

# Glaucomes : un nouveau traitement chirurgical par cyclo coagulation aux ultrasons

## Glaucoma: a new surgical treatment by ultrasound cyclo coagulation

P Denis [1], F Aptel [2]

1. Service d'Ophthalmologie, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon

2. Service d'Ophthalmologie, CHU de Grenoble

### Mots clés

- ◆ Glaucome
- ◆ Pression intra-oculaire
- ◆ Chirurgie
- ◆ Sclérectomie
- ◆ Trabéculotomie
- ◆ Ultrasons

### Résumé

L'objectif de toute thérapeutique antiglaucomateuse est de protéger les fibres visuelles du nerf optique, et donc le champ visuel, en abaissant la pression intra-oculaire (PIO) dont l'élévation est le principal facteur de risque de la maladie glaucomateuse. La majorité des patients sont traités par des collyres dont le rythme d'administration et la tolérance sont variables. Pour autant, le traitement chirurgical dans le glaucome peut être proposé lorsque le traitement médical par collyres est insuffisamment efficace, mal toléré ou mal utilisé par le patient, ou que l'atteinte du champ visuel progresse malgré un contrôle apparent de la PIO. La chirurgie filtrante du glaucome a été longtemps dominée par la trabéculotomie mais elle se fait maintenant durement concurrencée par la sclérectomie profonde non perforante. Cette chirurgie est incontestablement originale, stimulante sur le plan intellectuel et technique, efficace sur le plan pressionnel et offrant des suites opératoires beaucoup plus simples. Une alternative à la chirurgie est la trabéculoplastie au laser qui focalise l'énergie laser sur le trabéculum, filtre anatomique de drainage de l'humeur aqueuse. Les dernières années ont vu le développement de lasers plus sélectifs pour les structures oculaires ('trabéculoplastie sélective'), permettant d'obtenir des résultats efficaces sur la PIO, tout en limitant les effets inflammatoires des lasers. Enfin, de grands espoirs se fondent sur le développement de techniques diminuant la production de l'humeur aqueuse par coagulation des procès ciliaires, par le laser mais également les ultrasons.

### Keywords

- ◆ Glaucoma
- ◆ Intraocular pressure
- ◆ Sclerectomy
- ◆ Trabeculectomy
- ◆ Surgery
- ◆ Ultrasound

### Abstract

The objective of any antiglaucomatous treatment is to protect the retinal nerve fibers, and thus the field of vision, by lowering the intra-ocular pressure (IOP), which is the main risk factor for glaucoma. The vast majority of the patients are treated by eyedrops among which the rhythm of administration and the tolerance are variable. However, antiglaucoma surgery in the glaucoma can be proposed when the medical treatment by eye drops is insufficiently effective, badly tolerated or in non compliant patients, or in case of disease progression in spite of an apparent IOP control. Trabeculectomy has been considered to be the reference surgical technique but non-penetrating deep sclerectomy is widely performed. This surgery is unmistakably original, stimulating intellectually speaking and equally effective on IOP.

Laser trabeculectomy is also an alternative to the surgery and the goal of the procedure is to focus high-energy laser beams on the trabeculum meshwork, which is the anatomical filter of drainage of aqueous humor. More recently, new lasers delivering energy to selective trabecular cells have been developed; these techniques give the same results on pressure while reducing the induced inflammatory ocular response. Finally, surgical techniques decreasing the production of the aqueous humor by coagulation of the ciliary processes, by laser but also high-intensity focused ultrasound impacts, are also very innovative and promising for the treatment of glaucoma.

Le glaucome est une pathologie d'une grande hétérogénéité clinique et nosologique. Ses différentes formes ont en commun l'existence d'une dégénérescence chronique et progressive de la tête du nerf optique, associée à une altération caractéristique du champ visuel et à une pression intra-oculaire (PIO) qui est le plus souvent élevée mais qui peut être normale. Dans tous les cas où la PIO dépasse les limites statistiques de la normale, il existe un écoulement anormal de l'humeur aqueuse, le plus souvent par obstruction trabéculaire. Dans la plupart des glaucomes, l'hypertonie oculaire est liée à une anomalie de l'élimination de l'humeur

aqueuse au niveau du trabéculum, qui est une grille feuilletée située dans l'angle iridocornéen (figure 1). Ces dernières années nous ont appris qu'un grand nombre de sujets présentant une hypertension oculaire ne développeront jamais de glaucome et que la normalité apparente de la PIO ne met pas à l'abri d'une évolution de la neuropathie optique glaucomateuse (1). La classification des glaucomes repose encore sur la configuration anatomique de l'angle iridocornéen ainsi que l'identification des anomalies oculaires associées. En Europe, le glaucome primitif à angle ouvert est le plus fréquemment rencontré, alors que la prévalence du glaucome par fermeture de

### Correspondance :

Philippe Denis, Service d'ophtalmologie,  
Hôpital de la Croix-Rousse, 103, Grande rue de la Croix-Rousse, 69004 Lyon  
E-mail : philippe.denis@chu-lyon.fr

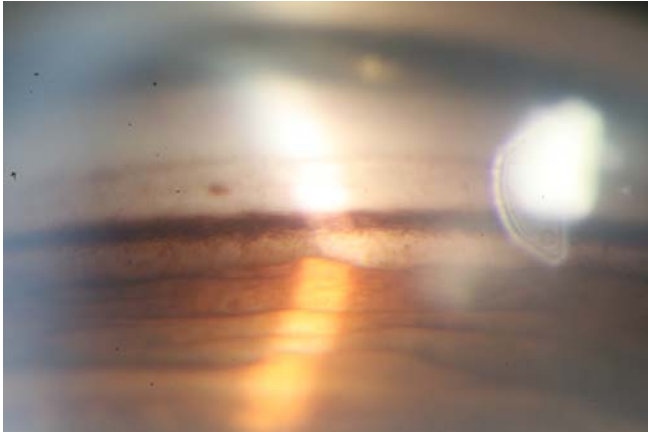


Figure 1. Trabéculum très pigmenté chez un patient présentant un glaucome pigmentaire.

l'angle est incontestablement plus élevée dans les contrées asiatiques (2). Seules les particularités de ces deux formes cliniques, représentant plus de 90 % des glaucomes en France, seront détaillées ici. Des formes cliniques apparentées au glaucome primitif à angle ouvert, comme le glaucome pigmentaire ou le glaucome pseudo-exfoliatif, constituent des entités dont les caractéristiques évolutives sont très particulières. Le glaucome congénital se réfère à une forme particulière et très précoce de la maladie, où l'hypertonie oculaire est directement liée à une dysgénésie des structures de l'angle iridocornéen permettant le drainage de l'humeur aqueuse et où la richesse sclérale en fibres élastiques conduit à la dilatation du globe oculaire devenant buphtalme (littéralement « œil de bœuf »). Plus rarement, le glaucome accompagne des maladies oculaires ou générales et n'en serait qu'un épiphénomène s'il ne conduisait pas au handicap visuel, voire à la cécité (3-5). Le diagnostic du glaucome est alors utile à la reconnaissance de ces maladies et à la prise en charge générale du patient.

## Le glaucome primitif à angle ouvert

Le glaucome primitif à angle ouvert (GPAO), aussi appelé glaucome chronique à angle ouvert, est le plus fréquent des glaucomes chez l'homme en Europe. Le GPAO est une neuropathie optique chronique progressive, caractérisée par une excavation caractéristique de la tête du nerf optique, bilatérale mais volontiers asymétrique. La maladie glaucomeuse évolue au rythme de la destruction des axones des cellules ganglionnaires, aboutissant au rétrécissement de la bordure neurorétinienne de la papille optique caractérisant l'excavation papillaire. L'évolution du GPAO est variable d'un sujet à l'autre mais évolue généralement vers une destruction progressive et continue des fibres visuelles, à l'origine de l'extension des déficits. Le glaucome est la première cause de cécité absolue, définie par une absence de perception lumineuse.

## Données épidémiologiques

D'après plusieurs études épidémiologiques récentes, près de 80 millions de patients dans le monde sont atteints de glaucome, dont environ 9 % d'aveugles. La prévalence du glaucome, toutes formes cliniques confondues, est d'environ 1 à 2 % chez les personnes de plus de 50 ans et toucherait environ 800 000 personnes en France. Cette prévalence est en augmentation, du fait du vieillissement de la population et, peut-être aussi, de la meilleure attention portée à son dépistage. Comparativement, la prévalence de l'hypertonie oculaire est plus élevée, touchant entre 4 et 9 % de la population de plus

de 40 ans. Sans que l'on puisse nier la participation de nombreux facteurs familiaux, ethniques ou médicaux (hérédité, âge, hypertension ou hypotension artérielles, diabète, vasospasme, syndrome exfoliatif, syndrome pigmentaire, myopie forte...), il est clair que l'élévation pathologique de la PIO joue un rôle important, voire primordial, dans la survenue et l'aggravation de la majorité des glaucomes. À l'aube du nouveau millénaire, force est de constater que le principal facteur accessible à la thérapeutique est le facteur pressionnel. La correction des autres facteurs de risque est soit aléatoire, soit impossible par définition.

## Facteurs de risque

La majorité des GPAO est associée à une augmentation permanente ou transitoire de la PIO, mais le diagnostic de glaucome ne peut être récusé en l'absence d'hypertonie oculaire. La cause exacte du GPAO est encore mal connue, mais de nombreux arguments plaident pour une origine en partie héréditaire multifactorielle. Dans environ 20 % des cas, on observe des antécédents familiaux de la maladie. À ce jour, aucune anomalie histopathologique spécifique n'a été découverte, même si de nombreuses hypothèses sur le dysfonctionnement du nerf optique ont été émises : réduction de la perfusion du nerf optique, anomalies du métabolisme axonal de la cellule ganglionnaire, remaniements dégénératifs de la lame criblée. Les facteurs de risque du glaucome sont l'hypertonie oculaire, le facteur ethnique, la myopie, la diminution de l'épaisseur cornéenne centrale, l'âge (au-delà de 40 ans), les antécédents familiaux d'hypertonie et de GPAO, les maladies ischémiques ou associées à un vasospasme (terrain migraineux, syndrome de Raynaud) et certaines coagulopathies.

## Circonstances de découverte

Le GPAO est souvent découvert au cours d'un examen ophtalmologique de routine. En effet, en dehors des cas où la PIO est très élevée (et responsable d'un œdème cornéen), l'œil est généralement blanc et calme. Les signes fonctionnels sont rares, inconstants, rarement évocateurs d'une affection oculaire grave. Une maladresse visuelle dans des activités simples (descendre des escaliers, lire...) doit éveiller l'attention, car elle témoigne d'une atteinte périmétrique déjà avancée. Mais, les scotomes sont rarement perçus par les patients de façon consciente et les signes fonctionnels sont, dans la plupart des cas, trop tardifs. Le GPAO concerne généralement les deux yeux mais est volontiers asymétrique. L'acuité visuelle centrale est longtemps conservée, jusqu'au stade de la vision tubulaire.

## Hypertonie oculaire et glaucome

Au sens clinique, la PIO normale correspond à la valeur de pression qui n'entraîne pas d'atteinte glaucomeuse du nerf optique. Cette valeur ne peut être définie numériquement, car tous les yeux ne réagissent pas de la même façon à un niveau donné de pression. Au niveau statistique, une PIO normale est une valeur demeurant dans les limites de deux écarts-types par rapport à la moyenne. Si l'on considère une distribution parfaitement gaussienne de la PIO dans la population normale, la PIO moyenne est de 15,5 mmHg, avec un écart-type de 2,5 mmHg et le calcul statistique situe le seuil limite de l'hypertonie à 20,5 mmHg (6). Quatre-vingt quinze pour cent de cette population doivent ainsi présenter une PIO comprise entre 10,5 et 20,5 mmHg. Selon cette définition, seulement 2,5 % de la population aurait une PIO supérieure au seuil de 20,5 mmHg, ce qui ne se vérifie pas dans la réalité. La définition de l'hypertonie n'est donc qu'empirique, reposant sur un calcul purement mathématique approximatif, étant donné que la distribution de la PIO dans la population normale n'est pas réellement gaussienne. De plus, la PIO est, par na-

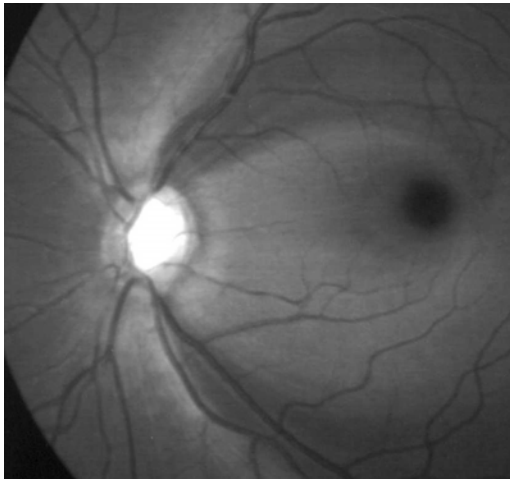


Figure 2. Déficit de la couche des fibres visuelles péripapillaires chez un patient glaucomateux (zones sombres).

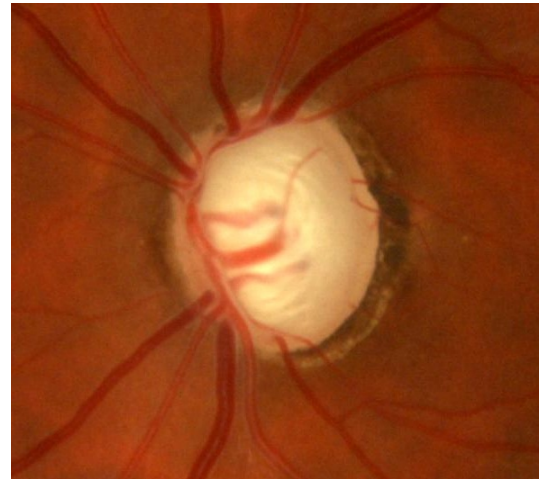


Figure 3. Papille optique glaucomateuse.

ture, un paramètre instable, oscillant au gré des rythmes biologiques, qu'ils soient nyctéméraux ou saisonniers. Un grand nombre de facteurs sont susceptibles d'affecter la mesure de la PIO par aplanation : âge, posture, réfraction, activité physique, pression artérielle systémique, influence hormonale, conduites alimentaires... Enfin, et il s'agit du principal grief, la définition statistique de la valeur normale de la PIO ne tient pas compte de la susceptibilité du nerf optique à l'hypertonie. L'hypertonie est associée à de nombreux facteurs, souvent cardiovasculaires, sans que l'on sache toujours s'il existe un lien direct de cause à effet. Une augmentation de la pression artérielle systolique de 10 mmHg s'accompagne physiologiquement d'une élévation simultanée de la PIO d'environ 1 mmHg, expliquant probablement la relation entre les deux conditions. Le lien statistique avec la valeur diastolique de la pression artérielle est plus discuté. D'autres associations pathologiques ont été observées : diabète sucré, augmentation de l'hémoglobine glycosylée, obésité, antécédents familiaux d'hypertonie.

La plupart des patients ayant un glaucome chronique ont une PIO modérément augmentée, de l'ordre de 22 à 25 mmHg, mais il est possible de découvrir une pression à 30 mmHg, voire au-delà. Entre 30 et 50 % des patients glaucomateux ont une PIO dans les limites statistiques de la normale au moment du diagnostic. Dans les cas où la PIO est normale alors que l'excavation est nette et qu'il existe des altérations du champ visuel, une courbe nyctémérale peut révéler une PIO augmentée à certains moments de la journée. Certains patients ont des altérations typiques de la papille et du champ visuel et ont pourtant une PIO constamment basse, d'où le terme de glaucome « à pression normale ».

### Signes cliniques

Bien qu'elle soit le principal facteur de risque majeur du GPAO, l'hypertonie n'est pas essentielle au diagnostic de la maladie glaucomateuse. Le diagnostic du glaucome repose sur l'évaluation précise de la tête du nerf optique et de la fonction visuelle. L'aspect de la papille et les déficits périmétriques sont des critères majeurs de diagnostic du GPAO, ainsi que de sa progression. Les déficits périmétriques glaucomateux apparaissent tardivement et traduisent une souffrance rétinienne ancienne. Attendre systématiquement l'apparition d'un scotome pour traiter une hypertonie est une stratégie médicale discutable.

Parmi les personnes ayant une PIO élevée, il y a des patients qui ne développeront jamais de glaucome et des patients dont l'atteinte du champ visuel est trop débutante pour être mise en évidence. On sait depuis longtemps que près de la moitié des fibres visuelles peuvent être détruites de manière diffuse sans qu'aucun déficit périmétrique n'apparaisse, y compris en périmétrie automatique. De nombreux arguments cliniques ou

expérimentaux démontrent maintenant que les altérations anatomiques du nerf optique précèdent les perturbations glaucomateuses du champ visuel au stade débutant. La corrélation entre la dégradation du champ visuel et de l'excavation est de nature logarithmique, les variations morphologiques de la papille étant plus marquées au stade initial de la maladie. Il n'y a pas de relation linéaire entre l'atteinte de la structure et celle de la fonction, qui se dégrade significativement quand plus de la moitié des axones des cellules ganglionnaires est lésée. Cette plasticité du système visuel s'exprime plus facilement chez les sujets jeunes, ce qui explique peut-être pourquoi il n'est pas rare d'observer des champs visuels normaux chez des jeunes patients glaucomateux. Il existe une période charnière où le champ visuel demeure normal bien que l'excavation papillaire présente déjà les signes caractéristiques d'une atteinte glaucomateuse.

Cette notion implique que, chez un sujet ayant une hypertonie, des anomalies papillaires caractéristiques mais un champ visuel normal en périmétrie automatique conventionnelle peut être considéré comme un patient glaucomateux devant être traité énergiquement. Cette notion impose également un examen soigneux de la papille en stéréoscopie et après dilatation pupillaire.

De nombreuses méthodes ont été proposées pour étudier la destruction des cellules ganglionnaires (7, 8). L'analyse de la sensibilité au contraste, au mouvement, au papillotement ou encore la périmétrie à courtes longueurs d'ondes (périmétrie en bleu-jaune), la périmétrie « high-pass » ou par doublage de fréquence (FDT), l'électrorétinogramme multifocal ou les potentiels évoqués sont proposés pour rechercher les premiers signes de l'atteinte visuelle. Il est délicat de proposer une hiérarchie dans ces tests visuels qui sont souvent perturbés simultanément, mais la périmétrie à courtes longueurs d'ondes et la périmétrie FDT sont très diffusées au travers le monde. La morphométrie et la biométrie de la papille peuvent se réaliser par microscopie confocale ou tomographie à cohérence optique. Ces techniques sophistiquées apportent indiscutablement une aide précieuse au dépistage précoce de la maladie. Malheureusement, le coût et l'évolution rapide des machines limite l'accès à ces techniques. De plus, la frontière entre le normal (hypertonie isolée) et le pathologique (glaucome débutant) n'est pas toujours simple à définir pour chacune de ces explorations, qu'elles soient morphométriques ou fonctionnelles. Enfin, pour nombre de patients, les perturbations détectées sont réversibles, sont directement liées à l'épaisseur des fibres visuelles péri-papillaires ou disparaissent après simple correction de l'hypertonie, posant le problème de la prédictibilité de certains tests proposés dans le diagnostic précoce du glaucome. L'analyse de la papille, stigmate principal de la neuropathie optique, a longtemps reposé sur l'examen biomicroscopique du fond d'œil, bilatéral et comparatif (figures 2 et 3). Depuis quelques années, l'examen

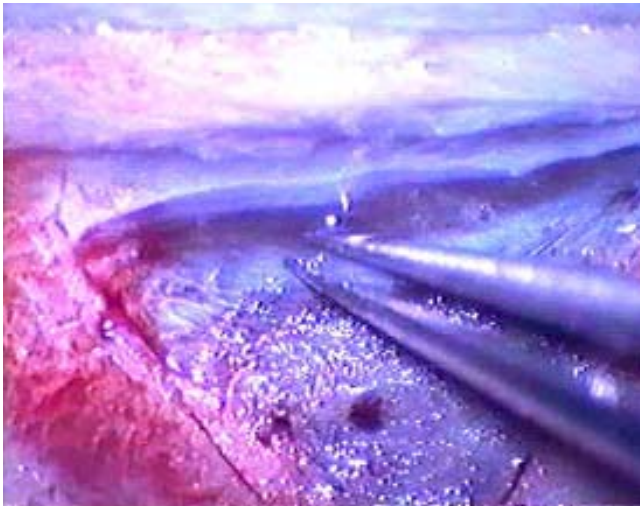


Figure 4. Ablation de la partie externe du trabéculum lors d'une sclérectomie.

est facilité par des analyseurs automatisés de la tête du nerf optique, s'appuyant sur le principe de la microscopie confocale ou la tomographie à cohérence optique, qui permettent une analyse tridimensionnelle et extrêmement précise des reliefs papillaires. Ces examens, lorsqu'ils sont répétés, facilitent le suivi évolutif de la neuropathie optique glaucomateuse.

### Traitement du glaucome primitif à angle ouvert

Le traitement du GPAO (ainsi que de la plupart des autres types de glaucomes, que l'angle iridocornéen soit ouvert ou fermé) repose sur la correction du facteur hypertonique qui lui est fréquemment associé. La réduction de la PIO peut être obtenue par les traitements médicaux par collyres (plus de 80 % des patients), par la trabéculoplastie au laser et la chirurgie filtrante, dont il existe deux principales variantes (trabéculectomie et sclérectomie). Depuis 10 ans, l'industrie pharmaceutique a mis au point des médicaments plus efficaces sur la PIO, qui permettent de mettre en pratique les recommandations énoncées dans les études cliniques. Les collyres les plus utilisés sont les analogues des prostaglandines et les bêta-bloquants, dont la posologie est simple, souvent réduite à une instillation monoquotidienne.

Pendant très longtemps, la décision de traiter s'est faite d'une façon probabiliste, parfois empirique, en jouant sur le fait qu'abaisser la PIO était le moyen de ralentir l'évolution d'un glaucome. Si ce postulat semblait être une évidence, il est des circonstances où l'ophtalmologiste ne savait pas si le traitement médical ou le recours à la chirurgie étaient judicieux : hypertension oculaire isolée, glaucome à pression normale, pour prendre deux exemples. De grandes études cliniques, dont les résultats sont disponibles depuis plusieurs années, ont répondu positivement à cette question. Toutes les facettes de la maladie glaucomateuse sont concernées et une réponse thérapeutique adaptée peut être proposée en cas d'hypertonie oculaire isolée, de glaucome débutant, avéré, à pression normale ou réfractaire. Les possibilités thérapeutiques ont considérablement évolué depuis une vingtaine d'années, tant au niveau chirurgical (grâce au développement de la sclérectomie, à l'utilisation des antimétabolites ou des adjuvants de la cicatrisation) qu'au niveau médical (développement des collyres à base de prostaglandines, combinaisons fixes).

#### Sclérectomie profonde non perforante

Le principe de la sclérectomie profonde non perforante consiste à créer une filtration trabéculaire et intrasclérale de



Figure 5. Bulle de filtration épaisse après trabéculectomie.

l'humeur aqueuse, à travers un volet découpé dans la sclère, sans ouverture de la chambre antérieure ; on réalise en fait une ablation de la partie la plus externe de l'angle iridocornéen (appelée canal de Schlemm, autour duquel s'organise le trabéculum juxtacanaliculaire, qui est la portion réellement filtrante de l'angle). La voie de drainage réalisée permet alors la sortie régulière de l'humeur aqueuse au travers des vaisseaux émonctoires de l'œil (figure 4). Il s'agit donc d'une chirurgie à globe fermé, car il persiste une fine membrane trabéculo-descemétique, qui laisse sourdre l'humeur aqueuse, mais qui est suffisamment résistante pour éviter un affaissement de la chambre antérieure. Les bulles de filtration, qui résultent de l'évacuation de l'humeur aqueuse, sont volontiers plus diffuses et moins épaisses qu'après trabéculectomie (figure 5).

De plus, cette chirurgie permet une utilisation plus large des antimétaboliques, car du fait de l'absence d'ouverture de la chambre antérieure, les complications dues à l'hypotonie majeure liée à la décompression brutale du globe oculaire, sont bien moindres. Cette technique est donc bien séduisante, puisqu'elle met à l'abri de ces complications potentielles de la trabéculectomie. Par ailleurs, l'amincissement de la cornée juxtalimbique jusqu'au plan descemétique permet la pratique, à ce niveau, d'une « goniopuncture » au laser Yag ; en effet, devant une remontée tensionnelle postopératoire, cette fine membrane trabéculo-descemétique pourra être ouverte au laser Yag.

#### Trabéculectomie

La sclérectomie concurrence, dans certains pays européens, dont la France, la classique trabéculectomie, décrite par Cairns il y a plus de trente ans. Le principe de la trabéculectomie est d'enlever un segment de trabéculum, de canal de Schlemm et de sclère adjacente, en laissant en place un double volet de protection, scléral et conjonctivo-ténonien, ce dernier s'organisant en bulle de filtration. Après la réalisation de la trabéculectomie proprement dite, une iridectomie en regard est faite de façon souvent systématique, afin d'éviter un adossement irien à la trappe. L'ouverture de la chambre antérieure est ici complète, ce qui favorise une hypotonie précoce et parfois retard de formation de la chambre antérieure. Un grief souvent porté à la trabéculectomie est d'induire à terme une cataracte ou d'aggraver une cataracte pré-existante. Le risque de cataracte après sclérectomie est possiblement moins fréquent, mais les études à long terme à ce sujet manquent.

#### Méthodes physiques de destruction partielle du corps ciliaire

En alternative aux chirurgies filtrantes (trabéculéctomie et sclérectomie), dont le maintien de l'efficacité dans le temps est parfois limité, de nombreuses méthodes physiques ont été utilisées pour détruire partiellement le corps ciliaire afin de réduire la production d'humeur aqueuse et de diminuer la pression intra-oculaire : laser diode ou Nd:Yag par voie externe ou endoscopique, cryothérapie, micro-ondes, etc. Néanmoins, toutes ces méthodes ont deux inconvénients majeurs qui limitent leur utilisation : elles sont peu ou pas sélectives de l'organe à traiter, entraînant souvent des dommages des structures adjacentes, et elles présentent une relation effet-dose très inconstante, empêchant de prévoir avec précision l'effet du traitement. Ces deux inconvénients majeurs découlent essentiellement du fait que ces sources d'énergie sont délivrées à l'œil soit d'une façon non focalisée (cryothérapie), soit d'une façon focalisée mais avec une atténuation et une absorption de l'énergie délivrée aux tissus dépendantes de la pigmentation des tissus (méthodes optiques : lasers diode et Nd:Yag), qui varie grandement d'un sujet à un autre. Pour toutes ces raisons, les méthodes de destruction partielle du corps ciliaire (méthodes dites de cyclodestruction ou de cyclo-affaiblissement) sont efficaces mais souvent mal tolérées (réactions inflammatoires majeures, lésions d'autres structures que le corps ciliaire, notamment le cristallin, chute trop importante de la PIO). Elles sont actuellement cantonnées au traitement des glaucomes réfractaires aux méthodes chirurgicales conventionnelles, et ne représentent pas une alternative pouvant être proposée en deuxième intention après le traitement médical.

### Ultrasons à forte puissance

Lorsque les ultrasons sont utilisés à forte puissance (environ 10 000 fois plus élevée dans le cas des ultrasons thérapeutiques que dans le cas de l'imagerie médicale) et lorsque le faisceau formé par les ultrasons est convergent, la concentration de l'énergie ultrasonore en un point focal de petite taille entraîne un échauffement important, rapide et très localisé, aboutissant généralement à une nécrose de coagulation des tissus au niveau du point focal. On parle d'ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) ou d'ultrasons thérapeutiques. La destruction des tissus est immédiate, précise et rapide. La zone à traiter est complètement coagulée, alors que toutes les structures voisines restent intactes. Le faisceau d'ultrasons traverse les tissus sans les léser, et de ce fait ce traitement peut être réalisé par voie externe, sans incision chirurgicale des tissus (traitement non invasif).

Nous avons souhaité profiter en un avantage intrinsèque des HIFU, notamment lorsqu'ils sont délivrés par des transducteurs miniaturisés et travaillant à haute fréquence, pour permettre une destruction non-invasive, sélective et reproductible du corps ciliaire. Des simulations numériques réalisées à partir des caractéristiques anatomiques des yeux animaux et humains et de paramètres décrivant l'interaction des ultrasons avec les tissus des différents constituants de l'œil, suivies de tests *in vitro* puis *ex vivo*, ont permis de développer un dispositif circulaire intégrant six transducteurs en forme de segment de cylindre et travaillant à une fréquence de 21 MHz (9, 10). Différentes expériences animales, suivies d'un premier essai clinique pilote chez l'humain, ont montré que cette méthode permettait d'obtenir une nécrose de coagulation sélective des zones du corps ciliaire traitées, aboutissant à une réduction importante, prédictible et maintenue dans le temps de la pression intra-oculaire, sans risques de survenue de complications habituellement rencontrées avec les méthodes classiques de cyclo-destruction (11).

### Développement de la sonde de thérapie : étapes pré-cliniques

L'objectif principal du développement d'un nouveau dispositif utilisant les HIFU comme source d'énergie était de permettre

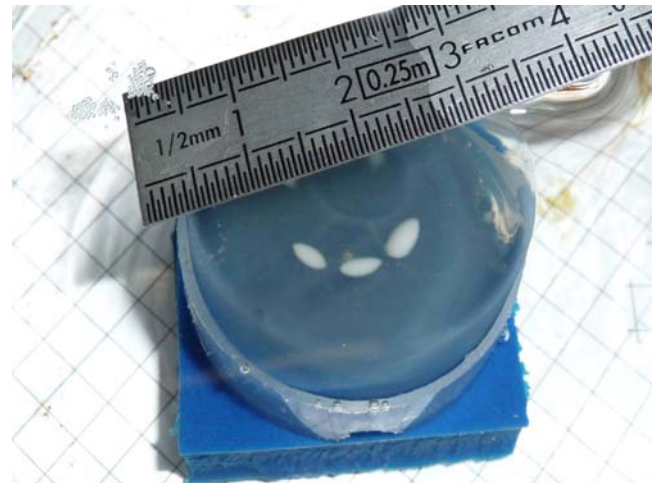


Figure 6. Lésions obtenues dans un gel thermosensible avec des paramètres d'exposition d'intensité 6,9 W/cm<sup>2</sup>, temps ON 6 s, temps OFF 20 s.

une destruction sélective et précise d'une partie du corps ciliaire tout en épargnant les structures adjacentes. Nous avons supposé que l'utilisation d'un dispositif (transducteur ou associations de plusieurs transducteurs) circulaire était la méthode la plus simple et probablement la plus efficace pour coaguler rapidement, en un seul temps (sans déplacement du dispositif) et sélectivement un organe ayant lui-même la forme d'un anneau. L'anatomie et la physiologie de l'œil imposaient plusieurs contraintes à l'utilisation d'un dispositif annulaire. L'insonification de la cornée et du cristallin devait être évitée afin de préserver leur transparence. De façon similaire, l'insonification des fibres zonulaires devait être évitée, afin de prévenir l'élongation ou la rupture des zonules. Le dispositif devait permettre une éventuelle épargne des régions nasales et temporales du corps ciliaire, afin de préserver une sécrétion d'humeur aqueuse suffisante, pour éviter une hypotonie majeure puis une éventuelle évolution vers l'atrophie du globe oculaire, mais aussi de préserver les artères responsables de la vascularisation du segment antérieur.

Des simulations numériques réalisées à partir des caractéristiques anatomiques des yeux animaux et humains et des paramètres décrivant l'interaction des ultrasons avec les tissus des différents constituants de l'œil ont permis d'établir que l'utilisation de six transducteurs travaillant à une fréquence élevée et disposés sur un berceau circulaire permettait de générer rapidement une élévation thermique importante - jusqu'à 80 °C - limitée au corps ciliaire (9, 10). Un exemple de ces lésions obtenues dans un gel thermosensible transparent est représenté sur la figure 6.

L'intérêt des ultrasons focalisés de haute intensité délivrés par des transducteurs miniaturisés intégrés dans un dispositif circulaire a ensuite été exhaustivement évalué *in vivo* sur des yeux de lapins. Ce modèle animal a été choisi du fait des similitudes anatomiques entre les yeux de lapins et les yeux humains, et également pour sa facilité d'utilisation. Nous avons obtenu une réduction significative et importante de la pression (parfois plus de 50 % de la PIO initiale) maintenue quatre semaines après traitement en coagulant les parties intermédiaires et distales des procès ciliaires (9). La réduction pressionnelle était significativement plus importante lorsque le corps ciliaire a été traité de façon circonférentielle en activant les six secteurs du dispositif. Après sacrifice des animaux, l'examen histologique montrait une nécrose de coagulation des parties intermédiaires et distales des procès ciliaires, avec perte de l'épithélium bi-stratifié, et présence d'un œdème et d'une congestion vasculaire du stroma ciliaire. Ces lésions de nécrose de coagulation des procès ciliaires étaient réparties de façon circonférentielle lorsque tous les six secteurs ont été activés, et de façon segmentaire lorsque

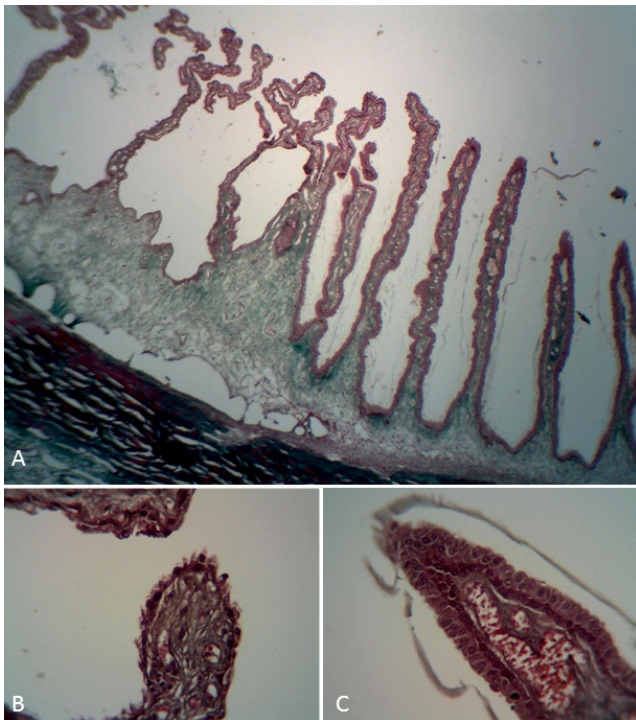


Figure 7. A : micrographie montrant la transition nette entre une zone de corps ciliaire traitée (gauche du champ) et une zone non traitée (droite du champ). Noter l'intégrité de la sclère en regard des zones traitées. Grossissement,  $\times 10$ . B : micrographies à forts grossissements montrant une nécrose de coagulation des procès ciliaires : disparition du double épithélium ciliaire et déplétion vasculaire du stroma. C : Procès ciliaire non traité. Grossissement,  $\times 40$ .

tous les secteurs n'ont pas été activés. La démarcation entre les zones traitées et non traitées étaient souvent très nette et abrupte, avec une distance inférieure à 0,1 mm. De même, la localisation des lésions était relativement constante, et 75 à 90 % de la longueur des procès ciliaires était détruite chez tous les lapins traités (figure 7). Ce caractère très localisé des lésions ainsi que la reproductibilité de positionnement des lésions expliquent probablement l'absence de lésion des tissus oculaires adjacents observée en histologie. En particulier, la base de l'iris, la sclère et la pars plana semblaient être intactes.

## Etude clinique pilote

Une première étude clinique pilote ayant pour objectifs principaux d'évaluer la faisabilité et la sécurité de cette nouvelle

Tableau 1. Calendrier des visites de sélection, d'inclusion, de traitement puis de suivi.

	Visite pré-inclusion	Visite inclusion (Baseline) J-15 à J-1	TTT HIFU			Visites de suivis			
			J0	J1	J7	M1	M3	M6	M12
Antécédents	X								
Acuité visuelle maximale corrigée	X				X	X	X	X	X
Examen lampe à fente	X			X	X	X	X	X	X
Fond d'œil après dilatation pupillaire	X			X	X	X	X	X	X
PIO	X	X		X	X	X	X	X	X
Analyse du Champ visuel	X						X	X	X
Pachymétrie	X								
Gonioscopie	X								
Biomicroscopie ultrasonore (UBM)	X			X	X	X	X	X	X
Recueil consentement éclairé		X							
Traitement HIFU			X						
Evénements indésirables			X	X	X	X	X	X	X



Figure 8. A : Anneau avec les six transducteurs piézoélectriques. B : Positionnement et centrage du cône de couplage. C : Insertion de l'anneau sur le cône de couplage, la cavité est remplie avec du sérum physiologique. D : Contrôle de l'avancement de la procédure à l'aide du module de commande, les six secteurs sont représentés sous forme de pictogrammes, en vert avant le tir, en rouge lorsque le tir à lieu ou à eu lieu.

méthode de traitement, ainsi que d'évaluer non exhaustivement son efficacité de façon à pouvoir estimer la taille de l'échantillon nécessaire à une étude d'envergure ultérieure, a été conduite à partir de mars 2010 (3). Cette étude a été approuvée par un comité d'éthique, et réalisée en lien avec les autorités réglementaires (Ansm, ex Afssaps).

## Sélection des patients et procédure de traitement

Cette étude a été réalisée dans trois centres hospitalo-universitaires Français, et a enrôlé des patients atteints de glaucomes réfractaires et souvent agoniques. Les patients devaient avoir une pression intraoculaire moyenne de 21 mmHg ou plus sous traitement médical bien conduit malgré une ou plusieurs chirurgies filtrantes préalables.

Un cône de couplage, en forme de cône tronqué et fait de polymère, était placé directement au contact du globe oculaire, permettant un positionnement adéquat et constant des transducteurs, aussi bien pour le centrage que pour la distance par rapport à la sclère. À la base du cône, une fine gouttière était connectée à un système d'aspiration. L'application d'une dépression légère (environ 70 mmHg) permettait d'obtenir une aspiration douce de la conjonctive bulbaire, solidarissant ainsi le cône de couplage et l'œil à traiter. Après obtention du ventousage, l'anneau - composé d'un berceau de support sur lequel étaient insérés les six transducteurs - était positionné dans le cône de couplage. La cavité ainsi créée

était remplie avec du sérum physiologique. Les six volumes focaux des transducteurs étaient centrés sur un cercle de 11,7, 12,2 ou 12,7 mm. Pour chaque patient inclus dans l'étude pilote, un examen ultrabiomicroscopique était réalisé afin de déterminer le modèle d'anneau permettant de cibler de façon optimale le corps ciliaire. L'anneau était connecté à un module de contrôle, avec une interface permettant à l'opérateur de programmer avant la procédure les différents paramètres d'exposition (nombre de secteurs à être activés, fréquence, puissance acoustique, durée d'exposition et temps de pause entre chaque secteur) (figure 8).

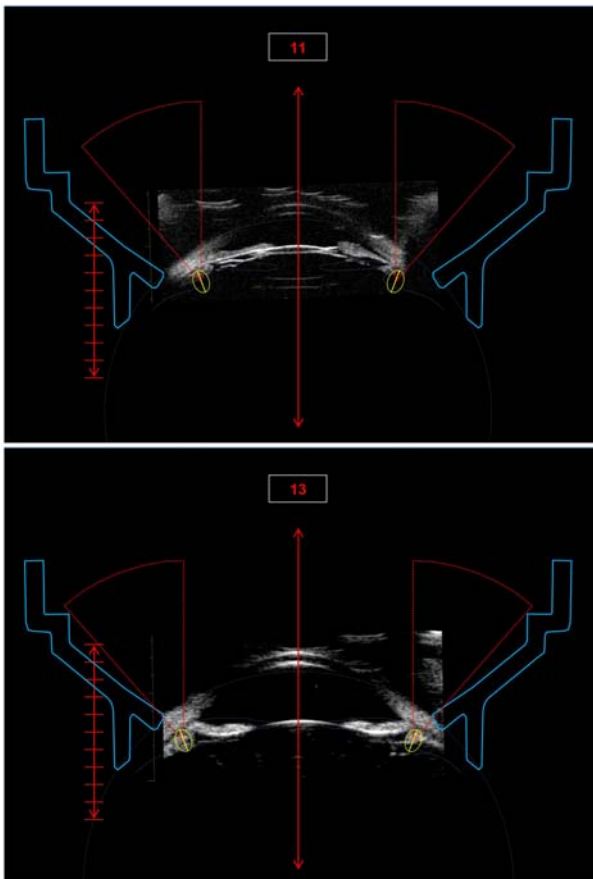


Figure 9. Simulation des zones focales induites par les nouvelles géométries de sondes, sur un œil de petite taille (diamètre de 11 mm [fig. du haut]) et sur un œil de grande taille (diamètre 13 mm [fig. du bas]).

Toutes les procédures ont été réalisées sous anesthésie topique, péribulbaire ou générale, en fonction des préférences du patient et de l'opérateur. Les paramètres suivants ont été utilisés chez tous les patients : aspiration 70 mmHg, fréquence de travail 21 MHz, nombre de secteurs activés six, puissance acoustique 2 W, durée de tir 3 ou 4 sec, temps de pause entre chaque secteur 20 sec. Après traitement, les patients ont été traités par flurbiprofène trois fois par jour pendant deux semaines. Les traitements hypotenseurs reçus par les patients avant traitement ont été poursuivis tout au long de l'étude. Le calendrier de l'étude (visites de sélection et d'inclusion, traitement et visites de suivi) est résumé dans le tableau 1.

### Résultats : efficacité et tolérance

Douze patients ont été enrôlés et ont suivi toutes les visites prévues. Aucune complication n'est survenue lors du traitement. Une réduction pressionnelle moyenne de 33,9 % a été obtenue à la dernière visite de suivi. Un succès chirurgical (défini par une réduction pressionnelle supérieure ou égale à 20 % associé à une pression intraoculaire supérieure à 5 mmHg) a été obtenu chez 10 des 12 patients (83,3 %) lors de la dernière visite de suivi. Aucun patient n'a présenté de pic pressionnel ou d'élévation pressionnelle majeure lors des premiers temps du suivi (élévation de plus de 10 mmHg par rapport à la pression préopératoire lors des sept premiers jours de suivi). Les examens cliniques et échographiques réalisés aux différents temps du suivi n'ont jamais mis en évidence de signes majeurs d'inflammation ni de lésions des structures autres que le corps ciliaire, notamment pas de lésion du

cristallin ou de la sclère (paroi du globe oculaire). Aucun œil traité n'a développé d'hypotonie majeure ou de phtyose, qui sont des complications classiques et sévères des méthodes actuelles de cyclodestruction.

### Conclusions et perspectives

Cette première étude humaine - étude pilote - avait pour objectif principal de vérifier la bonne tolérance de cette nouvelle méthode de traitement. De ce fait, cette étude pilote a été réalisée sur un nombre limité de patients ayant des glaucomes très évolués (de façon à limiter un éventuel risque lié à une mauvaise tolérance) et en utilisant des paramètres d'exposition plutôt modestes. Cette étape pilote est généralement exigée par les autorités réglementaires avant une évaluation plus large destinée à évaluer de façon exhaustive l'efficacité d'un nouveau dispositif médical. Du fait de l'absence de complications lors des quatre premières procédures réalisées, une augmentation de la dose - de trois à quatre secondes de temps de tir par secteur - a été envisagée et approuvée par les autorités réglementaires (Afssaps). De façon similaire, les critères d'inclusion de cette première étude clinique étaient plutôt restrictifs. La plupart des yeux inclus avaient déjà subi de nombreuses chirurgies filtrantes et présentaient une acuité visuelle limitée, parfois nulle (pas de perception lumineuse). Un des challenges de la chirurgie du glaucome ou des procédures de cyclodestruction est le contrôle à long terme de la pression intraoculaire. La durée de cette étude pilote - conçue essentiellement afin d'évaluer la tolérance de cette méthode - était de un an. Une étude multicentrique évaluant l'efficacité à long terme et la tolérance de cette procédure sur un effectif plus important de patients atteints de glaucomes moins évolués est en cours et permettra probablement l'utilisation du dispositif en pratique clinique courante. Cette étude est réalisée avec le même dispositif que celui utilisé lors de la première étude clinique pilote, mais avec une géométrie légèrement modifiée (trois anneaux générant des lésions s'inscrivant dans un cercle de 11, 12 ou 13 mm de diamètre, avec un cône adapté à chaque anneau (figure 9). Le premier patient a été traité en avril 2011, et les résultats définitifs devraient être disponibles dès la fin de l'année 2012.

### Références

1. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002 ; 120 : 701-13.
2. Leske MC. The epidemiology of open-angle glaucoma: a review. *Am J Epidemiol* 1983 ; 118 : 183-91.
3. Primary Open-Angle Glaucoma Suspect. Preferred Practice Pattern. Academy of Ophthalmology. Second Printing: october 2006. Téléchargeable gratuitement à l'adresse: [http://www.aao.org/education/library/ppp/upload/Primary\\_Open\\_Angle\\_Glaucoma\\_Suspect-2.pdf](http://www.aao.org/education/library/ppp/upload/Primary_Open_Angle_Glaucoma_Suspect-2.pdf)
4. Terminology and Guidelines for Glaucoma. European Glaucoma Society. Second Edition. Téléchargeable gratuitement à l'adresse: <http://www.eugs.org>
5. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1989 ; 107 : 453-64.
6. Leydhecker W, Akiyama K, Neumann HG. Der intraokulare Druck Gesunder Menschlicher augen. *Klin Monstbl Augenheilkd* 1958 ; 133 : 662-7.
7. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Tannenbaum DP, Law SK, Caprioli J. Identifying early glaucoma with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2004 ; 137 : 228-35
8. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet* 2004 ; 363 : 1711-20.
9. Aptel F, Charrel T, Palazzi X, Chapelon JY, Denis P, Lafon C. Histologic effects of a new device for high-intensity focused ultrasound cyclocoagulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010 ; 51 : 5092-8.
10. Charrel T, Aptel F, Birer A, Chavrier F, Romano F, et al. Development of a miniaturized HIFU device for glaucoma treatment with conformal coagulation of the ciliary bodies. *Ultrasound Med Biol* 2011 ; 37 : 742-