996 (2019).
176. Sheybani, A., Dick, H. B. & Ahmed, I. I. K. Early Clinical Results of a Novel Ab Interno Gel Stent for the Surgical Treatment of Open-angle Glaucoma. *Journal of Glaucoma* **25**, e691–e696 (2016).
177. Sheybani, A., Lenzhofer, M., Hohensinn, M., Reitsamer, H. & Ahmed, I. I. K. Phacoemulsification combined with a new ab interno gel stent to treat open-angle glaucoma: Pilot study. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* **41**, 1905–1909 (2015).
178. Battle, J. F. *et al.* Three-Year Follow-up of a Novel Aqueous Humor MicroShunt: *Journal of Glaucoma* **25**, e58–e65 (2016).
179. Battle, J. F., Corona, A. & Albuquerque, R. Long-term Results of the PRESERFLO MicroShunt in Patients With Primary Open-angle Glaucoma From a Single-center Nonrandomized Study. *J Glaucoma* **30**, 281–286 (2021).
180. Riss, I. *et al.* Résultats à un an de l'efficacité et de l'innocuité du MicroShunt InnFocus selon l'emplacement et la concentration de MMC. *Journal Français d'Ophthalmologie* **38**, 855–860 (2015).
181. Robin, A. L., Novack, G. D., Covert, D. W., Crockett, R. S. & Marcic, T. S. Adherence in glaucoma: objective measurements of once-daily and adjunctive medication use. *Am J Ophthalmol* **144**, 533–540 (2007).

182. Buffault, J., Baudouin, C. & Labbé, A. XEN® Gel Stent for management of chronic open angle glaucoma: A review of the literature. *J Fr Ophtalmol* **42**, e37–e46 (2019).
183. Berdahl, J. *et al.* Implantation of two second-generation trabecular micro-bypass stents and topical travoprost in open-angle glaucoma not controlled on two preoperative medications: 18-month follow-up. *Clin Exp Ophthalmol* **45**, 797–802 (2017).
184. Gillmann, K. & Mansouri, K. Minimally Invasive Glaucoma Surgery: Where Is the Evidence? *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* **9**, 203–214 (2020).
185. Fea, A. M. *et al.* Prospective unmasked randomized evaluation of the iStent inject (®) versus two ocular hypotensive agents in patients with primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol* **8**, 875–882 (2014).
186. Baudouin, C., Denoyer, A., Desbenoit, N., Hamm, G. & Grise, A. In vitro and in vivo experimental studies on trabecular meshwork degeneration induced by benzalkonium chloride (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* **110**, 40–63 (2012).
187. Baudouin, C. *et al.* The ocular surface of glaucoma patients treated over the long term expresses inflammatory markers related to both T-helper 1 and T-helper 2 pathways. *Ophthalmology* **115**, 109–115 (2008).
188. Brignole-Baudouin, F. *et al.* A New Safety Concern for Glaucoma Treatment Demonstrated by Mass Spectrometry Imaging of Benzalkonium Chloride Distribution in the Eye, an Experimental Study in Rabbits. *PLOS ONE* **7**, e50180 (2012).
189. Samuelson, T. W. *et al.* Quality of Life in Primary Open-Angle Glaucoma and Cataract: An Analysis of VFQ-25 and OSDI From the iStent inject® Pivotal Trial. *American Journal of Ophthalmology* **229**, 220–229 (2021).
190. Barberá, M. I. *et al.* Evaluation of the Ultrastructural and In Vitro Flow Properties of the PRESERFLO MicroShunt. *Transl Vis Sci Technol* **10**, 26 (2021).
191. McEWEN, W. K. Application of Poiseuille's law to aqueous outflow. *AMA Arch Ophthalmol* **60**, 290–294 (1958).

AUTEUR : Nom : HIGNARD **Prénom :** Agathe

Date de soutenance : 8 avril 2022

Titre de la thèse : Chirurgie combinée de la cataracte et drainage trabéculaire par iStent inject® : résultats rétrospectifs tonométriques et tolérance sur 66 yeux.

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Ophtalmologie

DES + spécialité : Ophtalmologie, Glaucome

Mots-clés : Chirurgie mini-invasive du glaucome, iStent inject®, Glaucome primitif à angle ouvert, Cataracte, Drainage trabéculaire, ab interno, pression intraoculaire, trabéculum, Glaucome, MIGS

Résumé

Objectif : Évaluer l'efficacité sur la baisse pressionnelle intraoculaire d'un stent de drainage trabéculaire type iStent inject® pour le traitement du glaucome primitif à angle ouvert, et évaluer le profil de sécurité du dispositif, pour une implantation combinée à la chirurgie de la cataracte.

Matériels et Méthodes : Dans cette étude rétrospective bicentrique, 66 yeux du Centre Hospitalier Universitaire de Lille et du Centre Hospitalier de Dunkerque atteints d'un glaucome à angle ouvert et implantés avec un ou deux iStent inject® ont été analysés. Les critères de jugement principaux étaient la variation de pression intraoculaire (PIO) à 3, 6 mois et 1 an, comparativement à la PIO préopératoire et le succès clinique à 3, 6 mois et 1 an, défini par une diminution d'au moins 20% de la PIO. Les critères de jugement secondaires comprenaient la variation du nombre de collyres hypotonisants instillés, le taux de complication à chaque visite de contrôle et peropératoire, ainsi que la valeur de la PIO à chaque visite de contrôle.

Résultats : À 3 mois, 6 mois et 1 an, la baisse de la PIO moyenne était mesurée respectivement à 4,17mmHg (3,01 ; 5,33, $p < 0,001$), 3,86mmHg (1,67 ; 6,06, $p = 0,001$) et 4,19mmHg (2,51 ; 5,86, $p < 0,001$) et la baisse du nombre de traitements était respectivement mesurée à 0,213 (0,0298 ; 0,396, $p = 0,024$), 0,351 (0,0574 ; 0,0568, $p = 0,007$) et 0,313 (0,0574 ; 0,0568, $p = 0,020$). Le critère de jugement principale a été atteint par 55% des sujets à 3 mois, 59% à 6 mois et 56% à 1 an. Aucune complication grave n'a été rapportée.

Conclusion : L'iStent inject® réduit efficacement la PIO et le nombre de traitements hypotonisants, sur une durée d'au moins 6 mois à 1 an, avec un bon profil de sécurité. Les résultats tonométriques obtenus suggèrent une efficacité conjointe du stent associé à la chirurgie de la cataracte.

Composition du Jury :

Président : Professeur Jean-François ROULAND **Assesseur :** Professeur Pierre LABALETTE, Docteur Laurine Galibert de Metz **Directeur de thèse :** Docteur François LEUILLETTE