



Les nouveaux implants pour le glaucome

Vincent Theillac¹, Louis Arnould², Quentin de Bosredon³

A lors que le principal levier de préservation du nerf optique reste le contrôle de la pression intraoculaire (PIO), la quête du traitement chirurgical « idéal » pour les glaucomatologues a pris un nouvel essor avec l'avènement des Minimally Invasive Glaucoma Surgeries (MIGS). Ces dispositifs ont pour objectif d'obtenir la PIO cible définie pour le patient, une PIO la plus constante possible sur le long terme, avec le moins de risque de complications postopératoires et une récupération visuelle rapide. Voici un tour d'horizon non exhaustif des implants pour le glaucome actuellement, ou très prochainement, disponibles. Les dispositifs ont été listés en 3 catégories (avec ou sans bulle de filtration et les implants avec délivrance de principe actif).

La littérature ne permet pas encore de préciser la place idoine de chaque MIGS dans l'arsenal thérapeutique ni leur rapport bénéfice/risque au long cours. Cependant, le large éventail de ces implants pour le glaucome permettrait un traitement personnalisé adapté à chaque niveau de sévérité de la neuropathie [1].

Implants avec bulle de filtration

Ces implants visent à drainer l'humeur aqueuse vers l'espace sous-conjonctival, avec les avantages éprouvés des techniques fondamentales que sont la trabéculotomie et la sclérectomie profonde non perforante (SPNP), mais aussi les inconvénients de la gestion postopératoire, parfois délicate, de la bulle de filtration.

XEN® Gel Stent

Approuvé par la FDA (*Food and Drug Administration*) en 2016, cet implant en collagène porcine de 6 mm de longueur avec une lumière de 45 µm (XEN®45) ou de 63 µm (XEN®63) se pose par voie *ab interno* après injection sous-conjonctivale de mitomycine C (MMC), en procédure seule ou combinée à la phaco-émulsification (PKE). Pour le XEN®45, la littérature foisonnante, mais hétérogène, sans essai contrôlé randomisé, rapporte une baisse de la PIO entre 22,7 et 54,1%, avec des PIO postopératoires à 1 an entre 13,1±2,4 et 17,1±5,9 mmHg. La sécurité du XEN® semble confirmée avec, comme effet secondaire le plus

fréquent, une hypotonie habituellement transitoire [2] et, au plus grave, de rares endophtalmies [3]. La fréquence des *needlings* est très variable entre les études, concernant entre 30,7 et 47% des patients, alors que ce geste semble plus délicat à réaliser que dans le cas des filtres traditionnelles puisqu'il s'agit souvent de libérer le XEN® de la Tenon et de la conjonctive. Les publications divergent sur la procédure la plus efficace entre seule ou combinée, mais il paraît raisonnable de penser que la procédure seule permet de meilleurs résultats pressionnels [4]. Il ne semble cependant pas y avoir de différence majeure ni d'efficacité, ni d'effets secondaires entre le XEN®45 et le XEN®63 [5]. Le profil de sécurité du XEN® conduit certains à envisager son implantation bilatérale simultanée pour des patients nécessitant une chirurgie du glaucome mais présentant un haut risque anesthésique [6].

Preserflo® MicroShunt®

Anciennement appelé InnFocus MicroShunt, ce tube en poly(styrene-block-isobutylene-block-styrene) de 8,5 mm de longueur, avec une lumière de 70 µm, se pose par voie *ab externo* avec application de MMC permettant la constitution d'une bulle postérieure, en procédure seule ou combinée à la PKE. Dans le traitement du glaucome chronique à angle ouvert (GCAO), la PIO baissait de 23,8±5,3 à 12,8±5,6 mmHg à 4 ans et à 12,4±6,5 à 5 ans, alors que le nombre de traitements passait de 2,4±1,0 à 0,8±1,3 à 5 ans, avec 2 reprises chirurgicales sur 23 patients [7]. L'efficacité de cet implant, bien qu'elle semble inférieure à celle de la trabéculotomie, apparaît intéressante dans les glaucomes secondaires, alors qu'il faudrait privilégier l'usage de la MMC concentrée (0,4-0,5

1. Centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris. 2. Service d'ophtalmologie, CHU de Dijon. 3. Cabinet Rive Droite, Bordeaux

Chirurgie

plutôt que 0,2 mg/ml), bien qu'elle semble inférieure à la trabéculéctomie. Par ailleurs, le Preserflo® représente une alternative intéressante dans le cas d'un glaucome réfractaire après un premier site chirurgical.

Les résultats du XEN®45 et du Preserflo® à 2 ans étaient similaires dans le traitement du GCAO, bien que le groupe XEN (8/41) ait nécessité plus de procédures de cyclophotocoagulation MicroPulse® que le groupe MicroShunt (1/41) [8].

Les paramètres les plus pertinents pour déterminer l'efficacité hypotonisante des implants avec bulle de filtration semblent être le diamètre de la lumière de l'implant et la résistance conjonctivale, alors que XEN®63 et Preserflo® semblent obtenir des résultats pressionnels proches [9].

Implants sans bulle de filtration, seuls à pouvoir prétendre au terme de MIGS selon les 5^e recommandations de l'EGS

Il s'agit à l'heure actuelle d'implants dont la mise en place chirurgicale se fait par voie *ab interno*. Ils correspondent aux critères de micro-invasivité en respectant les 2 éléments suivants : abord par micro-incision cornéenne et respect de la conjonctive et de la sclère. Les 2 cibles thérapeutiques sont la voie trabéculaire et l'espace supra-choroïdien. Une troisième voie d'évacuation de l'humeur aqueuse vers la surface oculaire est en cours d'évaluation.

iStent Inject®

L'objectif de l'iStent Inject® (Glaukos) est d'augmenter l'évacuation de l'humeur aqueuse directement de la chambre antérieure vers le canal de Schlemm en contournant le réseau trabéculaire. L'iStent Inject® se compose de 2 implants en titane enduits d'héparine assurant sa stabilité dans le canal de Schlemm. L'implant est plus petit (360 µm de longueur et 230 µm de largeur) que la version antérieure iStent®. Ils sont préchargés dans un injecteur 23 G entrant par une micro-incision cornéenne. L'implantation se fait sous anesthésie topique et nécessite une rotation du microscope et de la tête du patient pour une bonne visualisation du canal de Schlemm. L'iStent Inject® a obtenu l'agrément FDA en 2018. La baisse pressionnelle avec un seul stent avait été démontrée. L'implantation de 2 stents (iStent Inject®) permet de réduire plus significativement la PIO. Les effets secondaires sont peu nombreux, en dehors de possibles hyphémas spontanément résolutifs. L'iStent Inject® W diffère de son prédécesseur par le diamètre de sa collerette (360 µm) et l'ergonomie de son injecteur.

iStent Infinite®

L'iStent Infinite® est identique au système de micro-dérivation trabéculaire iStent Inject® W. Cependant, ce modèle repose sur la mise en place de 3 stents dans le canal de Schlemm. Les premiers résultats concernant cet implant ont été communiqués début janvier 2021 avec un essai pivotant multicentrique prospectif, non masqué, avec un seul bras de traitement sur 12 mois, réalisé aux États-Unis. Ce nouveau système de microdérivation trabéculaire a permis une réduction significative de la PIO moyenne chez les patients atteints d'un GCAO non contrôlé par une intervention chirurgicale antérieure ou un traitement médicamenteux maximal. À 12 mois, 76% des participants ont obtenu une réduction de 20% ou plus de la PIO diurne moyenne par rapport à la PIO *baseline*. De plus, plus de 50% des sujets ont obtenu une réduction de la PIO supérieure ou égale à 30% à 1 an. L'autorisation de mise sur le marché FDA devrait être obtenue à la fin 2021.

iStent Supra®

Il s'agit d'un implant supra-choroïdien identique au Cypass® qui a été récemment retiré du marché. L'iStent Supra® mesure 4 mm de longueur et est constitué de polyéthersulfone et de titane et est enduit d'héparine (figure 1). Peu de données sont disponibles dans la littérature concernant son efficacité.



Figure 1. iStent Supra® (source : Glaukos).

En revanche, il semblerait qu'aucun événement indésirable majeur (notamment une perte cellulaire endothéliale précoce) n'ait été signalé. Les événements indésirables les plus courants étaient l'hypotonie transitoire et des effusions uvéales localisées. L'iStent Supra® a reçu le marquage CE en 2010 et il est actuellement évalué dans un essai clinique randomisé en vue de l'approbation de la FDA (NCT01461278 ; chirurgie de cataracte solo vs chirurgie combinée cataracte + iStent Supra®) dont les inclusions devaient s'achever en décembre 2020.

Hydrus®

L'Hydrus® (Ivantis) est un stent en nitinol (alliage de nickel et de titane) élastique, biocompatible, qui est inséré dans le canal de Schlemm par voie interne. Il mesure 8 mm de longueur et est fenêtré. Il augmente l'excrétion de l'humeur aqueuse en dilatant le canal sur environ 90°. À 2 ans après une chirurgie combinée Hydrus® + PKE, la PIO sans traitement s'élevait en moyenne à 16,9±3,3 vs 19,2±4,7 mmHg après extraction du cristallin seule ; 80% des patients étaient sans traitement vs 46% dans le groupe

contrôle. Les complications rapportées étaient des lésions de l'iris et des hyphémas.

MINIject®

MINIject® est un autre dispositif suprachoroïdien (iStar Medical) (figure 2). Cet implant est fabriqué à partir de silicium biocompatible contenant une microstructure poreuse qui favoriserait l'intégration aux tissus environnants et réduirait la fibrose pour préserver le flux d'humeur aqueuse. Seule une très petite partie du dispositif est exposée dans la chambre antérieure afin de réduire les

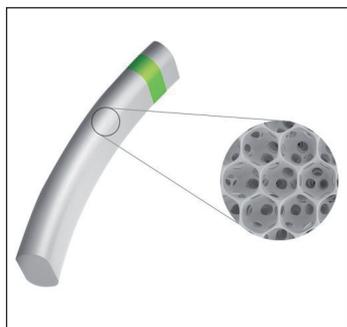


Figure 2. MINIject®
[source : iStar Medical].

lésions des cellules endothéliales cornéennes. L'essai STAR-I a recruté 25 patients atteints d'un GCAO léger à modéré ayant bénéficié d'une implantation de MINIject. À 2 ans, le dispositif a montré une réduction moyenne de la PIO *baseline* de 40,7%, 48% des patients restant sans traitement hypotonisant [10].

Implants avec délivrance d'un principe actif

iDose®

L'iDose® (Glaukos) est un implant en titane biocompatible de 1,8 x 0,5 mm (figure 3). Sa mise en place chirurgicale est identique à celle des autres implants iStent®. En revanche, il libère un principe actif (travoprost) à l'intérieur de la chambre antérieure depuis un micro-

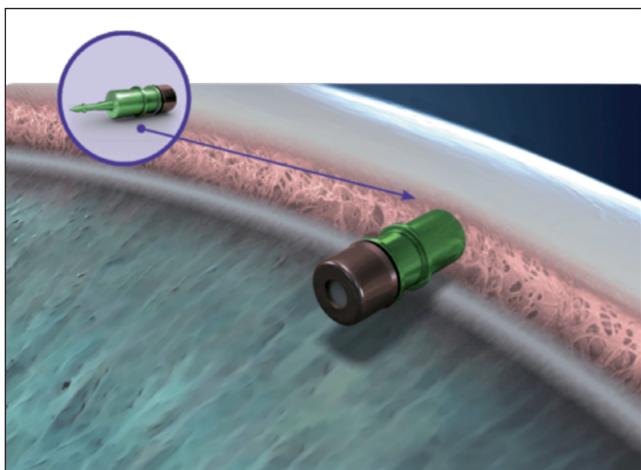


Figure 3. iDose® [source : Glaukos].

réservoir. L'éluion du travoprost à l'intérieur de l'œil s'affranchit de l'observance du patient et de la perméabilité cornéenne, et permet ainsi une délivrance constante de l'hypotonisant au fil du temps. Après des résultats prometteurs en phase 2, un essai clinique de phase 3 (NCT03519386) est en cours. Il s'agit d'un essai randomisé multicentrique en double insu avec 3 groupes (implant de travoprost 78 µg à élution rapide + collyre placebo postopératoire, implant de travoprost 78 µg à élution lente + collyre placebo postopératoire ou une chirurgie factice + collyre timolol biquotidien à 0,5%). Les résultats devraient être disponibles à l'horizon 2023.

Bimatoprost SR (Sustained-Release)

Il s'agit d'un implant intracaméculaire de bimatoprost (Allergan). Il a été approuvé par la FDA en 2020. L'implant Bimatoprost SR est composé de polymères biodégradables conçus pour libérer le bimatoprost en chambre antérieure sur une période de 3 à 4 mois. Cet implant d'environ 1 mm s'injecte en cornée claire dans la chambre antérieure à l'aide d'un dispositif préchargé 28 Gauge. Il est demandé au patient de maintenir une position droite dans les suites de l'injection (1 heure) afin que le dispositif se place au niveau de l'angle iridocornéen inférieur. Dans une étude animale, par rapport à l'administration topique, les concentrations de médicament actif étaient 4 400 fois plus élevées au niveau du corps iris-ciliaire avec l'implant Bimatoprost SR. L'essai clinique de phase 3 a retrouvé des résultats prometteurs pour 2 dosages d'implants de Bimatoprost SR (10 et 15 µg) [11]. Ils ont atteint le critère principal de non-infériorité par rapport au timolol à partir de la douzième semaine. Un an après 3 administrations, la PIO a été contrôlée chez la plupart des sujets sans traitement supplémentaire. L'implant Bimatoprost SR pourrait être une réponse au problème d'observance et améliorer la qualité de vie.

Conclusion

Le développement, depuis plusieurs années, de nombreux dispositifs innovants en chirurgie micro-invasive a permis d'étoffer la stratégie thérapeutique du glaucome. Cependant, les espoirs initiaux se sont rapidement confrontés à des problèmes de gestion postopératoire parfois similaires aux techniques filtrantes classiques (notamment concernant les bulles de filtration) et à des résultats pressionnels parfois décevants et trop dépendants de la chirurgie de la cataracte. Par ailleurs, les MIGS sont actuellement uniquement indiquées dans le traitement des GCAO (primaires ou secondaires) et de l'hypertonie oculaire, laissant les fermetures de l'angle à un

traitement conventionnel. Une nouvelle dynamique est portée par les implants délivrant des principes actifs. Ces implants biodégradables pourraient améliorer l'observance chez les patients et avoir un impact bénéfique sur la qualité de vie qui est parfois grevée par l'ins-tillation pluriquotidienne de collyre. Tous ces implants nécessitent une évaluation par des publications scientifiques de qualité appréhendant avec précision leur balance coût-efficacité.

Références bibliographiques

- [1] Gillmann K, Mansouri K. Minimally invasive glaucoma surgery: where is the evidence? *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2020;9(3):203-14.
- [2] Tan SZ, Walkden A, Au L. One-year result of XEN45 implant for glaucoma: efficacy, safety, and postoperative management. *Eye (Lond)*. 2018;32(2):324-32.
- [3] Buffault J, Baudouin C, Labbé A. Is the Xen® Gel Stent really minimally invasive? *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020;19:100850.
- [4] Fea AM, Durr GM, Marolo P *et al*. XEN® gel stent: a comprehensive review on its use as a treatment option for refractory glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:1805-32.
- [5] Fernández-García A, Zhou Y, García-Alonso M *et al*. Comparing medium-term clinical outcomes following XEN® 45 and XEN® 63 device implantation. *J Ophthalmol*. 2020;2020:4796548.
- [6] Urcola A, Garay-Aramburu G. Safety and efficacy of bilateral simultaneous XEN implant surgery: a pilot study. *Int Ophthalmol*. 2021. doi:10.1007/s10792-020-01640-w.
- [7] Battle JF, Corona A, Albuquerque R. Long-term results of the Preserflo® microshunt in patients with primary open-angle glaucoma from a single-center non-randomized study. *J Glaucoma*. 2020. doi:10.1097/IJG.0000000000001734.
- [8] Scheres LMJ, Kujovic-Aleksov S, Ramdas WD *et al*. XEN® gel stent compared to PRESERFLO™ MicroShunt implantation for primary open-angle glaucoma: two-year results. *Acta Ophthalmol*. 2020. doi:10.1111/aos.14602.
- [9] Kudsieh B, Fernández-Vigo JI, Agujetas R *et al*. Numerical model to predict and compare the hypotensive efficacy and safety of minimally invasive glaucoma surgery devices. *PLoS One*. 2020;15(9):e0239324.
- [10] Denis P, Hirneiß C, Durr GM *et al*. Two-year outcomes of the MINject drainage system for uncontrolled glaucoma from the STAR-I first-in-human trial. *Br J Ophthalmol*. 2020. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-316888.
- [11] Medeiros FA, Walters TR, Kolko M *et al*. Phase 3, randomized, 20-month study of bimatoprost implant in open-angle glaucoma and ocular hypertension (ARTEMIS 1). *Ophthalmology*. 2020;127(12):1627-41.