



**HAL**  
open science

# Registry Study of Two Trabecular Micro-bypass iStents<sup>®</sup> Implantation Combined With Cataract Surgery in Various Glaucoma Types and Severities: Long-term Real-life Outcomes

Marine Assoun

► **To cite this version:**

Marine Assoun. Registry Study of Two Trabecular Micro-bypass iStents<sup>®</sup> Implantation Combined With Cataract Surgery in Various Glaucoma Types and Severities: Long-term Real-life Outcomes. Life Sciences [q-bio]. 2021. dumas-03425014

**HAL Id: dumas-03425014**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03425014>**

Submitted on 10 Nov 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE POUR L'OBTENTION DU  
**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par Marine ASSOUN

Née le 2 Juillet 1992 à Toulouse

Le 19 Octobre 2021

**Évaluation de la chirurgie de cataracte combinée à l'implantation de deux micro-  
stents trabéculaires dans une étude de registre : Résultats à long terme**

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Cédric SCHWEITZER  
Rapporteur de thèse : Monsieur le Professeur Florent APTEL

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Jean-François KOROBELNIK  
Madame le Professeur Marie-Noëlle DELYFER  
Monsieur le Professeur David TOUBOUL  
Madame le Docteur Emilie TOURNAIRE  
Monsieur le Professeur Cédric SCHWEITZER

Président  
Jury  
Jury  
Jury  
Directeur de thèse

# TABLE DES MATIERES

---

<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>3</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>4</b>
<b>Références</b> .....	<b>7</b>
<b>ARTICLE</b> .....	<b>9</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>10</b>
<b>MANUSCRIT</b> .....	<b>11</b>
<b>REFERENCES</b> .....	<b>27</b>
<b>TABLES</b> .....	<b>32</b>
<b>FIGURES</b> .....	<b>35</b>
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES</b> .....	<b>37</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>42</b>
Physiopathologie de la dynamique de l’humeur aqueuse .....	<b>42</b>
Les différentes MIGS disponibles .....	<b>48</b>
Récapitulatif des données descriptives de la littérature sur les iStents <sup>o</sup> .....	<b>54</b>
Complications de la chirurgie combinée phakoémulsification et implantation d’iStent <sup>o</sup> : Données de la littérature .....	<b>58</b>
Complications de la chirurgie filtrante conventionnelle : Données de la littérature .....	<b>61</b>
<b>SERMENT D’HIPPOCRATE</b> .....	<b>64</b>

# LISTE DES ABRÉVIATIONS

---

<b>ACD</b>	Anterior chamber depth
<b>AGORA</b>	Analyse épidémiologique des Glaucomes en Région Aquitaine
<b>AL</b>	Axial length
<b>CHU</b>	Centre Hospitalier Universitaire
<b>GCFA</b>	Glaucome chronique par fermeture de l'angle
<b>GPAO</b>	Glaucome primitif à angle ouvert
<b>GEX</b>	Glaucome exfoliatif
<b>GPN</b>	Glaucome à pression normale
<b>IOP</b>	Intra ocular pressure
<b>MD</b>	Mean deviation
<b>MIGS</b>	Minimally Invasive Glaucoma Surgery
<b>mmHg</b>	Millimètre de Mercure
<b>OCT</b>	Optical coherence tomography (tomographie par cohérence optique)
<b>PIO</b>	Pression intra oculaire
<b>RNFL</b>	Retinal nerve fibre layer
<b>SD</b>	Standard deviation

# INTRODUCTION

---

La neuropathie glaucomateuse est la première cause de déficience visuelle et de cécité irréversible au monde, affectant plus de 76 millions de personnes en 2021, et qui pourrait concerner plus de 110 millions en 2040 selon les dernières projections<sup>1,2</sup>. En France, selon la haute autorité de santé, le glaucome concerne 2% des personnes de plus de 40 ans, dont 400000 qui ne seraient pas diagnostiqués<sup>3</sup>. Il s'agit d'une pathologie neuro-dégénérative caractérisée par une perte en cellules ganglionnaires rétiniennes, une atteinte structurelle caractéristique du nerf optique avec excavation de la papille et une dégradation du champ visuel<sup>4</sup>. Les thérapies actuelles sont fondées sur l'abaissement de la pression intraoculaire, qui constitue le principal facteur causal modifiable identifié. En effet, de nombreuses études ont démontré l'association entre baisse de la pression intraoculaire et ralentissement de la progression du champ visuel<sup>5</sup>, à tous les stades de la maladie<sup>6</sup>; y compris dans les glaucomes à pression normale<sup>7</sup>.

Nous disposons de nombreuses armes thérapeutiques médicales, physiques et chirurgicales. La première ligne de traitement correspond habituellement aux collyres hypotonisants. Leur efficacité n'est plus à prouver, mais de nombreux effets indésirables sont régulièrement rapportés par nos patients : intolérance<sup>8,9</sup>, difficultés d'instillation<sup>10</sup>, conséquences du passage systémique<sup>11</sup>. Tous ces facteurs contribuent à limiter l'observance et la compliance des patients<sup>12,13</sup>, connue pour ne pas être optimale<sup>14,15</sup>. Lorsque la neuropathie glaucomateuse progresse malgré une prise en charge médicale optimale et maximale, une chirurgie est essentielle. La trabéculéctomie et la sclérectomie profonde non perforante, chirurgies filtrantes classiques, sont des chirurgies invasives qui requièrent un long suivi post-opératoire, avec une lente récupération visuelle qui peut être délétère dans certains profils de patients. Elles permettent une baisse pressionnelle importante<sup>16,17</sup> et nécessaire chez certains patients dont le glaucome est évolutif, mais elles ne sont pas dénuées de risques et de

complications redoutées comme l'hypotonie et ses conséquences cliniques notamment maculaires, le décollement choroïdien, ou encore une baisse d'acuité visuelle définitive<sup>18,19</sup> (Annexe 5). Comme souvent dans la prise en charge du glaucome, en particulier chirurgicale (qu'il s'agisse de chirurgies filtrantes classiques, d'implants de drainage ou des procédures de cyclo-affaiblissement du glaucome réfractaire), l'efficacité sur la baisse pressionnelle est la plupart du temps proportionnelle au risque chirurgical et fonctionnel de la procédure.

C'est dans ce contexte qu'émergent depuis quelques années de nouvelles techniques nommées chirurgies mini-invasives du glaucome (MIGS ou *minimally invasive glaucoma surgery*). Il s'agit d'un ensemble hétérogène de techniques et d'implants dont le but commun est d'abaisser la pression intraoculaire, tout en limitant le risque de complications sévères et de traitements médicamenteux à long terme, avec un respect maximum des tissus dans l'éventualité d'une chirurgie ultérieure.

Différentes techniques et une multitude de dispositifs sont disponibles (Annexe 2). Ils peuvent être classées en fonction de l'abord chirurgical *ab externo* ou *ab interno* mais selon les dernières recommandations de l'European Glaucoma Society en 2020, seules ces derniers sont réellement considérés *stricto sensu* comme des chirurgies « mini invasives »<sup>20</sup>. On peut également les classer en fonction du mécanisme d'évacuation de l'humeur aqueuse<sup>21-23</sup> à savoir l'augmentation de la voie d'élimination trabéculaire<sup>24,25</sup> (iStent°, iStent Inject°, Hydrus°, Trabectome°), la dérivation de l'humeur aqueuse vers l'espace supra-choroïdien (Cypass°, iStent Supra°) ou encore vers l'espace sous-conjonctival<sup>26</sup> (Xen°, InnFocus°). Dans ce dernier cas, les MIGS ciblant l'espace sous conjonctival induisent la création d'une véritable bulle de filtration, avec toutes les potentielles complications spécifiques en post-opératoire (principalement encapsulation et fibrose de la bulle nécessitant des *needlings* répétés).

Le drain trabéculaire iStent° (Glaukos, CA, USA) est le drain le plus évalué à ce jour (Annexe

3) et reconnu par l'HAS avec une cotation CCAM spécifique validée en 2019. Il s'agit d'un stent en titane non ferromagnétique préchargé dans un injecteur, en forme de L pour la première génération, inséré *ab interno* en fin de chirurgie de cataracte et permettant de court-circuiter le trabéculum juxta-canaliculaire et le mur interne du canal de Schlemm. Une deuxième génération a été développée, les iStents Inject<sup>o</sup>, avec un injecteur préchargé de deux stents du même matériau mais avec une architecture différente, avec quatre orifices latéraux, shuntant le trabéculum et créant une communication directe entre la chambre antérieure et le canal de Schlemm, facilitant l'évacuation de l'humeur aqueuse vers ce canal de Schlemm et les canaux collecteurs.

Dans la littérature, ces procédures mini-invasives offrent des résultats plus modestes que la chirurgie filtrante conventionnelle en terme de baisse pressionnelle, mais avec un meilleur profil de sécurité, une récupération visuelle plus rapide; ciblant des profils de patient et de glaucome différents. Bien qu'elles ne soient pas encore réellement intégrées dans l'algorithme thérapeutique recommandé par la Société Européenne du Glaucome, ces nouvelles chirurgies semblent prometteuses pour élargir les options thérapeutiques disponibles, et permettre une prise en charge individualisée du patient glaucomateux (notamment pour certains patients à haut risque de complications, fragiles sur le plan général, ou encore lorsqu'il existe de réels problèmes d'observance ou de tolérance).

Dans ce travail de thèse, nous présentons les résultats à long terme de la chirurgie combinée de cataracte avec implantation de deux iStents<sup>o</sup> trabéculaires, pour tous les patients du registre AGORA ayant bénéficié de cette chirurgie entre Novembre 2010 and Décembre 2017 au CHU de Bordeaux. Approuvé par le Comité d'Ethique de Bordeaux en Septembre 2011 (Le Comité de Protection des Personnes Sud Ouest et Outre-Mer III), le registre AGORA (Analyse épidémiologique des Glaucomes en Région Aquitaine) est une étude épidémiologique qui a pour but de déterminer le type, les caractéristiques et la sévérité du

glaucome dans une population de patients glaucomateux pris en charge en soin courant dans un centre spécialisé, le service d'ophtalmologie du CHU de Bordeaux.

## Références

1. Tham Y-C, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng C-Y. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040. *Ophthalmology*. 2014 Nov;121(11):2081–90.
2. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. *The Lancet*. 2017 Nov 11;390(10108):2183–93.
3. Haute Autorité de Santé. Dépistage et diagnostic précoce du glaucome : problématique et perspectives en France. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_500229/fr/depistage-et-diagnostic-precoce-du-glaucome-problematique-et-perspectives-en-france](https://www.has-sante.fr/jcms/c_500229/fr/depistage-et-diagnostic-precoce-du-glaucome-problematique-et-perspectives-en-france)
4. Quigley HA. Glaucoma. *The Lancet*. 2011 Apr;377(9774):1367–77.
5. Heijl A. Reduction of Intraocular Pressure and Glaucoma Progression: Results From the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002 Oct 1;120(10):1268.
6. The advanced glaucoma intervention study (AGIS): 7. the relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol*. 2000 Oct;130(4):429–40.
7. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1998 Oct;126(4):498–505.
8. Ammar DA, Noecker RJ, Kahook MY. Effects of benzalkonium chloride- and polyquad-preserved combination glaucoma medications on cultured human ocular surface cells. *Adv Ther*. 2011 Jun;28(6):501–10.
9. Baudouin C, Liang H, Hamard P, Riancho L, Cruzot-Garcher C, Warnet J-M, 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*. 2008 Jan 1;115(1):109–15.
10. Stone JL. An Objective Evaluation of Eyedrop Instillation in Patients With Glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2009 Jun 8;127(6):732.
11. Müller ME, van der Velde N, Krulder JWM, van der Cammen TJM. Syncope and falls due to timolol eye drops. *BMJ*. 2006 Apr 22;332(7547):960–1.
12. Tsai JC. A Comprehensive Perspective on Patient Adherence to Topical Glaucoma Therapy. *Ophthalmology*. 2009 Nov;116(11):S30–6.
13. Robin AL, Novack GD, Covert DW, Crockett RS, Marcic TS. Adherence in Glaucoma: Objective Measurements of Once-Daily and Adjunctive Medication Use. *Am J Ophthalmol*. 2007 Oct;144(4):533–540.e2.
14. Okeke CO, Quigley HA, Jampel HD, Ying G, Plyler RJ, Jiang Y, et al. Adherence with Topical Glaucoma Medication Monitored Electronically: The Travatan Dosing Aid Study. *Ophthalmology*. 2009 Feb 1;116(2):191–9.
15. Olthoff CMG, Schouten JSAG, van de Borne BW, Webers CAB. Noncompliance with Ocular Hypotensive Treatment in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension: An Evidence-Based Review. *Ophthalmology*. 2005 Jun 1;112(6):953–961.e7.
16. Lichter P. Interim clinical outcomes in the collaborative initial glaucoma treatment study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology*. 2001 Nov;108(11):1943–53.
17. Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ, Herndon LW, Brandt JD, Budenz DL. Treatment



- Outcomes in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) Study After Five Years of Follow-up. *Am J Ophthalmol*. 2012 May;153(5):789–803.e2.
18. Edmunds B, Thompson JR, Salmon JF, Wormald RP. The National Survey of Trabeculectomy. III. Early and late complications. *Eye*. 2002 May;16(3):297–303.
  19. Law SK. Severe Loss of Central Vision in Patients With Advanced Glaucoma Undergoing Trabeculectomy. *Arch Ophthalmol*. 2007 Aug 1;125(8):1044.
  20. European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 5th Edition(2020). Available from: <https://www.eugs.org/eng/guidelines.asp>
  21. Manasses DT, Au L. The New Era of Glaucoma Micro-stent Surgery. *Ophthalmol Ther*. 2016 Dec;5(2):135–46.
  22. Coleman AL, Richter G. Minimally invasive glaucoma surgery: current status and future prospects. *Clin Ophthalmol*. 2016 Jan;189.
  23. Lavia C, Dallorto L, Maule M, Ceccarelli M, Fea AM. Minimally-invasive glaucoma surgeries (MIGS) for open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. Virgili G, editor. *PLOS ONE*. 2017 Aug 29;12(8):e0183142.
  24. Le JT, Bicket AK, Wang L, Li T. Ab interno trabecular bypass surgery with iStent for open-angle glaucoma - Cochrane Library. 2019. Available from: <https://www-cochranelibrary-com.docelec.u-bordeaux.fr/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012743.pub2/full>
  25. Hu K, Gazzard G, Bunce C, Wormald R. Ab interno trabecular bypass surgery with Trabectome for open angle glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev* . 2016;(8). Available from: <https://www-cochranelibrary-com.docelec.u-bordeaux.fr/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011693.pub2/full>
  26. King AJ, Shah A, Nikita E, Hu K, Mulvaney CA, Stead R, et al. Subconjunctival draining minimally-invasive glaucoma devices for medically uncontrolled glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6517205/>

# ARTICLE

---

**Registry Study of Two Trabecular Micro-bypass Stents Implantation Combined  
With Cataract Surgery in Various Glaucoma Types and Severities:  
Long-Term Real-life Outcomes**

## ABSTRACT

**Purpose:** To assess the long-term efficacy and safety of two trabecular micro-bypass iStents<sup>®</sup> implantation with concomitant cataract surgery in a real-life setting.

**Methods:** Registry study performed at Bordeaux University Hospital including patients with various subtypes and severities of glaucoma, who underwent phacoemulsification followed by *ab interno* gonioscopically guided implantation of 2 iStents<sup>®</sup> between November 2010 and December 2017. Postoperatively, subjects were assessed on day 3, 15, month 1, 3, 6, 12, and then every 6 months for a period of 4 years follow-up. IOP (tonometry), number of medications and complications were assessed at each visit. Association of baseline characteristics with failure of the procedure was evaluated in a multivariate analysis.

**Results:** 138 eyes of 91 subjects were included in the analysis. The mean follow-up was 31.8 +/- 16.2 months. Mean baseline IOP was 18.01 +/- 5.39 mmHg with a mean number of 2.3 +/- 1.1 hypotensive medications. 59.4% of eyes at 1 year and 53.9% at 3 years achieved an IOP reduction of  $\geq 20\%$  from baseline or an IOP  $\leq 18$  mmHg with a reduction of at least 1 medication. Among these eyes, the mean IOP reduction was 22.6% at 1 year with a 76% decrease in the number of medications; and was stable over time with a mean 22.3% IOP reduction at the last follow-up visit and the number of medications reduced by 72%. 84.13% (n=53) of these eyes were medication-free at one month and 70.37% (n=38) at one year. There were no serious adverse events related to the device; frequently reported events included transient IOP spikes (above 30% from baseline); 9 eyes required additional glaucoma surgery. Male gender, thinner RNFL and decreased ACD were significantly associated with failure.

**Conclusion:** This study shows in a real-life setting that cataract surgery with iStents<sup>®</sup> implantation is a valuable option in mild-to-moderate glaucoma, allowing a decreased medication burden due to a safe and sustained reduction in IOP.

# MANUSCRIT

## INTRODUCTION

Glaucoma is a progressive degenerative optic neuropathy resulting in retinal ganglion cell and optic nerve axons loss resulting in irreversible visual field defects<sup>1</sup>. It is the leading cause of irreversible blindness worldwide<sup>2</sup>, affecting about 60 million people world-wide in 2010, 76 million people in 2020, and with a projected 111,8 million cases in 2040<sup>3,4</sup>. The estimated global prevalence in 40-80-year olds of open angle glaucoma is 3,5%, and 0,50% of angle closure glaucoma<sup>5</sup>.

The objective of glaucoma management is to preserve visual function and quality of life. Intraocular pressure (IOP) is the only modifiable risk factor for the onset<sup>6</sup> and progression of the disease<sup>7</sup>. Reducing it to a targeted level requires chronic treatment and can be achieved through a large spectrum of therapeutic options; taking into account age and life expectancy, the target intraocular pressure level, the severity of glaucoma and its progression, as well as other individual considerations<sup>8</sup>.

Pharmacotherapy is usually the first line of treatment, but topical medication are also associated with topical and general side effects, difficulties with drop instillation, that may hinder patient adherence<sup>9-12</sup>. Laser procedures are a second option but they may induce inflammation and usually wane in effectiveness over time<sup>13</sup>. Conventional filtering surgeries are the gold standard surgical treatments for progressive uncontrolled glaucoma. Although effective on IOP reduction, these surgeries could also associated with some severe sight-threatening complications, such as hypotony and choroidal complications, bleb-related complications, or even decrease in visual acuity. Uncontrolled glaucoma requiring an important reduction of intraocular pressure may require filtering surgery despite those sight-threatening risks. In the last decade, mild-to-moderate glaucoma treatment algorithm has benefited from the introduction of minimally invasive glaucoma surgeries (MIGS). MIGS,

and particularly trabecular bypass techniques have been developed to address some issues and side-effects related to topical medication and conventional filtering surgery. Indeed, these devices shunt aqueous humor into the Schlemm's canal (bypassing the juxta-canalicular portion of the trabecular meshwork, a site of increased outflow resistance). These procedures are associated with more modest IOP lowering effect in comparison to conventional surgeries but offer a superior safety profile, and do not preclude secondary filtering surgeries<sup>14</sup>.

The first-generation iStent® and second-generation iStent Inject® (Glaukos, Laguna Hills, USA) were developed to bypass the trabecular meshwork, considered as the site of greatest aqueous outflow resistance in primary open-angle glaucoma. The stents are titanium heparin-coated devices, implanted *ab interno* into the nasal quadrant of the iridocorneal angle in order to improve physiological aqueous outflow and reduce intraocular pressure (due to the high density of collector channels predominating in that region<sup>15</sup>). The second-generation iStent Inject® is preloaded with two stents, since studies have provided evidence of the further effect of multiple trabecular micro-bypass stents implantation<sup>16-18</sup>. Several publications have also shown the IOP lowering effect (IOP reduction ranging from 17 to 38%) of these devices as a standalone procedure<sup>19-25</sup>.

Nowadays, the stent implantation can safely be combined with cataract surgery. Glaucoma and cataract incidence are known to independently increase with increasing age and thus are frequently associated. Phacoemulsification alone is known to play a role in IOP lowering IOP<sup>26-34</sup>, but previous studies have highlighted the superiority of the combined surgery with implantation of trabecular micro-bypass devices<sup>35-41</sup>.

Studies from registry, as the AGORA patient registry, are interesting tools to provide generalizable outcomes to a wide population in a real-world setting<sup>42</sup>. The purpose of this study was to evaluate efficacy and safety profile of two trabecular micro-bypass iStents° implanted after cataract surgery in patients with various subtypes and severities of glaucoma

in a clinical setting to provide real-life long-term IOP and hypotensive medication reduction profile in glaucoma patients as well as factors associated with failure over time. This study aimed to analyse data gathered from November 2011 to November 2020.

## **MATERIALS AND METHODS**

### ***Study Design***

The study is a single-centre observational study conducted through a patient registry in the department of Ophthalmology at Bordeaux University Hospital in France. The participants were included in the AGORA registry (*Analyse épidémiologique des Glaucomes en Région Aquitaine*) enrolled all patients with glaucoma or ocular hypertension referred to the department of Ophthalmology at Bordeaux University Hospital.

The AGORA registry was approved by the Ethical committee of Bordeaux (Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer III) in September 2011 and followed the declaration of Helsinki's tenets. Collection and processing of the data are in accordance with the methodology of the CNIL (*Comité National de l'informatique et des libertés*). An informed consent form was provided to all participants before enrollment in the registry and patients with dementia, psychotic disorders and patients unable to understand the written consent form or who declined were excluded.

### ***Participants***

All patients registered in the AGORA study with glaucoma and a visually significant cataract, who underwent a combined surgery of phacoemulsification with IOL implantation in the capsular bag and a two micro-bypass iStent<sup>®</sup> *ab-interno* implantation between November 2010 and December 2017 were included in the study. In cases of two eyes being eligible for the surgical procedure, they were both included in the analysis.

Participants suffered either from a primary or a secondary open angle glaucoma including exfoliative, pigmentary or steroid-induced glaucoma as well as appositional angle closure glaucoma without peripheral anterior synechiae and with open-angle configuration in the area of the stents implantation following gonioscopic indentation.

Each patient underwent a complete and standardized preoperative ophthalmological examination including medical history review, risk factors for glaucoma, ocular biometry, slit-lamp biomicroscopy, gonioscopy, IOP measurement with Goldmann applanation tonometry, dilated fundus examination, and a spectral-domain optical coherence tomography of the macula and the optic disc.

Preoperatively, the patient characteristics systematically recorded were: age, sex, type of glaucoma, number of preoperative topical ocular hypotensive medication, oral acetazolamide, best-corrected visual acuity measurements (BCVA log mar), the vertical cup-to-disc ratio, and the global retinal nerve fibre layer thickness with optical coherence tomography OCT.

All patients were naive of previous ophthalmic surgery and none of the eye had a wash-out of topical hypotensive medications before surgery.

### ***Surgical Intervention***

#### *Device*

The iStent<sup>®</sup> microbypass (Glaukos Corporation, Laguna Hills, CA) is a non-ferromagnetic titanium heparin-coated gamma-sterilized device. First and second generations were used in the study. The first generation consists of a single-use inserter preloaded with one L-shaped stent of a length of 1.0mm, height of 0.33 mm, with a snorkel length of 0.25mm. The second-generation comes as an iStent Inject<sup>®</sup> injector preloaded with two stents with 230µm diameter, 360µm height, 80µm central lumen diameter, and four 50-µm lateral outlet lumens to facilitate multidirectional outflow.

### *Surgical Technique*

All surgeries were performed under topical anaesthesia by two experienced surgeons with the same surgical protocol of phacoemulsification and implantation of a hydrophobic monofocal or toric intraocular lens in the capsular bag. Then, the anterior chamber was filled with viscoelastic and a pupillary miosis was induced with a cholinergic agent.

The two iStents<sup>o</sup> were introduced under gonioscopic surveillance through clear temporal corneal incision previously used for phacoemulsification (trabecular meshwork is usually easily visualized due to a blood reflux in the Schlemm's canal following cataract surgery).

The two stents were inserted in the nasal sector of the trabecular meshwork into Schlemm's canal, separated by approximately one to two clock hours. The device was released by pushing a button on the applicator and position was verified before withdrawing the inserter.

The viscoelastic was then aspirated to prevent postoperative intraocular pressure spike and the corneal incision was sutured with a 10-0 Nylon. Postoperatively, all patients were prescribed corticosteroids and antibiotic medication drops for 3 weeks.

The postoperative follow-up visit included a clinical examination at Day 3 and 15 after surgery, Months 1, 3, 6, 12, and about every 6 months up to the four years follow-up visit.

In accordance with the World Glaucoma Association's guidelines<sup>43</sup>, the IOP (measured with Goldmann applanation tonometry), number of glaucoma medications, visual acuity and complications were recorded at the preoperative visit and for each follow-up visit. In the event of a target IOP not being reached or a documented glaucoma progression, additional topical medications could be prescribed postoperatively by the surgeon.

### ***Outcomes***

As recommended by WGA guidelines for the analysis of surgical treatment outcomes, we defined IOP failure from the 1 month visit as an IOP reduction from baseline < 20% or an



IOP > 18mmHg. We included all patients who underwent the complete surgical procedure and, as usually recommended in the standard of care, we did not perform a wash-out of topical hypotensive medication either preoperatively or postoperatively. For our primary end point, failure was thus defined as an intraocular pressure (IOP) >18 mmHg and IOP reduction from baseline < 20%, or no decrease in the use of hypotensive medications, at the 1 month visit or later. Patients who underwent any additional glaucoma surgery after the procedure were equally counted as failure. Ophthalmological and demographical characteristics associated with the failure of the primary outcome measure were assessed. Safety measures included slit lamp and fundus examination, best-corrected visual acuity, surgical complications, postoperative adverse events, and secondary surgical interventions.

### ***Statistical Analysis***

Results were presented using means  $\pm$  standard deviations (SDs) or median [Interval Inter Quartile (IQR)] for continuous variables, and  $n$  and percentage for non-continuous variables.

The comparison between characteristics of patients, ophthalmological pre-operative characteristics and glaucoma types or failure vs success of glaucoma surgery were examined with Student t-test, Chi-square test or Fisher exact test, as appropriate.

The individual eye was considered as a statistical unit in all analyses (except for the description of patients characteristics such as age and gender).

The associations of potential risk factors (age, gender, glaucoma type, vertical disc-cup-to-disc-ratio, Global RNFL Thickness, Best corrected visual acuity at baseline; Axial Length and anterior chamber depth) with failure of glaucoma surgery were analyzed using Cox proportional hazards models with time since preoperative visit as a time scale.

To take into account intra individual correlation between eyes, the “PROC PHREG” procedure was used with the covariance aggregate option.

In the model, the effect size of the association was estimated by the Hazard Ratio (HR) with a 95% confidence interval.

The proportional hazard and log-linearity assumptions were tested and satisfied after dichotomization of axial length and of cup disc ratio. The linearity assumption for the effects of quantitative variables was tested by introducing natural splines; the proportional hazard assumption was tested by examining the Schoenfeld residuals and the proportionality test.

P-values<0.05 were considered as significant. SAS version 9.4 (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA) was used for analyses.

## **RESULTS**

### **Patient characteristics**

Among the 2595 eyes included in the AGORA registry which underwent a surgery from November 2010, 138 eyes of 91 subjects were included in the final analysis. Initially, 150 eyes of 98 subjects from the registry were scheduled to undergo the surgery; twelve eyes were excluded from the analysis: four eyes underwent implantation of only one stent and stent implantation was not attempted in three eyes as a result of poor visualization; one was pseudophakic and underwent stent implantation alone; one was excluded because of a diagnosis of ocular hypertension without glaucoma, and one eye was excluded due to the preoperative use of oral acetazolamide (thus, impossibility of analysis of the primary end point). Two other eyes were excluded as a result of missing preoperative data regarding treatment. Figure 1 shows the flowchart of all participants.

There were 69% (n=63 subjects) of women and 31% (n=28 subjects) of men in the study. Mean age of the patients at time of surgery was 72.2+/-7.6 years. The demographic and baseline characteristics are presented in Table 1.

The majority of eyes (70.29%) had open-angle glaucoma; 29.71% were diagnosed with

appositional narrow angle glaucoma. Among open-angle glaucoma, primary open-angle glaucoma represented 84.5%, 9.3% were normal tension glaucoma and remaining eyes included pseudo-exfoliation (4.1%), pigmentary (1%) and steroid-induced (1%) glaucoma. 44 patients (48.4%) underwent unilateral and 47 (51.6%) bilateral surgery. The mean vertical cup to disc ratio was  $0.73 \pm 0.21$  and the mean global RNFL thickness was  $73.49 \pm 14.93 \mu\text{m}$ . The mean axial length (AL) was  $23.53 \pm 1.36$  mm (range: 21.48-30.35) and the mean anterior chamber depth (ACD) was  $2.92 \pm 0.43$  mm (range: 2.16-4.99). The best-corrected visual acuity preoperative was  $0.10 \pm 0.14$  logMAR.

The average preoperative IOP was  $18.01 \pm 5.39$  mmHg with a mean of  $2.3 \pm 1.1$  topical hypotensive medications.

Mean follow-up was  $31.8 \pm 16.2$  months (range: 1.5-55.2 months).

### **Intraocular pressure and medications**

One month postoperatively, mean IOP was  $14.30 \pm 3.69$  mmHg, with a mean of  $0.9 \pm 1.4$  medications, representing a mean IOP reduction of 20.6% from baseline and 61% decrease in medication use.

Concerning the primary end point, the cumulative probability of failure (IOP > 18 mmHg and < 20% IOP reduction from baseline or no reduction of medication used) was 29.71% (n=41) at month 1, 40.58% (n=56) at 1 year postoperative, and 52.17% (n=72) at 4 years at the end of the follow up.

Figure 2 shows the mean IOP over time through 4 years after surgery. At one year postoperative, mean IOP had decreased by 22.3% from baseline, with a mean of  $14.02 \pm 3.16$  mmHg on  $0.9 \pm 1.2$  medications versus  $2.3 \pm 1.1$  medications preoperatively, representing a 61% decrease.

The IOP-lowering impact of the combined surgery remained stable over time. Outcomes were

similar at 2, 3 and 4 years postoperative with an IOP decrease from baseline of 21.1%, 22.5% and 19.4% respectively. Between success and failure groups, only one month postoperative IOP differed significantly with a mean of 13.32 +/- 2.32 mmHg in the success group and 15.18 +/- 4.41 mmHg in the failure group. However, the number of hypotensive drop required was higher in the failure group over the follow-up, with a short decrease of 0.7 medication, compared to 1.9 in the success group.

The medication burden was significantly reduced in majority of subjects during the follow up. At 1 month after surgery, 66.67% of eyes were medication-free. Among the eyes that were responders (IOP $\leq$  18 mmHg or  $\geq$ 20% IOP reduction from baseline with a reduction of at least 1 medication), 84.13% were not receiving ocular hypotensive medication at month 1, 70.37% at one year, and 58.82% at 4 years postoperative. Overall, there was a mean decrease of 1.9 hypotensive medications. Number of ocular hypotensive medications used at each follow-up visit is reported in Table 3.

### **Preoperative factors and their association with failure**

Our results show that male gender, thinner RNFL at baseline and decreased ACD were significantly associated with failure of combined procedure (Table 4). The analysis shows that age, type of glaucoma and axial length did not significantly affect likelihood of failure.

### **Safety**

An overall high safety profile was observed. The complications associated with the combined surgery are shown in Table 2. Most ocular complications occurred in the early postoperative period. One intraoperative complication was reported, consisting in iris incarceration in the incision requiring surgical revision on the day of the surgery. At day 3 postoperative, 8 eyes (5.80%) had a transient significant hyphema, related to blood reflux from the aqueous veins,

which resolved in less than 2 weeks. 3 eyes (2.2%) had transient hypotony  $\leq 5$  mmHg but no cases of flat anterior chamber, hypotony maculopathy or choroidal detachment were observed. The most common postoperative complication reported was transient IOP elevation to above 30% from baseline or requiring additional IOP-lowering treatment, at the day 3 and day 15 visits (11.59%). All but 3 were steroid induced as proven by its resolution at the one-month visit after stopping topical steroids. We observed one device malposition that did not require surgical repositioning and 3 device obstructions among which one underwent successful laser Nd:Yag treatment to reopen the lumen and enable the aqueous humour outflow through the Schlemm's canal. Central or branch retinal vein occlusion was reported in 3 eyes during the 6 first months. 6 eyes required Nd:YAG capsulotomy due to posterior capsule opacification. There were no cases of endophthalmitis, retinal detachment or aqueous misdirection. Furthermore, we did observe any cases of clinically significant cystoid macular edema.

Mean BCVA improved from 0.10 +/- 0.14 logMAR preoperatively to 0.02 +/- 0.07 logMAR at 6 months follow-up and 0.04 +/- 0.09 logMAR at the end of the 4 years follow-up. Vision loss (at least 2 lines) was recorded in 7 eyes (5%). Four eyes experienced visual field loss after 6 months. Additional glaucoma procedure was performed in nine eyes (6%) during the follow-up period due to insufficient IOP-lowering effect of the surgery and a target IOP not reached (8 eyes underwent deep non-penetrating sclerectomy and 1 trabeculectomy).

## **DISCUSSION**

MIGS procedures have an increasingly important role in the glaucoma treatment algorithm. The current study provides real-life outcomes of cataract surgery combined with 2 iStents<sup>o</sup> implantation. The principal observation of our study is that the majority of eyes had at least 20% IOP reduction and a significant reduction in topical medication burden compared to

baseline, which remained consistent during the follow-up. Such results are similar to published studies<sup>37,40,41</sup>. Our IOP reduction results are consistent with literature reports of a 20 to 25% IOP reduction<sup>17,44,45</sup> and with comparable results in different types of glaucoma<sup>46</sup>. In agreement with Belovay *et al*<sup>17</sup>, using multiple micro-bypass stents with concurrent cataract surgery led to a mean postoperative IOP of less than 15 mm Hg with a reduced medication burden (74% decrease) through one year. Taking into account the variations in mean preoperative IOP and in the use of preoperative wash out period, the postoperative IOP reduction achieved is not tightly comparable than results reported by randomized clinical trials. Indeed, Samuelson *et al*<sup>41</sup> reported a 28.5% mean reduction in unmedicated IOP from baseline at 24 months, whereas Fea *et al*<sup>37</sup> reported a 10.7% IOP reduction at the end of the 4 years follow-up. Otherwise, our results concerning medication burden, with a mean reduction of 1.4 ocular hypotensive medication, are in accordance with previous reports<sup>35,39,41,45</sup>, as well as the 58.82% of eyes medication-free among success group.

The 30% rate of failure at one month with our end point is explained in part by the postoperative regimen of the study surgeons. Some patients stopped all hypotensive medications after the surgery to highlight stents effect, increasing early failure rate with Kaplan Meier analysis. This result is in accordance to Selveiras Seixas *et al*.<sup>47</sup> who reported a similar failure rate at month 6, although our end point concerning the medication burden was even more restrictive. However, target IOP was reached after introduction of hypotensive medication after this endpoint.

Additionally, although we reported a relatively modest IOP lowering effect, it has been proven that it has a considerable beneficial effect on reducing glaucoma progression<sup>7,48,49</sup>, especially in mild-to-moderate glaucoma which do not require a very low target pressure.

The overall high safety profile reported in this study is consistent with the growing body of

literature that supports the safety of *ab interno* MIGS and confirms that iStent<sup>o</sup> represents a valuable and safe option in therapeutic algorithm of glaucoma.

In agreement with prior studies<sup>50</sup>, there was a low rate (2.2%) of specific device complications such as early postoperative device obstruction and malposition. These events were reported in the failure group, related to the IOP spikes. The postoperative follow-up was characterized by a short recovery time and without severe adverse events that can arise after filtering surgeries such as hypotonic maculopathy, suprachoroidal haemorrhage, aqueous misdirection or vision impairment. Interestingly, we noticed a significant rate of transient IOP spikes at Day 3 and 15 (11.6%). This is the most frequent adverse event reported in *ab interno* MIGS studies, with incidence ranged from 0 to 32.7%<sup>17,46,51,52</sup>, and similar rate reported with Hydrus<sup>o</sup> microstent (Ivantis, Inc, Irvine, CA)<sup>53</sup>. Most of the cases are presumed steroid-related. Indeed, retained viscoelastic and early postoperative inflammation can also be a cause of early postoperative IOP spikes but in our study, the IOP rise occurs after the Day-3 postoperative visit. Risk of IOP rise after phacoemulsification surgery is well known in glaucomatous eyes<sup>54</sup> and is even higher with combined surgery<sup>41</sup>, just as the increased risk of steroid-induced IOP rise in glaucomatous eyes<sup>55</sup>.

Multivariate analysis demonstrated that male gender was significantly associated with failure of the procedure according to our end point. This could be explained by the medication adherence behaviour. Medication non-adherence is a well-known issue for patients on glaucoma drops<sup>11,56,57</sup>, and several reports have highlighted gender difference, with male gender appearing to be positively associated with noncompliance<sup>58</sup>. Further research is needed to better understand the underlying risk factors associated with non-adherence between the genders. Furthermore, another interesting result in our study was a significant association between thinner RNFL at baseline and failure. This supports the idea that the combined

cataract surgery with trabecular micro bypass stents is most effective and recommended for mild to moderate and controlled stage of glaucoma disease. As well, nine eyes (6%) underwent additional glaucoma surgery during the follow-up and in all cases, these eyes had a severe stage of the disease with cup-to-disc ratio graded at 0.9 or more, IOP has never been well controlled after the procedure and the secondary IOP-lowering surgery has been scheduled in the early postoperative follow-up. As previously demonstrated<sup>59,60</sup>, this outcome represents another clue leading to the conclusion that this combined surgery is not as effective in all glaucoma and target patient profile must be clearly identified. These findings are more generally applicable to *ab interno* MIGS targeting physiological trabecular aqueous outflow. Advanced glaucoma are known to be associated with more extensive trabecular meshwork dysfunction, related to substantial histopathologic changes with fibrosis and remodelling of the extracellular matrix<sup>61,62</sup> (modification of components with additional fibrillar material, Myocilin, Fibronectin and Collagen VI). Additionally, the resistance distal to Schlemm's canal increases with glaucoma severity<sup>63</sup>. Loss of outer wall elasticity is well known, just as increased collapse and obstruction of collector channels with a reduction of physiological compensatory opening of collector channels in response to high IOP, leading to permanent blockage in far advanced glaucoma<sup>64</sup>.

A surprising result of the study is that failure was significantly and inversely related to preoperative anterior chamber depth. It is widely acknowledged that cataract surgery by itself may have a short and transient IOP lowering effect, related to a postoperative increasing of anterior chamber depth and higher aqueous outflow; effect especially pronounced in eyes with narrow angles<sup>65-68</sup>. Our findings may be explained by the significant representation of plateau iris syndrome, creeping angle-closure mechanism and high iris root insertion among appositional narrow angle glaucoma (30.2%), where cataract surgery induces less or even no additional opening of the angle and in turn has less effect on IOP reduction<sup>69</sup>. In the same



way, multivariate analysis did not show any significant impact of glaucoma type on the occurrence of failure. This outcome has to be supplemented by further statistical analysis taking into account gonioscopy data and lens vaulting measure in addition to anterior chamber depth. The combined surgery seems to be more effective and recommended for open angle and for some appositional narrow angle configuration caused by lens vaulting which pushes the peripheral iris anteriorly without peripheral anterior synechiae and is easily remedied by cataract extraction.

We did not find any association between axial length and failure in our analysis. This result is in accordance with the literature<sup>65-68</sup>, no significant correlation has been found between axial length and IOP reduction or degree of angle widening after phacoemulsification for cataract in previous studies. The iStent<sup>®</sup> IOP lowering effect appears to be independent of this factor in our study but most of patients had standard axial length with a mean 23.53 mm.

We could identify 3 clinical profiles among operated eyes based on postoperative IOP over time and data from the multivariate analysis. First, 60% of the eyes with target IOP reached from the early postoperative visit with a sustained effect of the surgery over time and a reduced medication burden. Then, many eyes (30%) can initially fluctuate between success and failure due to the adjustment of the IOP-lowering treatment in the early postoperative period until the target IOP is reached and long-term IOP and disease control is achieved. At last, few eyes (10%) with uncontrolled IOP over time from the early postoperative visit, for which iStent<sup>®</sup> was not the most suitable option (eyes with advanced disease or specific angle anatomy) and filtering surgery remained the best indication despite a supposed higher risk of perioperative complications.

The strength of this study is related to the registry study design. This design enables a real-life analysis of the outcomes of this procedure in an unselected population sample in order to improve recommendations for surgical indication and follow-up of this already adopted

technology. By definition, it is a non-interventional prospective and observational study<sup>70</sup>, which limits selection bias. All patients who underwent combined surgery were included, the analysed population was heterogeneous and not limited to patients with primary open angle glaucoma unlike most of the evidence in the literature on iStents<sup>o</sup> and on MIGS more generally, revolving around POAG patients. In the same way, the cohort included various glaucoma severities, there was no preoperative medication wash out and no additional monitoring procedures applied to patients. Furthermore, this is a long-term follow-up study with data collected until 4 years after the surgery. Studies from patients registries are known to have a strong external validity and generalizability and allow a strong correlation with real-life clinical practice. They are powerful tools complementary to randomized controlled trials (with outcomes generalizable to a wide range of patients and longer follow-ups)<sup>42,71</sup>.

Limitations of this study include those inherent to registry studies, particularly attrition bias. Loss of patients to follow-up threatens generalizability as well as internal validity, because there is likely a differential loss. Patients with controlled IOP may be sent back earlier to their ophthalmologists for follow-up, and data is more prone to be missing. Indeed, we had 26.8% of missing data at the 3 years follow-up visit.

Unlike WGA recommendations of surgical outcome analysis<sup>43</sup>, the survival Kaplan Meier analysis may not be the most appropriate methodology in prospective register study for glaucoma. Indeed, the survival Kaplan-Meier method, which represents a “time-to-event” analysis defines a rate of failure at one time point. However, common feature of all glaucoma surgeries<sup>72,73</sup>, we observed that IOP fluctuated during the follow-up with a significant number of eyes fluctuating between success and failure depending on medical treatment or laser intervention. Thus, this methodology could overestimate the rate of failure by missing some information after the event and we may easily misjudge the surgery analysed. Indeed, as reported in figure 2, we observed a stable mean IOP for the whole population sample.

## CONCLUSION

This registry study provides clinically relevant and real-life insights in our practice of minimally invasive glaucoma surgeries in various types and severities of glaucoma.

The cataract surgery offers an opportunity for iStents<sup>®</sup> trabecular micro-bypass implantation, allowing a safe and controlled IOP reduction sustainable with time. Patients with mild to moderate open-angle would mostly benefit from this procedure, particularly if they suffer from intolerance to topical medications. Conversely this study suggested that advanced glaucoma is not an appropriate indication for trabecular *ab interno* minimally invasive glaucoma surgeries owing to a less effective trabecular outflow pathway. These findings confirm in a real-life setting that ab-interno MIGS procedure is an additional suitable and safe treatment option to control IOP and decrease the burden of glaucoma topical medication.

## REFERENCES

1. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *The Lancet*. 2004 May;363(9422):1711–20.
2. Quigley HA. Glaucoma. *The Lancet*. 2011 Apr;377(9774):1367–77.
3. Tham Y-C, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng C-Y. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040. *Ophthalmology*. 2014 Nov;121(11):2081–90.
4. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. *The Lancet*. 2017 Nov 11;390(10108):2183–93.
5. Day AC, Baio G, Gazzard G, Bunce C, Azuara-Blanco A, Munoz B, et al. The prevalence of primary angle closure glaucoma in European derived populations: a systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2012 Sep 1;96(9):1162–7.
6. Kass MA. 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 Jun 1;120(6):701.
7. The advanced glaucoma intervention study (AGIS): 7. the relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol*. 2000 Oct;130(4):429–40.
8. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 3: Treatment principles and options Supported by the EGS Foundation: Part 1: Foreword; Introduction; Glossary; Chapter 3 Treatment principles and options. *Br J Ophthalmol*. 2017 Jun;101(6):130–95.
9. Ammar DA, Noecker RJ, Kahook MY. Effects of benzalkonium chloride- and polyquad-preserved combination glaucoma medications on cultured human ocular surface cells. *Adv Ther*. 2011 Jun;28(6):501–10.
10. Stone JL. An Objective Evaluation of Eyedrop Instillation in Patients With Glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2009 Jun 8;127(6):732.
11. Tsai JC. A Comprehensive Perspective on Patient Adherence to Topical Glaucoma Therapy. *Ophthalmology*. 2009 Nov;116(11):S30–6.
12. Robin AL, Novack GD, Covert DW, Crockett RS, Marcic TS. Adherence in Glaucoma: Objective Measurements of Once-Daily and Adjunctive Medication Use. *Am J Ophthalmol*. 2007 Oct;144(4):533–540.e2.
13. Woo DM, Healey PR, Graham SL, Goldberg I. Intraocular pressure-lowering medications and long-term outcomes of selective laser trabeculoplasty: Glaucoma laser and medical therapy. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2015 May;43(4):320–7.
14. Nichani P, Popovic MM, Schlenker MB, Park J, Ahmed IIK. Microinvasive glaucoma surgery: A review of 3476 eyes. *Surv Ophthalmol*. 2021 Sep 1;66(5):714–42.
15. Dvorak-Theobald. Further Studies on the Canal of Schlemm. *Am J Ophthalmol*. 1955 Apr;39(4):65–89.
16. Bahler CK, Smedley GT, Zhou J, Johnson DH. Trabecular bypass stents decrease intraocular pressure in cultured human anterior segments. *Am J Ophthalmol*. 2004 Dec;138(6):988–94.
17. Belovay GW, Naqi A, Chan BJ, Rateb M, Ahmed IIK. Using multiple trabecular micro-bypass stents in cataract patients to treat open-angle glaucoma: *J Cataract Refract Surg*. 2012 Nov;38(11):1911–7.
18. Katz LJ, Erb C, Carceller Guillamet A, Fea AM, Voskanyan L, Giamporcaro JE, 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. 2018 Jan;Volume 12:255–62.

19. Voskanyan L, García-Feijoó J, Belda JI, Fea A, Jünemann A, Baudouin C. Prospective, Unmasked Evaluation of the iStent® Inject System for Open-Angle Glaucoma: Synergy Trial. *Adv Ther.* 2014 Feb;31(2):189–201.
20. Giamporcaro, Belda Sanchis JI, Chang L, Pablo L, Voskanyan L, Katz LJ, et al. Prospective unmasked randomized evaluation of the iStent inject® versus two ocular hypotensive agents in patients with primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2014 May;875.
21. Ahmed IIK, Katz JL, Chang DF, Donnenfeld ED, Solomon KD, Voskanyan L, et al. Prospective evaluation of microinvasive glaucoma surgery with trabecular microbypass stents and prostaglandin in open-angle glaucoma: *J Cataract Refract Surg.* 2014 Aug;40(8):1295–300.
22. Giamporcaro JE, Solomon K, Voskanyan L, Chang D, Samuelson T, Ahmed II, et al. A prospective 3-year follow-up trial of implantation of two trabecular microbypass stents in open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2015 Nov;2057.
23. Klamann MKJ, Gonnermann J, Pahlitzsch M, Maier A-KB, Jousen AM, Torun N, et al. iStent inject in phakic open angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015 Jun;253(6):941–7.
24. Lindstrom R, Lewis R, Hornbeak DM, Voskanyan L, Giamporcaro JE, Hovanesian J, et al. Outcomes Following Implantation of Two Second-Generation Trabecular Micro-Bypass Stents in Patients with Open-Angle Glaucoma on One Medication: 18-Month Follow-Up. *Adv Ther.* 2016 Nov;33(11):2082–90.
25. Vold SD, Voskanyan L, Tetz M, Auffarth G, Masood I, Au L, et al. Newly Diagnosed Primary Open-Angle Glaucoma Randomized to 2 Trabecular Bypass Stents or Prostaglandin: Outcomes Through 36 Months. *Ophthalmol Ther.* 2016 Dec;5(2):161–72.
26. Mansberger SL, Gordon MO, Jampel H, Bhorade A, Brandt JD, Wilson B, et al. Reduction in Intraocular Pressure after Cataract Extraction: The Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology.* 2012 Sep;119(9):1826–31.
27. Shingleton BJ, Gamell LS, O'Donoghue MW, Baylus SL, King R. Long-term changes in intraocular pressure after clear corneal phacoemulsification: Normal patients versus glaucoma suspect and glaucoma patients: *J Cataract Refract Surg.* 1999 Jul;25(7):885–90.
28. Shingleton BJ, Pasternack JJ, Hung JW, O'Donoghue MW. Three and Five Year Changes in Intraocular Pressures After Clear Corneal Phacoemulsification in Open Angle Glaucoma Patients, Glaucoma Suspects, and Normal Patients: *J Glaucoma.* 2006 Dec;15(6):494–8.
29. Baek SU, Kwon S, Park IW, Suh W. Effect of Phacoemulsification on Intraocular Pressure in Healthy Subjects and Glaucoma Patients. *J Korean Med Sci.* 2019 Jan 30;34(6):e47.
30. Mathalone N, Hyams M, Neiman S, Buckman G, Hod Y, Geyer O. Long-term intraocular pressure control after clear corneal phacoemulsification in glaucoma patients: *J Cataract Refract Surg.* 2005 Mar;31(3):479–83.
31. Chen PP, Lin SC, Junk AK, Radhakrishnan S, Singh K, Chen TC. The Effect of Phacoemulsification on Intraocular Pressure in Glaucoma Patients. *Ophthalmology.* 2015 Jul;122(7):1294–307.
32. Hayashi K, Hayashi H, Nakao F, Hayashi F. Effect of cataract surgery on intraocular pressure control in glaucoma patients. *J Cataract Refract Surg.* 2001 Nov 1;27(11):1779–86.
33. Armstrong JJ, Wasiuta T, Kiatos E, Malvankar-Mehta M, Hutnik CML. The Effects of Phacoemulsification on Intraocular Pressure and Topical Medication Use in Patients With Glaucoma: A Systematic Review and Meta-analysis of 3-Year Data. *J Glaucoma.* 2017 Jun;26(6):511–22.

34. Lai JSM, Tham CCY, Chan JCH. The Clinical Outcomes of Cataract Extraction by Phacoemulsification in Eyes With Primary Angle-Closure Glaucoma (PACG) and Co-Existing Cataract: A Prospective Case Series. *J Glaucoma*. 2006 Feb;15(1):47–52.
35. Malvankar-Mehta MS, Iordanous Y, Chen YN, Wang WW, Patel SS, Costella J, et al. iStent with Phacoemulsification versus Phacoemulsification Alone for Patients with Glaucoma and Cataract: A Meta-Analysis. Acott TS, editor. *PLOS ONE*. 2015 Jul 6;10(7):e0131770.
36. Fea AM. Phacoemulsification versus phacoemulsification with micro-bypass stent implantation in primary open-angle glaucoma: Randomized double-masked clinical trial. *J Cataract Refract Surg*. 2010 Mar;36(3):407–12.
37. Fea AM, Consolandi G, Zola M, Pignata G, Cannizzo P, Lavia C, et al. Micro-Bypass Implantation for Primary Open-Angle Glaucoma Combined with Phacoemulsification: 4-Year Follow-Up. *J Ophthalmol*. 2015;2015:1–4.
38. Samuelson TW, Katz LJ, Wells JM, Duh Y-J, Giamporcaro JE. Randomized Evaluation of the Trabecular Micro-Bypass Stent with Phacoemulsification in Patients with Glaucoma and Cataract. *Ophthalmology*. 2011 Mar;118(3):459–67.
39. Fernández-Barrientos Y, García-Feijó J, Martínez-de-la-Casa JM, Pablo LE, Fernández-Pérez C, García Sánchez J. Fluorophotometric Study of the Effect of the Glaukos Trabecular Microbypass Stent on Aqueous Humor Dynamics. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2010 Jul 1;51(7):3327.
40. Craven RE, Katz JL, Wells JM, Giamporcaro JE. Cataract surgery with trabecular micro-bypass stent implantation in patients with mild-to-moderate open-angle glaucoma and cataract: Two-year follow-up: *J Cataract Refract Surg*. 2012 Aug;38(8):1339–45.
41. Samuelson TW, Sarkisian SR, Lubeck DM, Stiles MC, Duh Y-J, Romo EA, et al. Prospective, Randomized, Controlled Pivotal Trial of an Ab Interno Implanted Trabecular Micro-Bypass in Primary Open-Angle Glaucoma and Cataract: Two-Year Results. *Ophthalmology*. 2019 Jun 1;126(6):811–21.
42. Gliklich RE, Dreyer NA, Leavy MB, editors. *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide 3rd ed*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 (AHRQ Methods for Effective Health Care).
43. Shaarawy TM, Sherwood MG, Grehn F. *Guidelines on Design and Reporting of Glaucoma Surgical Trials*; World Glaucoma Association. Amsterdam, The Netherlands, Kugler Publications, 2009.
44. Clement CI, Howes F, Ioannidis AS, Shiu M, Manning D. One-year outcomes following implantation of second-generation trabecular micro-bypass stents in conjunction with cataract surgery for various types of glaucoma or ocular hypertension: multicenter, multi-surgeon study. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2019 Mar 13;13:491–9.
45. Guedes RAP, Gravina DM, Lake JC, Guedes VMP, Chaoubah A. One-Year Comparative Evaluation of iStent or iStent inject Implantation Combined with Cataract Surgery in a Single Center. *Adv Ther*. 2019;36(10):2797–810.
46. Salimi A, Lapointe J, Harasymowycz P. One-Year Outcomes of Second-Generation Trabecular Micro-Bypass Stents (iStent Inject) Implantation with Cataract Surgery in Different Glaucoma Subtypes and Severities. *Ophthalmol Ther*. 2019 Dec;8(4):563–75.
47. Silveira Seixas RC, Balbino M, Basile Neto A, de Alcantara Almeida Costa A, Jordão ML da S, Russ HHA. Mid-Term Evaluation of iStent Inject® Trabecular Micro-Bypass Stent Implantation with or without Phacoemulsification: A Retrospective Study. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2020 Dec 16;14:4403–13.
48. Heijl A. Reduction of Intraocular Pressure and Glaucoma Progression: Results From the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002 Oct 1;120(10):1268.
49. Canadian Glaucoma Study: 3. Impact of Risk Factors and Intraocular Pressure

Reduction on the Rates of Visual Field Change. *Arch Ophthalmol.* 2010 Oct 11;128(10):1249.

50. Wellik S, Dale E. A review of the iStent® trabecular micro-bypass stent: safety and efficacy. *Clin Ophthalmol.* 2015 Apr;677.

51. Lavia C, Dallorto L, Maule M, Ceccarelli M, Fea AM. Minimally-invasive glaucoma surgeries (MIGS) for open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. Virgili G, editor. *PLOS ONE.* 2017 Aug 29;12(8):e0183142.

52. Khan M, Saheb H, Neelakantan A, Fellman R, Vest Z, Harasymowycz P, et al. Efficacy and safety of combined cataract surgery with 2 trabecular microbypass stents versus ab interno trabeculotomy: *J Cataract Refract Surg.* 2015 Aug;41(8):1716–24.

53. Ahmed IIK, Fea A, Au L, Ang RE, Harasymowycz P, Jampel HD, Samuelson TW, Chang DF, Rhee DJ; COMPARE Investigators. A Prospective Randomized Trial Comparing Hydrus and iStent Microinvasive Glaucoma Surgery Implants for Standalone Treatment of Open-Angle Glaucoma: The COMPARE Study. *Ophthalmology.* 2020 Jan;127(1):52-61.

54. Yasutani H, Hayashi K, Hayashi H, Hayashi F. Intraocular pressure rise after phacoemulsification surgery in glaucoma patients. *J Cataract Refract Surg.* 2004 Jun 1;30(6):1219–24.

55. Fini ME, Schwartz SG, Gao X, Jeong S, Patel N, Itakura T, et al. Steroid-Induced Ocular Hypertension/Glaucoma: Focus on Pharmacogenomics and Implications for Precision Medicine. *Prog Retin Eye Res.* 2017 Jan;56:58–83.

56. Schwartz GF, Quigley HA. Adherence and Persistence with Glaucoma Therapy. *Surv Ophthalmol.* 2008 Nov 1;53(6, Supplement):S57–68.

57. Okeke CO, Quigley HA, Jampel HD, Ying G, Plyler RJ, Jiang Y, et al. Adherence with Topical Glaucoma Medication Monitored Electronically: The Travatan Dosing Aid Study. *Ophthalmology.* 2009 Feb 1;116(2):191–9.

58. Olthoff CMG, Schouten JSAG, van de Borne BW, Webers CAB. Noncompliance with Ocular Hypotensive Treatment in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension: An Evidence-Based Review. *Ophthalmology.* 2005 Jun 1;112(6):953–961.e7.

59. Chansangpetch S, Ittarat M, Yang S, Fisher AC, Singh K, Lin SC, et al. Comparison of 1-Year Effectiveness of Trabecular Microbypass Stent implantation (iStent) in Conjunction With Phacoemulsification Among Mild, Moderate, and Severe Primary Open-angle Glaucoma Patients. *J Glaucoma.* 2020 Jul;29(7):542–549.

60. Chen DZ, Sng CCA, Sangtam T, Thomas A, Shen L, Huang PK, 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.* 2020;48(4):450–61.

61. Tektas O-Y, Lütjen-Drecoll E. Structural changes of the trabecular meshwork in different kinds of glaucoma. *Exp Eye Res.* 2009 Apr;88(4):769–75.

62. Schlunck G, Han H, Wecker T, Kampik D, Meyer-ter-Vehn T, Grehn F. Substrate Rigidity Modulates Cell–Matrix Interactions and Protein Expression in Human Trabecular Meshwork Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 Jan 1;49(1):262–9.

63. Hann CR, Vercnocke AJ, Bentley MD, Jorgensen SM, Fautsch MP. Anatomic Changes in Schlemm’s Canal and Collector Channels in Normal and Primary Open-Angle Glaucoma Eyes Using Low and High Perfusion Pressures. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2014 Sep 15;55(9):5834.

64. Xin C, Wang RK, Song S, Shen T, Wen J, Martin E, et al. Aqueous outflow regulation: Optical coherence tomography implicates pressure-dependent tissue motion. *Exp Eye Res.* 2017 May;158:171–86.

65. Huang G, Gonzalez E, Lee R, Chen Y-C, He M, Lin SC. Association of biometric factors with anterior chamber angle widening and intraocular pressure reduction after

- uneventful phacoemulsification for cataract: *J Cataract Refract Surg.* 2012 Jan;38(1):108–16.
66. Shin HC, Subrayan V, Tajunisah I. Changes in anterior chamber depth and intraocular pressure after phacoemulsification in eyes with occludable angles. *J Cataract Refract Surg.* 2010 Aug 1;36(8):1289–95.
67. Masis M, Mineault PJ, Phan E, Lin SC. The role of phacoemulsification in glaucoma therapy: A systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol.* 2018 Sep;63(5):700–10.
68. Issa SA, Pacheco J, Mahmood U, Nolan J, Beatty S. A novel index for predicting intraocular pressure reduction following cataract surgery. *Br J Ophthalmol.* 2005 May;89(5):543–6.
69. Shabana N, Aquino MC, See J, Ce Z, Tan AM, Nolan WP, et al. Quantitative evaluation of anterior chamber parameters using anterior segment optical coherence tomography in primary angle closure mechanisms. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2012;40(8):792–801.
70. Leavy MB. Variations In How Observational Studies Are Defined [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018
71. Registries for Robust Evidence | Cardiology | JAMA | JAMA Network. Available from: <https://jamanetwork-com.docelec.u-bordeaux.fr/journals/jama/fullarticle/184398>
72. Anand N, Pilling R. Nd:YAG laser goniopuncture after deep sclerectomy: outcomes. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2010;88(1):110–5.
73. Feyi-Waboso A, Ejere HO. Needling for encapsulated trabeculectomy filtering blebs. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Aug 15;2012(8):CD003658



## TABLES

**Table 1 : Demographic and ophthalmological characteristics of the population sample**

<i>Demographic (subjects)</i>	
Age at time of surgery (Years) (n=91)	
Mean (SD)	72.15 (7.57)
Range	56 - 91
Gender (n=91)	
Male N(%)	28 (30.77)
Female N(%)	63 (69.23)
Laterality (n=91)	
Unilateral N(%)	44 (48.35)
Bilateral N(%)	47 (51.65)
<i>Ophthalmological (eyes)</i>	
Glaucoma Type N(%) (n=138)	
Open-angle glaucoma	97 (70.29)
Appositional narrow angle ( <i>open angle configuration in the area of stent implantation</i> )	41 (29.71)
Vertical Cup-to-disc ratio (n=135)	
Mean (SD)	0.73 (0.21)
Global RNFL Thickness ( $\mu\text{m}$ ) (n=109)	
Mean (SD)	73.49 (14.93)
Preoperative IOP at Baseline (mmHg) (n=138)	
Mean (SD)	18.01 (5.39)
Range	8.0 – 36.0
Number of Preoperative IOP-lowering Medications (n=138)	
Mean (SD)	2.3 (1.1)
0 N(%)	7 (5.07)
1 N(%)	32 (23.19)
2 N(%)	36 (26.09)
3 N(%)	41 (29.71)
4 N(%)	22 (15.94)
Best Corrected Visual Acuity (BCVA) at Baseline (LogMAR) (n=138)	
Mean (SD)	0.10 (0.14)
Axial Length (mm) (n=133)	
Mean (SD)	23.53 (1.36)
Range	21.48 – 30.35
Anterior Chamber Depth (mm) (n=129)	
Mean (SD)	2.92 (0.43)
Range	2.16 – 4.99

**Table 2:** Cumulative Intraoperative and Postoperative Ocular Complications

Complications	Total N(%) n=138	Success N(%) n=65	Failure N(%) n=73
<b>Intraoperative</b>			
Iris incarceration in the incision	1 (0.72)	0 (0)	1 (1.37)
<b>Postoperative</b>			
Wound leak requiring surgical revision	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Significant Hyphema at Month $\leq 1$	8 (5.80)	3 (4.68)	5 (6.85)
Significant Anterior chamber Inflammation at Month $\leq 3$	3 (2.17)	0 (0)	3 (4.11)
IOL Repositioning	1 (0.72)	0 (0)	1 (1.37)
Corneal Edema persisting > Month 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Significant Superficial Punctate Keratitis at Month $\leq 3$	4 (2.90)	3 (4.62)	1 (1.37)
Stent Obstruction (iris,blood)			
<i>Month <math>\leq 6</math></i>	3 (2.17)	1 (1.54)	2 (2.74)
<i>Month &gt; 6</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nd:YAG for stent obstruction	1 (0.72)	0 (0)	1 (1.37)
Device malposition	1 (0.72)	0 (0)	1 (1.37)
<i>Requiring surgical repositioning</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)
IOP increase $\geq 30\%$ vs. baseline or requiring treatment occurring at Day 3 and 15	16 (11.59)	5 (7.69)	11 (15.07)
<i>Steroid-induced</i>	13 (9.42)	5 (7.69)	8 (10.96)
Hypotony <6mmHg	3 (2.17)	3 (4.55)	0 (0)
Shallow anterior chamber	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Choroidal detachment	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cystoid macula edema	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Endophthalmitis	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Posterior capsule opacification with loss of BCVA or requiring Nd:Yag capsulotomy			
<i>Month <math>\leq 6</math></i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Month &gt; 6</i>	6 (4.35)	2 (3.08)	4 (5.48)
Worsening of Visual Field			
<i>Month <math>\leq 6</math></i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Month &gt; 6</i>	4 (2.90)	2 (3.08)	2 (2.74)
Loss of BCVA $\geq 2$ lines			
<i>Month <math>\leq 6</math></i>	1 (0.72)	0 (0)	1 (1.37)
<i>Month &gt; 6</i>	6 (4.35)	2 (3.08)	2 (2.74)
Central or Branch Retinal Vein Occlusion	3 (2.17)	0 (0)	3 (4.17)
Secondary IOP-lowering surgical interventions:			
Deep Sclerectomy			
<i>Month <math>\leq 6</math></i>	5 (3.62)	0 (0)	5 (6.85)
<i>Month &gt; 6</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Retinal detachment	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Malignant glaucoma	0 (0)	0 (0)	0 (0)

*BCVA:Best Corrected Visual Acuity; IOL:Intraocular lens; IOP:Intraocular Pressure; Nd:YAG:neodymium: YAG*

**Table 3:** Ocular hypotensive medications used at each follow-up visit

Hypotensive medications use	Mean n(SD)	0 n(%)	1 n(%)	2 n(%)	>2 n(%)
Preoperative (n=138)	2.3 (1.1)	7 (5.07)	32 (23.19)	36 (26.09)	63 (45.65)
Month 1 (n=135)	0.9 (1.4)	90 (66.67)	5 (3.70)	20 (14.81)	20 (14.81)
Month 3 (n=89)	0.8 (1.2)	58 (65.17)	9 (10.11)	13 (14.61)	11 (12.36)
Month 6 (n=120)	0.8 (1.2)	76 (63.33)	15 (12.50)	16 (13.33)	13 (10.83)
Month 12 (n=122)	0.9 (1.2)	68 (55.74)	16 (13.11)	23 (18.85)	15 (12.30)
Month 18 (n=119)	0.8 (1.1)	66 (55.46)	20 (16.81)	24 (20.17)	9 (7.56)
Month 24 (n=105)	0.9 (1.1)	54 (51.43)	17 (16.19)	22 (20.95)	12 (11.43)
Month 30 (n=102)	0.9 (1.1)	54 (52.94)	17 (16.67)	19 (18.63)	12 (11.76)
Month 36 (n=97)	0.9 (1.1)	50 (51.55)	19 (19.59)	18 (18.56)	10 (10.31)
Month 42 (n=72)	0.9 (1.1)	38 (52.78)	11 (15.28)	14 (19.44)	9 (12.50)
Month 48 (n=66)	1.0 (1.1)	29 (43.94)	14 (21.21)	14 (21.21)	9 (13.64)

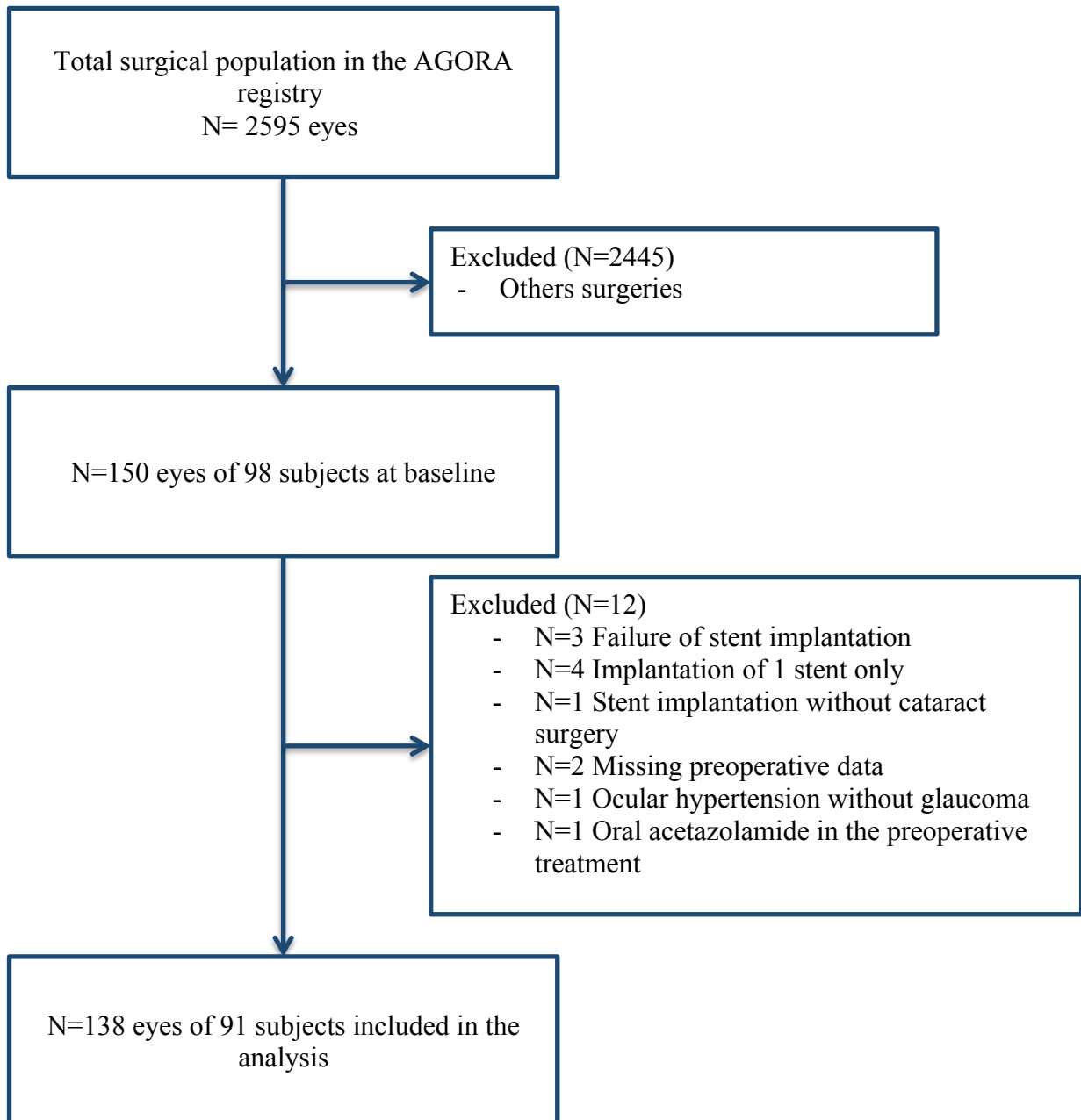
**Table 4:** Multivariate analysis of baseline characteristics and their association with failure (n=103)

Baseline characteristics	Hazard ratios of failure (95% CI)	P value
Age	0.98 (0.93-1.02)	0.267
Gender: Female	0.35 (0.18-0.69)	<b>0.002</b>
Glaucoma type		
Appositional narrow angle glaucoma	1.23 (0.61-2.50)	0.567
Global RNFL Thickness	0.97 (0.95-0.99)	<b>0.01</b>
Vertical Cup-to-disc ratio $\geq 0.5$	0.45 (0.17-1.2)	0.111
Axial Length >24 mm	1.66 (0.82-3.36)	0.16
Anterior chamber depth	0.45 (0.20-0.98)	<b>0.046</b>
Best Corrected Visual Acuity (LogMAR)	0.50 (0.04-6.86)	0.604

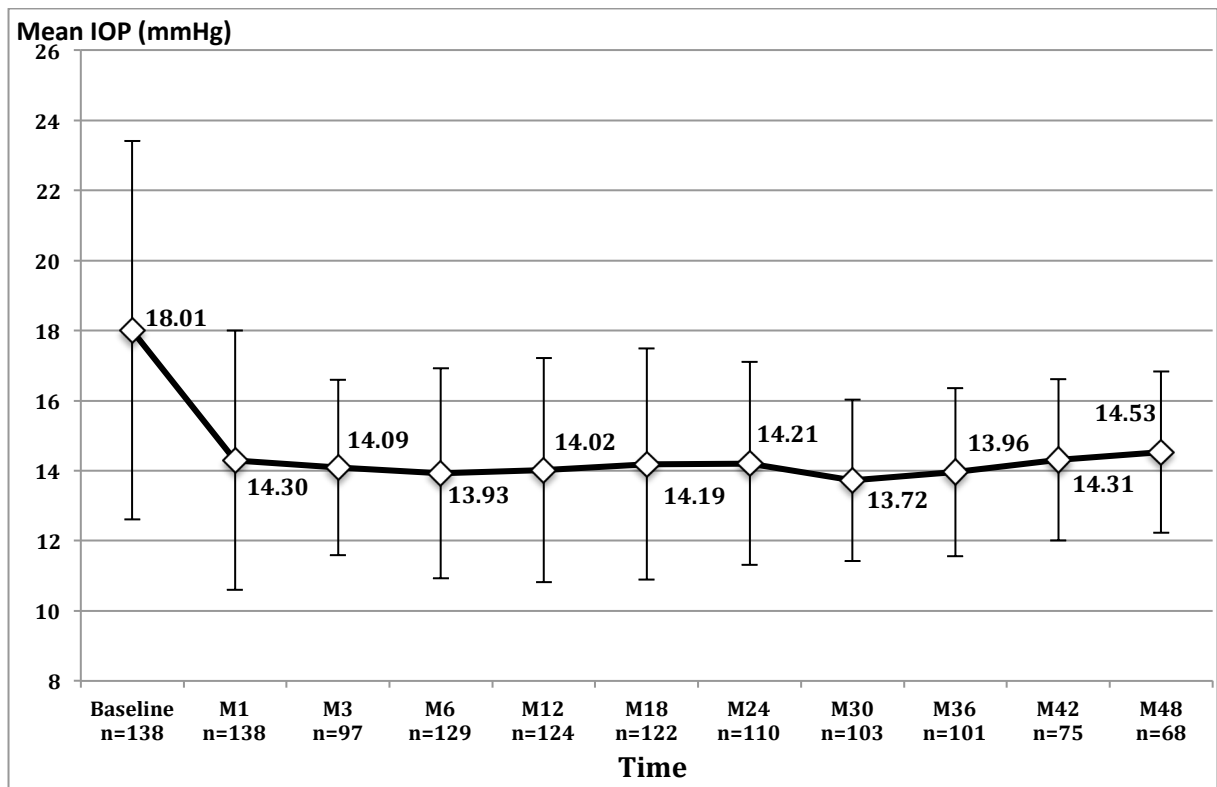
CI: confidence interval; LogMAR: Log Minimum angle of Resolution; RNFL: Retinal Nerve Fibre Layer

## FIGURES

**Figure 1:** Flowchart of participants



**Figure 2 : Mean IOP over time**



## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

---

Le développement de la chirurgie mini-invasive du glaucome (MIGS) a redéfini le rôle de la chirurgie dans la prise en charge du glaucome. Elles sont dites « mini-invasives » grâce à leur profil de sécurité extrêmement favorable, le respect des tissus grâce à l'implantation des dispositifs qui se fait principalement *ab interno*, un suivi postopératoire simple et une récupération visuelle rapide. Le principe d'implantation *ab interno* permet une préservation de la qualité des tissus notamment de la conjonctive, ne modifiant pas le pronostic d'une chirurgie filtrante conventionnelle ultérieure.

### *Quelle est la place des MIGS et leurs indications ?*

Un enjeu majeur est effectivement de déterminer précisément le positionnement de ces MIGS au sein de l'arsenal thérapeutique du glaucome. Tous les dispositifs n'ont pas la même place dans l'algorithme thérapeutique et ciblent des profils de patients différents. En effet, ayant des principes de fonctionnement différents, tous les MIGS n'ont pas le même effet sur la PIO ni le même niveau de sécurité. La littérature étant encore insuffisante, notamment concernant des études de vraie vie, il n'est pas aisé de définir la place idoine de chaque MIGS, et de les positionner ou non dans l'algorithme thérapeutique actuel.

Les dispositifs ciblant le réseau trabéculaire, comme les iStents<sup>°</sup> ou encore l'Hydrus<sup>°</sup> sont efficaces et recommandés pour des profils de glaucomes légers à modérés et stabilisés, présentant une indication de chirurgie de cataracte. Celle-ci représente un moment opportun pour leur implantation et la chirurgie combinée permet donc d'atteindre une réduction modeste de 20 à 25% de la PIO et potentiellement une épargne d'un ou deux collyres hypotonisants en fonction des patients. La tolérance des collyres étant un problème central

dans les défauts d'observance du traitement, la diminution du nombre de collyres permet d'améliorer la surface oculaire et d'optimiser la compliance des patients.

Ils peuvent être indiqués pour des glaucomes à angle ouvert ou des glaucomes chroniques par fermeture de l'angle sans synéchies antérieures périphériques, dont on espère obtenir une réouverture de l'angle irido-cornéen à la suite de la phako-exérèse. Les glaucomes par fermeture de l'angle induite par un syndrome de l'iris plateau, un *creeping glaucoma* ou encore une insertion antérieure de l'iris ne semblent effectivement pas être des bonnes indications dans notre analyse. Enfin, la fibrose trabéculaire et l'obstruction du canal de Schlemm et des canaux collecteurs s'aggravant avec la sévérité du glaucome, il faut être prudent quant à leur utilisation dans des niveaux de sévérité avancés de la maladie.

Les autres MIGS *ab interno* ciblant l'espace sous conjonctival, comme le XEN°, sont souvent plus efficaces en terme de baisse pressionnelle et sont en général plutôt réservés à des patients chez qui l'on souhaite une prise de risque moindre, et un suivi post-opératoire plus léger, mais une réduction pressionnelle conséquente. Il faut cependant souligner que contrairement aux dispositifs canaux, le Xen° induit la formation d'une bulle de filtration avec une gestion postopératoire parfois similaires aux techniques filtrantes classiques (risque de fibrose de la bulle de filtration et de *needling* répétés)<sup>1</sup>.

Le développement des MIGS est en perpétuelle évolution, notamment concernant les dispositifs *ab interno* ciblant la voie supra-choroïdienne<sup>2</sup>. Suite au retrait du marché du drain Cypass° en 2018 en raison d'une perte endothéliale significative<sup>3</sup>, de nouveaux dispositifs sont en cours d'évaluation comme le drain MINIject° dont les premiers résultats rapportent une baisse pressionnelle de 40% à 6 mois<sup>4</sup>; ou l'iStent Supra° dont les rares résultats sont également prometteurs<sup>5</sup>.

Tous ces dispositifs étant récents, les études comparatives directes sont encore extrêmement rares, le principal comparateur dans toutes les études portant sur les MIGS étant la chirurgie de cataracte seule, ce qui ne permet pas de positionner de façon adéquate ces dispositifs dans l'algorithme thérapeutique actuel du glaucome.

Enfin, des études futures devront également évaluer l'impact de ces procédures mini-invasives sur la qualité de vie des patients ainsi que leur impact économique à long terme, influençant potentiellement leur diffusion et leur impact sur notre pratique clinique.

*Quelle est la méthode d'analyse statistique idéale pour les études évaluant les différentes techniques chirurgicales du glaucome?*

Un point important qui reste encore à discuter concerne la méthode d'analyse statistique idéale à utiliser pour les chirurgies du glaucome en fonction du design des études menées.

L'ajustement des thérapeutiques hypotonisantes en fonction des fluctuations de pression intra oculaire pendant le suivi post opératoire est un point commun à toutes les chirurgies du glaucome, que l'on parle de MIGS ou de chirurgie filtrante classique. En effet, après une chirurgie filtrante (Sclérectomie profonde non perforante ou Trabéculéctomie), les traitements par laser (goniopuncture ou suturolyse) et les needlings permettent de gérer les variations de pression intraoculaire afin d'obtenir la PIO cible permettant une stabilisation à long terme de la maladie. Dans le cas de la chirurgie combinée de cataracte et implantation de iStents<sup>®</sup> trabéculaires, ces fluctuations sont gérées principalement par la gestion des collyres hypotonisants.

Les courbes de survie utilisant la méthode de Kaplan-Meier sont des méthodes dites « time-to-event », analysant la survie jusqu'à la survenue d'un événement défini, appelé échec dans notre cas. Une simple fluctuation de PIO, ou encore une remontée pressionnelle jugulée par les ajustements décrits précédemment, peut entraîner un échec, définitif dans cette méthode



d'analyse, quand bien même la pression intra oculaire reste contrôlée sur le long terme et la maladie stabilisée. Ainsi, l'effet d'une intervention peut n'être évaluée que partiellement. Dans notre étude, certains patients n'ont pas bénéficié d'un allègement immédiat du traitement hypotonisant en post opératoire et ont nécessité une période d'ajustement (notamment ceux dont le traitement préopératoire hypotonisant était conséquent). Ces patients sont considérés en échec à 1 mois selon le critère d'évaluation défini avant de basculer en succès à 3 mois avec une PIO contrôlée et un glaucome stabilisé à long terme. La courbe de survie reflète alors surtout les yeux dont la réponse au traitement chirurgical est complète avec un allègement immédiat du traitement en postopératoire.

Ceci est d'autant plus valable dans des études de registre comme la notre. Un registre étant défini par un recueil des données continu et exhaustif dans une population géographiquement définie et non sélectionnée, ce sont des études de vraie vie pour lesquelles la population étudiée n'est pas homogène, tant sur le type de glaucome que sa sévérité par exemple. Pour la même raison, il n'y a pas de protocole pré-établi comme dans un essai clinique randomisé, pas de période de wash-out des collyres en préopératoires ni de protocole unique systématique dans la gestion de la PIO post opératoire. Les ajustements postopératoires sont d'autant plus probables que les fluctuations de PIO sont fréquentes, entraînant ainsi un taux d'échec important avec une courbe de survie de Kaplan-Meier ne reflétant pas la réalité de la pratique clinique.

A l'instar du registre FRB (*Fight Retinal Blindness*) mis en place en 2009 par les Australiens et largement utilisé dans les études pour la rétine<sup>6</sup>, ces études de vraie vie sont de plus en plus utilisées en complément des essais cliniques randomisés, plus difficiles à mettre en place et souvent moins représentatifs de l'hétérogénéité de la population cible des procédures étudiées. La méthode d'analyse statistique la plus adaptée aux chirurgies du glaucome dans des études de registre reste encore un point à approfondir et non élucidé par la littérature et qui fera

l'objet d'une collaboration avec l'ISPED pour établir des recommandations d'analyse, afin d'adapter les recommandations de bonne pratique clinique.

## Références

1. Karimi A, Lindfield D, Turnbull A, Dimitriou C, Bhatia B, Radwan M, et al. A multi-centre interventional case series of 259 ab-interno Xen gel implants for glaucoma, with and without combined cataract surgery. *Eye*. 2019 Mar;33(3):469–77.
2. Gigon A, Shaarawy T. The Suprachoroidal Route in Glaucoma Surgery. *J Curr Glaucoma Pract*. 2016;10(1):13–20.
3. Reiss G, Clifford B, Vold S, He J, Hamilton C, Dickerson J, et al. Safety and Effectiveness of CyPass Supraciliary Micro-Stent in Primary Open-Angle Glaucoma: 5-Year Results from the COMPASS XT Study. *Am J Ophthalmol*. 2019 Dec;208:219–25.
4. García Feijóo J, Denis P, Hirneiß C, Aptel F, Perucho González L, Hussain Z, et al. A European Study of the Performance and Safety of MINInject in Patients With Medically Uncontrolled Open-angle Glaucoma (STAR-II). *J Glaucoma*. 2020 Oct;29(10):864–71.
5. Figus M, Posarelli C, Passani A, Albert TG, Oddone F, Sframeli AT, et al. The supraciliary space as a suitable pathway for glaucoma surgery: Ho-hum or home run? *Surv Ophthalmol*. 2017 Nov 1;62(6):828–37.
6. Bhandari S, Nguyen V, Fraser-Bell S, Mehta H, Viola F, Baudin F, et al. Ranibizumab or Aflibercept for Diabetic Macular Edema: Comparison of 1-Year Outcomes from the Fight Retinal Blindness! Registry. *Ophthalmology*. 2020 May 1;127(5):608–15.

# ANNEXES

---

## **Annexe 1 : Physiopathologie de la dynamique de l'humeur aqueuse**

L'évaluation et la prise en charge du glaucome nécessitent une connaissance de la dynamique de l'humeur aqueuse. En effet, la distinction et la compréhension des sites de résistance à l'évacuation de l'humeur aqueuse a une réelle importance pour les approches chirurgicales notamment mini-invasives du glaucome (MIGS).

L'humeur aqueuse est sécrétée dans la chambre postérieure par les procès ciliaires, passe dans la chambre antérieure par la pupille, l'espace entre le cristallin et l'iris, puis est éliminée en dehors de l'œil majoritairement par voie trabéculaire, et de façon moins importante par voie uvéo-sclérale, avant de rejoindre la circulation générale.

### ***Sécrétion de l'humeur aqueuse***

La formation d'humeur aqueuse est soumise à des rythmes circadiens. Les procès ciliaires, au nombre de 80 ou plus, sont situés dans la portion antérieure du corps ciliaire, et correspondent à des digitations conjunctivo-vasculaires recouvertes d'un double épithélium (pigmenté interne et non pigmenté externe) qui s'insèrent sur la base musculaire du corps ciliaire. Le site principal de production se situe au niveau des cellules épithéliales non pigmentées qui contiennent de nombreuses mitochondries et microvillosités. Chaque procès ciliaire est largement vascularisé par des capillaires provenant du grand cercle artériel de l'iris.

Les deux épithéliums, reliés par des jonctions cellulaires étroites, représentent un élément majeur de la barrière hémato-aqueuse.

En conditions normales, le débit de production est d'environ 2 à 3  $\mu\text{L}/\text{min}$  ; ce débit est plus important en période diurne que nocturne, et a tendance à diminuer avec l'âge. Le volume de la chambre antérieure est renouvelé à un taux de environ 1% par minute<sup>1</sup>.

### ***Voies d'évacuation de l'humeur aqueuse***

*L'évacuation uvéo-sclérale* représente seulement 10 à 30% de l'évacuation de l'humeur aqueuse et ce pourcentage a tendance à diminuer avec l'âge<sup>2</sup>. Le débit d'élimination varie entre 1,1 et 1,6  $\mu\text{L}/\text{min}$ . Cette voie passe par le stroma irien (l'absence d'épithélium à la face antérieure de l'iris facilitant le passage), les espaces interstitiels du muscle ciliaire (bande ciliaire), l'espace supra ciliaire jusqu'à l'espace supra-choroïdien<sup>3</sup>. Elle traverse ensuite la sclère, par imbibition à travers les lamelles de collagène ainsi qu'à travers les espaces périvasculaires et périnerveux ; puis est réabsorbée par les vaisseaux sanguins orbitaires et lymphatiques de la conjonctive.

Il s'agit d'un flux relativement indépendant de la pression veineuse épisclérale. Ceci est du au caractère distensible et autorégulable de la choroïde maintenant un gradient de pression constant entre la chambre antérieure et les espaces supra-choroïdiens. Il est à noter qu'une infime partie de l'humeur aqueuse est drainée dans les veines vortiqueuses, voie accessoire également appelée uvéo-vortex, se drainant ensuite dans les veines ophtalmiques supérieures et inférieures.

*La voie trabéculaire* est responsable de 70 à 90% de l'excrétion aqueuse.

Le trabéculum, véritable filtre unidirectionnel de l'humeur aqueuse, est situé dans l'angle irido-cornéen. Embryologiquement, son origine est à la fois mésodermique et mésoenchymateuse.

Il s'agit d'un tissu conjonctif lacunaire de forme triangulaire à sommet antérieur, constitué de mailles de collagènes empilées qui permettent la filtration au niveau de sa partie pigmentée, laissant passer l'humeur aqueuse jusque dans le canal de Schlemm.

De la chambre antérieure au canal de Schlemm, le trabéculum est divisé en trois parties. On distingue le trabéculum uvéal, cornéoscléral puis cribiforme également appelé juxtacanaliculaire.

Le trabéculum uvéal, adjacent à la chambre antérieure, s'étend de l'anneau de Schwalbe jusqu'à la racine de l'iris en arrière. Le trabéculum cornéoscléral joint l'anneau de Schwalbe à l'éperon scléral. Enfin, le trabéculum cribiforme se situe entre le trabéculum cornéoscléral et le canal de Schlemm, dont il se confond avec la paroi interne et constitue 60 à 65% de la résistance de cette voie<sup>4</sup>. Ce trabéculum juxta-canaliculaire correspond histologiquement à un tissu conjonctif lâche constitué de quelques couches de cellules irrégulières dans une matrice extra-cellulaire<sup>5</sup>, contrairement à l'organisation lamellaire plus régulière des parties plus internes du trabéculum.

Le canal de Schlemm, circulaire, d'un diamètre d'environ 370 microns, chemine parallèle au limbe. Il est en totalité doublé d'une monocouche endothéliale.

Celui-ci s'abouche ensuite dans des canaux collecteurs efférents et des veines aqueuses, tous deux largement prédominants dans le quadrant inféronasal<sup>6</sup>, en densité et en taille. Il existe deux grands types de canaux collecteurs ; un système « direct » de canaux de grand calibre qui effectuent un très court trajet intra-scléral pour s'aboucher dans le système veineux épiscléral ; ainsi qu'un système « indirect » dont le trajet scléral est plus long qui se drainent éventuellement dans les veines épisclérales. Ces veines épisclérales rejoignent la veine ciliaire antérieure et ophthalmique supérieure, pour se drainer ensuite dans le sinus caverneux.

La capacité d'élimination de la voie trabéculaire est d'environ 0,2 microL/min/mmHg .

### ***Résistance à l'écoulement***

La compréhension de la résistance à l'écoulement est le point clé de la compréhension des mécanismes d'augmentation de la pression intra oculaire<sup>7</sup>.

La détermination du site précis de résistance maximale à l'écoulement est complexe, combinant plusieurs facteurs<sup>8</sup>. Le système d'évacuation est considéré comme une véritable pompe dynamique.

En première ligne, le maillage trabéculaire constitue un filtre important. Avec l'âge, on constate un enraidissement et un épaissement des fibres élastiques du trabéculum, notamment dû à une accumulation et à une modification de la composition de la matrice extra-cellulaire (plus riche en myociline, fibronectine, collagènes IV et VI) ; phénomène accentué et accéléré dans les yeux glaucomateux<sup>9,10</sup>, et potentialisé par les collyres hypotonisants. On estime qu'environ 75% de la résistance à l'écoulement au niveau du trabéculum se situe au niveau du tissu juxtacanaliculaire<sup>11</sup>, les espaces du maillage cornéoscléral étant trop grands pour fournir une résistance importante<sup>12</sup>.

Le mur interne du canal de Schlemm participe également en grande partie à cette résistance distale à l'évacuation d'humeur aqueuse. On retrouve dans l'endothélium du canal de Schlemm des vacuoles géantes, de différentes tailles, qui communiquent avec les tissus sous endothéliaux et avec la lumière du canal par des petits pores. Ces vacuoles sont sensibles à la pression intraoculaire en amont, ainsi qu'à la pression d'aval qui règne dans les canaux collecteurs et les veines aqueuses ; faisant varier leur nombre, leur taille et leur ouverture et permettant un transfert actif de fluide. L'étude anatomique de cette vacuolisation permet de supposer que le mur interne du canal de Schlemm ne participe pas en totalité sur 360° au drainage de l'humeur aqueuse. De plus, la densité de ces pores semble moins importante dans les yeux glaucomateux<sup>13</sup>.

La résistance à l'écoulement fait également intervenir la paroi externe du canal de Schlemm plus rigide dans les yeux glaucomateux contre laquelle la paroi interne, elle-même moins élastique, s'accrole sous l'effet de la pression intra oculaire<sup>14</sup>. Ces épisodes de fermeture

intermittente du canal sont également présents dans les yeux sains, mais de façon moins importante et beaucoup plus transitoire, du fait d'une large lumière du canal de Schlemm.

De même, les canaux collecteurs efférents jouent également un rôle dans la résistance à l'écoulement en raison d'un diamètre variable et d'une ouverture intermittente<sup>15,16</sup>. Ainsi, une augmentation de la pression intra oculaire est normalement responsable d'une augmentation compensatrice de l'ouverture de ces canaux collecteurs, phénomène diminué dans les yeux glaucomateux, proportionnellement à la sévérité de la maladie.

## Références

1. McLaren JW. Measurement of aqueous humor flow. *Exp Eye Res.* 2009 Apr;88(4):641–7.
2. Toris CB, Yablonski ME, Wang Y-L, Camras CB. Aqueous humor dynamics in the aging human eye. *Am J Ophthalmol.* 1999 Apr;127(4):407–12.
3. Alm A, Nilsson SFE. Uveoscleral outflow – A review. *Exp Eye Res.* 2009 Apr;88(4):760–8.
4. Peterson WS, Jocson VL, Sears ML. Resistance to Aqueous Outflow in the Rhesus Monkey Eye. *Am J Ophthalmol.* 1971 Aug;72(2):445–51.
5. Tamm ER. The trabecular meshwork outflow pathways: Structural and functional aspects. *Exp Eye Res.* 2009 Apr;88(4):648–55.
6. Dvorak-Theobald. Further Studies on the Canal of Schlemm. *Am J Ophthalmol.* 1955 Apr;39(4):65–89.
7. Levin L, Nilsson S, Ver Hoeve J, Wu S, Kaufman P, Alm A. *Adler's Physiology of the Eye.* 11th Edition; 2011.
8. Gillmann K, Mansouri K. Minimally Invasive Glaucoma Surgery: Where Is the Evidence? *Asia-Pac J Ophthalmol Phila Pa.* 2020 Jun 3;9(3):203–14.
9. Tektas O-Y, Lütjen-Drecoll E. Structural changes of the trabecular meshwork in different kinds of glaucoma. *Exp Eye Res.* 2009 Apr;88(4):769–75.
10. Schlunck G, Han H, Wecker T, Kampik D, Meyer-ter-Vehn T, Grehn F. Substrate Rigidity Modulates Cell–Matrix Interactions and Protein Expression in Human Trabecular Meshwork Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 Jan 1;49(1):262–9.
11. Grant WM. Further studies on facility of flow through the trabecular meshwork. *AMA Arch Ophthalmol.* 1958;60:523–533.
12. Carreon T, van der Merwe E, Fellman RL, Johnstone M, Bhattacharya SK. Aqueous outflow - a continuum from trabecular meshwork to episcleral veins. *Prog Retin Eye Res.* 2017 Mar;57:108–33.
13. Stamer W, Acott T. Current Understanding of Conventional Outflow Dysfunction in Glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2012 Mar;23(2):135–43.
14. Andrew NH, Akkach S, Casson RJ. A review of aqueous outflow resistance and its relevance to microinvasive glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol.* 2020 Jan;65(1):18–31.
15. Hann CR, Vercnocke AJ, Bentley MD, Jorgensen SM, Fautsch MP. Anatomic Changes in Schlemm's Canal and Collector Channels in Normal and Primary Open-Angle

- Glaucoma Eyes Using Low and High Perfusion Pressures. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2014 Sep 15;55(9):5834.
16. Bentley MD, Hann CR, Fautsch MP. Anatomical Variation of Human Collector Channel Orifices. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016 Mar;57(3):1153–9.



## Annexe 2: Les différentes MIGS disponibles

Ces nouvelles chirurgies mini invasives sont des nouvelles alternatives thérapeutiques dans l'algorithme de prise en charge des glaucomes(1)(2)(3). Ces dispositifs peuvent être classés en fonction du mécanisme d'évacuation de l'humeur aqueuse : augmentation de l'excrétion via le filtre trabéculaire, dérivation de l'humeur aqueuse vers l'espace supra choroïdien ou sous conjonctival. Ils peuvent également être classés selon l'abord chirurgical, *ab interno* (via la chambre antérieure) ou *ab externo* (via la sclère), même si ces derniers ne sont pas considérés comme des MIGS à proprement parler selon les dernières guidelines de l'EGS, du fait de leur caractère plus invasif. Nous détaillerons donc ici seulement les MIGS injectés *ab interno*.

	<b>VOIE TRABÉCULAIRE - CANALAIRE</b>	<b>VOIE SOUS - CONJONCTIVALE</b>	<b>VOIE SUPRA - CHOROÏDIENNE</b>
<b><i>AB INTERNO</i></b>	Istent°, I-Stent Inject°, I-Stent Inject W° (Glaukos) Hydrus° (Ivantis) Trabectome° (NeoMedix) GATT (Gonioscopy-assisted transluminal trabeculotomy) ELT (Excimer Laser Trabeculectomy) AbiC ou Ab interno Canaloplastie	Xen° (Allergan)	Cypass° (Alcon) <i>retiré du marché</i> Miniject° DO627 (iSTAR Medical) IStent Supra° (Glaukos)
<b><i>AB EXTERNO</i></b>	Canaloplastie ab externo	EX-PRESS° (Alcon) Innofocus°/Preserflo° MicroShunt (Santen)	STARflo° (iStar Medical) Goldshunt° (Solx)

### 1 – Augmentation de l'évacuation trabéculaire et dilatation du canal de Schlemm:

- ***Le drain HYDRUS° (Ivantis, Irvine, CA, USA)***

Le drain Hydrus est un croissant flexible de 8mm en nickel et titane permettant de dilater le Schlemm en l'injectant sous contrôle gonioscopique ab interno en nasal. Il s'étend sur 3 quadrants horaires environ. Une étude contrôlée randomisée(4) comparant la pose d'un drain Hydrus en fin de phakoémulsification à la chirurgie de cataracte isolée a montré une supériorité significative de la procédure combinée avec, au bout des 2 ans de suivi, 80% des yeux du groupe Hydrus avec une baisse pressionnelle de plus de 20%, contre 46% dans le groupe contrôle. Ces résultats ont été récemment confirmés par le grand essai contrôlé randomisé de l'étude HORIZON(5). L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est la formation secondaire de synéchies antérieures périphériques (14,9%), sans aucune chirurgie filtrante secondaire nécessaire.

➤ ***Le TRABECTOME° (NeoMedix, Tustin, CA, USA)***

Le Trabectome° permet une électro thermo ablation du trabéculum et de la paroi interne du canal de Schlemm sur 60 à 120° d'angle nasal. Il court-circuite la résistance trabéculaire en créant une communication directe entre la chambre antérieure et les canaux collecteurs. Il s'agit d'une trabéculéctomie ab interno. Le dispositif est composé d'une pièce à main jetable de 19,5 Gauges connectée à une pompe péristaltique d'irrigation-aspiration, ainsi qu'à un générateur électro-chirurgical à haute fréquence (550 kHz). Il a obtenu le marquage CE en 2009. Le Trabectome°, seul ou combiné à la chirurgie de phakoémulsification, permettrait une réduction de PIO allant de 29 à 41%, toute étiologie de glaucome confondue(6)(7) ;avec une efficacité supérieure dans le glaucome exfoliatif(8). Les performances pressionnelles du dispositif sont donc intéressantes, bien que moins efficaces que la chirurgie conventionnelle de trabéculéctomie ab externo avec Mitomycine(9), avec 43,5% de chirurgies secondaires à visée pressionnelle.

➤ ***La GATT gonioscopy-assisted transluminal trabeculotomy***

La GATT consiste en la réalisation d'une goniotomie par laquelle on insère un micro cathéter endo-illuminé sur les 360° du canal. Les deux extrémités du cathéter sont ensuite externalisées pour réaliser une trabéculotomie complète ab interno. Cette procédure réduirait la PIO de 35 à 39%(10).

➤ ***L'ELT Excimer Laser Trabeculectomy (Glautec AG, Nurnberg, Germany)***

Il s'agit d'un laser pulsé avec une longueur d'onde d'émission dans les UV à 308nm.

Il photoablate le trabéculum, réalisant des micropunctures. Cela entraîne une diminution de 23 à 30% de la PIO(11)(12)(13).

➤ ***Ab interno Canaloplastie ou ABiC***

L'ABiC permet d'accéder, cathétériser et viscodilater le canal de Schlemm, en utilisant un cathéter iTrack 250°. Aucune suture n'est nécessaire, et il n'y a aucun geste sur la sclère et la conjonctive. Korber et al. sont les premiers à publier des résultats favorables en 2017(14), suivi de Gallardo et al. démontrant l'efficacité de l'ABiC en utilisation seule ou combinée à la chirurgie de cataracte(15). En 1 an, ils rapportent une diminution de 33 à 35% de la pression intraoculaire.

2 - Dérivation de l'humeur aqueuse vers l'espace sous-conjonctival

➤ ***Implant XEN° (Allergan INC, Dublin, Ireland)***

Il s'agit d'un drain souple biocompatible en collagène hydrophile posé ab interno, composé de gélatine d'origine animale non résorbable, dont la longueur est de 6mm. Plusieurs dispositifs de diamètres différents ont été créés, notamment le XEN 140 et 63 (correspondant

au diamètre interne en microns), mais l'implant actuellement utilisé présente un diamètre interne de 45 microns, le XEN45. Il permet la création d'une bulle de filtration sous conjunctivo-ténonienne. L'absence de dissection des tissus limite ainsi l'inflammation et la cicatrisation excessive. Une injection sous conjonctivale de Mitomycine C 0,02mg/mL est souvent associée. L'implant Xen° permet une diminution de la PIO de 30 à 35% à 1 an de la chirurgie(16)(17)(18). Le principal inconvénient est le taux important de fibrose conjonctivale postopératoire avec un taux de needling allant jusqu'à 35 à 40% pendant de la première année de suivi(17)(16). Une pression intraoculaire basse en post opératoire précoce est un facteur pronostic important de succès chirurgical à long terme, et notamment de succès sans needling(19)

### 3 - Dérivation de l'humeur aqueuse vers l'espace supra-choroïdien

#### ➤ ***Le drain CYPASS° (Alcon INC, Fort Worth, TX, USA)***

Il s'agit d'un tube en polyamide de longueur 6,35mm, de diamètre intérieur 0,30mm et extérieur 0,43mm. Il est introduit ab interno à partir de la chambre antérieure en arrière de l'éperon scléral à la racine de l'iris vers l'espace supra-choroïdien. Situé entre la sclère et le corps ciliaire, il permet donc une communication directe entre la chambre antérieure et l'espace supra choroïdien. Les résultats à 5 ans de l'essai COMPASS(20) ont montré une perte endothéliale significative par rapport au groupe PKE seule (corrélée à la protrusion en chambre antérieure), conduisant au retrait du marché du dispositif le 29 aout 2018.

#### ➤ ***MINIject DO627 (iSTAR Medical)***

Il s'agit d'un dispositif de 5 mm de long également en matériau STAR, dérivé du drain STARflo°, préchargé dans un injecteur. Il est inséré entre l'éperon scléral et le corps ciliaire.

Il est actuellement en cours d'évaluation mais les premiers résultats semblent prometteurs(21). Une grande étude européenne STAR-II rapporte une baisse pressionnelle de 40% à 6 mois(22).

#### ➤ **Drain iStent Supra° (Glaukos)**

Il s'agit d'un implant en titane non ferromagnétique de 4mm de long et 165µm de diamètre injecté dans l'espace supra-choroïdien à partir de la chambre antérieure. Il n'y a que très peu d'études disponibles dans la littérature(23). Il ne semble pas y avoir d'effets indésirables majeurs rapportés pour l'instant, notamment pas de pertes endothéliales, mais le recul est insuffisant.

#### Références

1. Lavia C, Dallorto L, Maule M, Ceccarelli M, Fea AM. Minimally-invasive glaucoma surgeries (MIGS) for open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. Virgili G, editor. PLOS ONE. 2017 Aug 29;12(8):e0183142.
2. Manasses DT, Au L. The New Era of Glaucoma Micro-stent Surgery. *Ophthalmol Ther.* 2016 Dec;5(2):135–46.
3. Coleman AL, Richter G. Minimally invasive glaucoma surgery: current status and future prospects. *Clin Ophthalmol.* 2016 Jan;189.
4. Pfeiffer N, Garcia-Feijoo J, Martinez-de-la-Casa JM, Larrosa JM, Fea A, Lemij H, et al. A Randomized Trial of a Schlemm's Canal Microstent with Phacoemulsification for Reducing Intraocular Pressure in Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology.* 2015 Jul;122(7):1283–93.
5. Samuelson TW, Chang DF, Marquis R, Flowers B, Lim KS, Ahmed IIK, et al. A Schlemm Canal Microstent for Intraocular Pressure Reduction in Primary Open-Angle Glaucoma and Cataract. *Ophthalmology.* 2019 Jan;126(1):29–37.
6. Minckler D, Baerveldt G, Alfaro M, Francis B. Clinical Results with the Trabectome for Treatment of Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology.* 2005 Jun;112(6):962–7.
7. Francis BA, Minckler D, Dustin L, Kawji S, Yeh J, Sit A, et al. Combined cataract extraction and trabeculotomy by the internal approach for coexisting cataract and open-angle glaucoma: Initial results: *J Cataract Refract Surg.* 2008 Jul;34(7):1096–103.
8. Ting JLM, Damji KF, Stiles MC. Ab interno trabeculectomy: Outcomes in exfoliation versus primary open-angle glaucoma: *J Cataract Refract Surg.* 2012 Feb;38(2):315–23.
9. Jea SY, Francis BA, Vakili G, Filippopoulos T, Rhee DJ. Ab Interno Trabeculectomy Versus Trabeculectomy for Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology.* 2012 Jan;119(1):36–42.
10. Grover DS, Godfrey DG, Smith O, Feuer WJ, Montes de Oca I, Fellman RL. Gonioscopy-Assisted Transluminal Trabeculotomy, Ab Interno Trabeculotomy. *Ophthalmology.* 2014 Apr;121(4):855–61.
11. Babighian S, Rapizzi E, Galan A. Efficacy and Safety of ab interno Excimer Laser

- Trabeculotomy in Primary Open-Angle Glaucoma: Two Years of Follow-Up. *Ophthalmologica*. 2006;220(5):285–90.
12. Wilmsmeyer S, Philippin H, Funk J. Excimer laser trabeculotomy: a new, minimally invasive procedure for patients with glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006 Jun;244(6):670–6.
  13. Töteberg-Harms M, Hanson JV, Funk J. Cataract Surgery combined with excimer laser trabeculotomy to lower intraocular pressure: effectiveness dependent on preoperative IOP. *BMC Ophthalmol*. 2013 Dec;13(1):24.
  14. Körber N. Kanaloplastik ab interno – eine minimalinvasive Alternative. *Klin Monatsblätter Für Augenheilkd*. 2017 Aug;234(08):991–5.
  15. Gallardo MJ, Supnet RA, Ahmed IIK. Viscodilation of Schlemm’s canal for the reduction of IOP via an ab-interno approach. *Clin Ophthalmol*. 2018 Oct;Volume 12:2149–55.
  16. Mansouri K, Gillmann K, Rao HL, Guidotti J, Mermoud A. Prospective Evaluation of XEN Gel Implant in Eyes With Pseudoexfoliative Glaucoma: *J Glaucoma*. 2018 Oct;27(10):869–73.
  17. Karimi A, Lindfield D, Turnbull A, Dimitriou C, Bhatia B, Radwan M, et al. A multi-centre interventional case series of 259 ab-interno Xen gel implants for glaucoma, with and without combined cataract surgery. *Eye*. 2019 Mar;33(3):469–77.
  18. Grover DS, Flynn WJ, Bashford KP, Lewis RA, Duh Y-J, Nangia RS, et al. Performance and Safety of a New Ab Interno Gelatin Stent in Refractory Glaucoma at 12 Months. *Am J Ophthalmol*. 2017 Nov;183:25–36.
  19. Midha N, Rao HL, Mermoud A, Mansouri K. Identifying the predictors of needling after XEN gel implant. *Eye*. 2019 Mar;33(3):353–7.
  20. Reiss G, Clifford B, Vold S, He J, Hamilton C, Dickerson J, et al. Safety and Effectiveness of CyPass Supraciliary Micro-Stent in Primary Open-Angle Glaucoma: 5-Year Results from the COMPASS XT Study. *Am J Ophthalmol*. 2019 Dec;208:219–25.
  21. Denis P, Hirneiß C, Reddy KP, Kamarthy A, Calvo E, Hussain Z, et al. A First-in-Human Study of the Efficacy and Safety of MINIject in Patients with Medically Uncontrolled Open-Angle Glaucoma (STAR-I). *Ophthalmol Glaucoma*. 2019 Sep 1;2(5):290–7.
  22. García Feijoó J, Denis P, Hirneiß C, Aptel F, Perucho González L, Hussain Z, et al. A European Study of the Performance and Safety of MINIject in Patients With Medically Uncontrolled Open-angle Glaucoma (STAR-II). *J Glaucoma*. 2020 Oct;29(10):864–71.
  23. Figus M, Posarelli C, Passani A, Albert TG, Oddone F, Sframeli AT, et al. The supraciliary space as a suitable pathway for glaucoma surgery: Ho-hum or home run? *Surv Ophthalmol*. 2017 Nov 1;62(6):828–37.

## Annexe 3 : Récapitulatif des données descriptives de la littérature sur les iStents<sup>o</sup>

Auteur	Revue	Année	Schéma d'étude	Yeux N (patients)	Suivi (mois)	Age (A)	Intervention	Comparateur	Population
Ahmed et al. (COMPARE)	Ophthalmology	2019	ECR	152 (152)	12	67	2 iStents	Hydrus	GPAO
Samuelson et al.	Ophthalmology	2019	ECR	505 (505)	24	69	PKE + 2iStents Inject <sup>o</sup>	PKE seule	GPAO
Katz et al.	Clinical Ophthalmology	2018	ECR	119 (119)	42	65	1 iStent	2 ou 3 iStents	GPAO
Vold et al.	Ophthalmol Ther	2016	ECR	101 (101)	36	65	2 iStents	Monothérapie	GPAO
Fea et al.	Journal of Ophthalmology	2015	ECR	24 (24)	48	ND	PKE + 1 iStent	PKE seule	GPAO
Fea et al.	Clinical Ophthalmology	2014	ECR	192 (192)	12	65	2 iStents Inject <sup>o</sup>	Bithérapie	GPAO
Craven et al.	JCRS	2012	ECR	240 (239)	24	ND	PKE + 1 iStent	PKE seule	GAO
Samuelson et al.	Ophthalmology	2011	ECR	228 (228)	12	73	PKE + 1 iStent	PKE seule	GPAO
Fernandez-Barrientos et al.	IOVS	2010	ECR	33(33)	12	76	PKE+ 2 iStents	PKE seule	GAO
Salimi et al.	Journal of Glaucoma	2021	Prospective	124(124)	36	69	PKE+ 2 iStents Inject <sup>o</sup>	non	GAO GCFA
Berdhal et al.	Clin Exp Ophthalmol	2020	Prospective	53(53)	48	65	2 iStents Inject <sup>o</sup> + Travoprost	non	GPAO
Hernstadt et al.	Adv Ther	2019	Prospective	37(31)	12	69	PKE+ iStent	non	GCFA
Neuhann et al.	JCRS	2019	Prospective	65(43)	60	73	PKE+ 1 iStent	non	GAO
Salimi et al.	Ophthalmol Ther	2019	Prospective	118(71)	12	69	PKE+ 2 iStents Inject <sup>o</sup>	non	GAO GCFA
Hengerer et al.	Adv Ther	2018	Prospective	44(31)	36	71	2 iStent Inject <sup>o</sup> + PKE	non	GAO GCFA
Ferguson et al.	Journal of Glaucoma	2018	Prospective	59(59)	24	74	PKE + 1 iStent	non	GPAO
Hengerer et al.	Ophthalmol Ther	2018	Prospective	81(55)	36	73	PKE+ 2 iStents Inject <sup>o</sup>	non	GAO GCFA
Shiba et al.	Journal of Ophthalmology	2017	Prospective	10(10)	6	65	2 iStents	non	GPAO
Chang et al.	Clinical Ophthalmology	2017	Prospective	39(39)	36	63	2iStents inject <sup>o</sup> + Travoprost	non	GPAO
Lindstrom et al.	Adv Ther	2016	Prospective	57(57)	18	65	2 iStents Inject <sup>o</sup>	non	GPAO
Arriola-Villalobos et al.	Journal of Ophthalmology	2016	Prospective	20(20)	60	ND	PKE+ 2 iStents Inject <sup>o</sup>	non	GAO
Donnenfeld et al.	Clinical Ophthalmology	2015	Prospective	30(30)	36	67	2 iStents	non	GPAO
Khan et al.	JCRS	2015	Prospective	101(101)	12	77	PKE+ 2 iStents	PKE + Trabectome	GAO
Voskanyan et al.	Adv Ther	2014	Prospective	99(99)	12	66	2 iStents Inject <sup>o</sup>	non	GAO
Ahmed et al.	JCRS	2014	Prospective	39(39)	18	63	2 iStents +Travosprost	non	GPAO
Patel et al.	Clin Exp Ophthalmol	2013	Prospective	44(44)	6	77	PKE+ 1 iStent	non	GAO
Belovay et al.	JCRS	2012	Prospective	53(47)	12	78	PKE 2 iStents	PKE + 3 iStents	GAO

<b>Arriola-Villalobos et al.</b>	<b>BMJ</b>	<b>2012</b>	Prospective	19(19)	60	75	PKE + 1 IStent	non	GAO
<b>Spiegel et al.</b>	<b>EJO</b>	<b>2009</b>	Prospective	48(48)	12	76	1 IStent+ PKE	non	GAO
<b>Salimi et al.</b>	<b>Am J Ophthalmol</b>	<b>2021</b>	Rétrospective	158(107)	12	69	PKE+2 IStents Inject°	PKE seule	GCFA
<b>Hu YW et al.</b>	<b>EJO</b>	<b>2021</b>	Rétrospective	95(95)	12	75	PKE+ 2 IStents Inject°	non	GPAO
<b>Neuhann et al.</b>	<b>Eye Vis</b>	<b>2020</b>	Rétrospective	164(109)	24	77	PKE+ 2 IStents Inject°	non	GAO
<b>Silveira Seixas et al.</b>	<b>Clinical Ophthalmology</b>	<b>2020</b>	Rétrospective	86(49)	6	64	2 IStent Inject°	PKE+2 IStents Inject°	GPAO
<b>Ferguson et al.</b>	<b>Clinical Ophthalmology</b>	<b>2020</b>	Rétrospective	411(411)	72	77	PKE+ IStent	non	GPAO
<b>Clement et al.</b>	<b>Clinical Ophthalmology</b>	<b>2019</b>	Rétrospective	290(290)	12	71	PKE+ 2 IStents Inject°	non	GAO GCFA
<b>Guedes et al.</b>	<b>Adv Ther</b>	<b>2019</b>	Rétrospective	58(58)	12	71	PKE+ IStent	PKE+ 2 IStents Inject°	GPAO
<b>Manning et al.</b>	<b>Ophthalmol Ther</b>	<b>2019</b>	Rétrospective	137(137)	12	71	PKE+ IStent	PKE+ 2 IStents Inject°	GAO GCFA
<b>Buffet et al.</b>	<b>Journal of Glaucoma</b>	<b>2017</b>	Rétrospective	66(41)	24	71	PKE+ 2 IStents	non	GAO
<b>Seibold et al.</b>	<b>JCRS</b>	<b>2016</b>	Rétrospective	64(45)	12	74	PKE + 1 IStent	non	GPAO
<b>Kurji et al.</b>	<b>Can J Ophthalmol</b>	<b>2016</b>	Rétrospective	70(55)	12	75	PKE+ 2 IStents	PKE + Trabectome	GAO
<b>Gonnermann et al.</b>	<b>Clin Exp Ophthalmol</b>	<b>2016</b>	Retrospective	54(27)	12	74	PKE+ 2 IStents Inject°	PKE + Trabectome	GAO
<b>Klamann et al.</b>	<b>Clin Exp Ophthalmol</b>	<b>2015</b>	Rétrospective	35(35)	6	58	2 IStents Inject°	non	GAO



Auteur	Stent Génération	Wash out	Critère de succès principal	Résultat principal	Réduction PIO (%)	Réduction des collyres
Ahmed et al. (COMPARE)	1	O	M12 PIO ≤ 18 sans ttt M12 Réduction ≥ 20% sans ttt	9,3% vs 30,1% 13,3% vs 39,7%	5,2 vs 8,9	1,01
Samuelson et al.	2	O	M24 Réduction ≥ 20% sans ttt	77,3% vs 57,8%	31% vs 27%	1,2 vs 0,8
Katz et al.	1	O	M42 Réduction ≥ 20% sans ttt	61% vs 91% vs 91%	24 vs 22 vs 27	
Vold et al.	1	N	M36 PIO ≤ 18 sans ttt	91% vs 79%	43 vs 39	
Fea et al.	1	O	Réduction PIO	17,4 +/- 16,8 vs 6,6 +/- 19,3	17,4 +/- 16,8 vs 6,6 +/- 19,3	1,5 vs 0,8
Fea et al.	2	O	M12 Réduction ≥ 20% M12 PIO ≤ 18mmHg	94,7% vs 91,8% 92,6% vs 89,8%	38,4 +/- 13,6 vs 36,2 +/- 13	
Craven et al.	1	O	PIO ≤ 21 sans ttt	61% IC 90% (54-69) vs 50% IC 90% (42-57)	8,6 +/- 23,7 vs 5,0 +/- 24,1	1,4 vs 1,1
Samuelson et al.	1	O	PIO ≤ 21 sans ttt M12	72% IC 90% (65-79) vs 50% IC 90% (43-58)	67 vs 66	
Fernandez-Barrientos et al.	1	O	Facilité d'évacuation trabéculaire	275% vs 46% of increase	27,3 +/- 13,8 vs 16,1 +/- 11,6	1,1 vs 0,5
Salimi et al.	2	N	M36 PIO ≤ 18mmHg M36 PIO ≤ 15mmHg M36 PIO ≤ 12mmHg	96% 80% 42%	22	1,2
Berdhal et al.	2	O	M48 Réduction ≥ 20% PIO M48 PIO ≤ 18mmHg M48 PIO ≤ 15mmHg	90% 92% 83%	6,8	1
Hernstadt et al.	1	O	M12 Réduction ≥ 20% sans ttt	89,20%	40	1,4
Neuhann et al.	1	N	M60 PIO ≤ 18mmHg M60 PIO ≤ 15mmHg	92% 65%	38	1,5
Salimi et al.	2	N	M12 PIO ≤ 18mmHg M12 PIO ≤ 15mmHg M12 PIO ≤ 12mmHg	93% 70% 29%	17,8	1,3
Hengerer et al.	2	N	M36 PIO ≤ 18mmHg M36 PIO ≤ 15mmHg	97% 70%	42	2,4
Ferguson et al.	1	N	M36 Réduction ≥ 20% M36 PIO ≤ 18mmHg M36 PIO ≤ 15mmHg	63% 81% 81%	23	0,7
Hengerer et al.	2	N	M36 Réduction ≥ 20% sans ttt	78%	37	1,7
Shiba et al.	1	N	% Réduction PIO	5,1	27	ND
Chang et al.	2	O	M12 Réduction ≥ 20% avec diminution d'au moins un collyre	97%	8,4	1
Lindstrom et al.	2	O	M12 Réduction ≥ 20% sans ttt	100%	26,2 +/- 13,2	1
Arriola-Villalobos et al.	2	O	Réduction ≥ 20% sans ttt	33% M36, 20% M60	37	0,6
Donnenfeld et al.	1	O	M12 Réduction ≥ 20% sans ttt	92,3% IC 95% (79-98)	26,2	
Khan et al.	1	N	PIO ≤ 18 sans ttt M12	39% vs 14%	27 vs 16	1,64 vs 0,75

Voskanyan et al.	2	O	PIO<=18 sans ttt M12	66% IC95%(55-76)	29,0 +/- 23,2	
Ahmed et al.	1	O	M12 Réduction >=20% avec diminution d'1 collyre	100%	46,9+/-13,1	1
Patel et al.	1	N	Réduction PIO	23,3+/-34,5	23,3+/-34,5	1,7
Belovay et al.	1	N	Réduction PIO	20,2% vs 20,4%	20,2 vs 20,4	1,8 vs 2,2
Arriola-Villalobos et al.	1	N	Réduction PIO	16,30%	16,3	0,5
Spiegel et al.	1	N	PIO < 18mmHg avec ou sans ttt	61,9% PIO<18mmHg	19,8 +/- 23,5	1,2
Salimi et al.	2	N	M12 PIO<=18mmHg M12 PIO<=15mmHg M12 PIO<=12mmHG	97% vs 89% 76% vs 43% 24% vs 16%	27% vs 13%	1,1 vs 0,2
Hu YW et al.	2	N			8	1,3
Neuhann et al.	2	N	M24 Réduction PIO >=20% M24 PIO<=18mmHg M24 PIO <=15mmHg	54,5% 98,9% 53,4%	26,6	1,8
Silveira Seixas et al.	2	N	M6 Réduction PIO>=20% sans ttt	30,2% pour les 2 groupes confondus	29%	1,9
Ferguson et al.	1	N	M72 % Réduction PIO	20%	20	0,4
Clement et al.	2	N	M12 PIO<=18mmHg	95,80%	23,2	1,2
Guedes et al.	1+2	N	M12 PIO<=18mmHg M12 PIO<=15mmHg M12 PIO<=12mmHg	80% vs 100% 34,4% vs 73,9% 0% vs 26,1%	4,3 vs 19,1%	1,3 vs 1,6
Manning et al.	1+2	N	M12 PIO<=18mmHg M12 PIO<=15mmHG M12 Réduction PIO>=20%	92,5% vs 95,7% 71,6% vs 74,3% 62,7% vs 68,6%	23 vs 29%	1,5 vs 1,2
Buffet et al.	1	N	% Réduction PIO	10%	10	1
Seibold et al.	1	N	M12 Réduction >=20% ou Diminution d'au moins un collyre	76,10%	12%	0,4
Kurji et al.	1	N	Réduction >=20% sans ttt	4,7% vs 9,4% (p=0,255)	22 vs 24	0,4
Gonnermann et al.	2	N	Réduction >=20% et PIO<=21mmHg	70% vs 70%	34,3 +/-22,1 vs 30+/- 23,2	0,76 vs 0,64
Klamann et al.	2	N	Réduction PIO	GPAO 33% GEX35%	POAG 33 PEX35	1,3

*Adv Ther :Advances in Therapy; Can J Ophthalmol : Canadian Journal Ophthalmology ; Clin Exp Ophthalmol :Clinical and Experimental Ophthalmology ; ECR :Essai Clinique Randomisé; Eye Vis: Eye and Vision; IOVS: Investigative Ophthalmology and visual science; JCRS: Journal of Cataract and Refractive Surgery; Ophthalmol Ther : Ophthalmology and Therapy ; O :oui; N: Non ; NR : Non randomisée.*

## Annexe 4: Complications de la chirurgie combinée phakoémulsification et implantation d'iStent<sup>o</sup> : Données de la littérature<sup>1-27</sup>

Complications	Incidence (%)
Echec de pose	2,0 - 4,6
Malposition du stent	1,8 - 8,6
Obstruction du stent (iris, sang)	0,3 - 15
Hyphéma persistant >J3	2,3 - 6,9
Iritis, Uvéite, Rebond inflammatoire	0,8 - 6,0
Œdème maculaire cystoïde (Irvine Gass)	0,9 - 1,0
Hypotonie <5mmHg	0 - 4,0
Pics d'hypertonie intra oculaire ≥ M1	1,7 - 16,0
Glaucome malin	0 - 1,0
Opacification Capsule Postérieure Significative	2,7 - 15,0
Interventions secondaires:	
Chirurgies filtrantes	0 - 7,4
XEN <sup>o</sup>	0 - 2,1
Cyclo-affaiblissement	0 - 2,6
Tubes de drainage	0 - 5,0

### Références

1. Popovic M, Campos-Moller X, Saheb H, K Ahmed II. 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.* 2018;12(2):67–84.
2. Spiegel D, Wetzel W, Neuhann T, Stürmer J, Höh H, García-Feijoo J, et al. Coexistent Primary Open-Angle Glaucoma and Cataract: Interim Analysis of a Trabecular Micro-Bypass Stent and Concurrent Cataract Surgery. *Eur J Ophthalmol.* 2009 May;19(3):393–9.
3. Fernández-Barrientos Y, García-Feijoo J, Martínez-de-la-Casa JM, Pablo LE, Fernández-Pérez C, García Sánchez J. Fluorophotometric Study of the Effect of the Glaukos Trabecular Microbypass Stent on Aqueous Humor Dynamics. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2010 Jul 1;51(7):3327.
4. Samuelson TW, Katz LJ, Wells JM, Duh Y-J, Giamporcaro JE. Randomized Evaluation of the Trabecular Micro-Bypass Stent with Phacoemulsification in Patients with Glaucoma and Cataract. *Ophthalmology.* 2011 Mar;118(3):459–67.
5. Arriola-Villalobos P, Martínez-de-la-Casa JM, Díaz-Valle D, Fernández-Pérez C, García-Sánchez J, García-Feijoo J. Combined iStent trabecular micro-bypass stent implantation and phacoemulsification for coexistent open-angle glaucoma and cataract: a long-term study. *Br J Ophthalmol.* 2012 May;96(5):645–9.
6. Craven RE, Katz JL, Wells JM, Giamporcaro JE. Cataract surgery with trabecular micro-bypass stent implantation in patients with mild-to-moderate open-angle glaucoma and cataract: Two-year follow-up: *J Cataract Refract Surg.* 2012 Aug;38(8):1339–45.
7. Belovay GW, Naqi A, Chan BJ, Rateb M, Ahmed IIK. Using multiple trabecular micro-bypass stents in cataract patients to treat open-angle glaucoma: *J Cataract Refract Surg.* 2012 Nov;38(11):1911–7.
8. Patel I, de Klerk TA, Au L. Manchester iStent study: early results from a prospective UK case series: Manchester iStent study. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2013 May;n/a-n/a.

9. Fea AM, Consolandi G, Zola M, Pignata G, Cannizzo P, Lavia C, et al. Micro-Bypass Implantation for Primary Open-Angle Glaucoma Combined with Phacoemulsification: 4-Year Follow-Up. *J Ophthalmol.* 2015;2015:1–4.
10. Khan M, Saheb H, Neelakantan A, Fellman R, Vest Z, Harasymowycz P, et al. Efficacy and safety of combined cataract surgery with 2 trabecular microbypass stents versus ab interno trabeculotomy. *J Cataract Refract Surg.* 2015 Aug;41(8):1716–24.
11. Arriola-Villalobos P, Martinez-de-la-Casa JM, Diaz-Valle D, Morales-Fernandez L, Fernandez-Perez C, Garcia-Feijoo J. Glaukos iStent inject® Trabecular Micro-Bypass Implantation Associated with Cataract Surgery in Patients with Coexisting Cataract and Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension: A Long-Term Study. *J Ophthalmol.* 2016;2016:1–7.
12. Gonnermann J, Bertelmann E, Pahlitzsch M, Maier-Wenzel A-KB, Torun N, Klamann MKJ. Contralateral eye comparison study in MICS & MIGS: Trabectome® vs. iStent inject®. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017 Feb;255(2):359–65.
13. Kurji K, Rudnisky CJ, Rayat JS, Arora S, Sandhu S, Damji KF, et al. Phaco-trabectome versus phaco-iStent in patients with open-angle glaucoma. *Can J Ophthalmol.* 2017 Feb;52(1):99–106.
14. Seibold LK, Gamett KM, Kennedy JB, Mulvahill MJ, Kroehl ME, SooHoo JR, et al. Outcomes after combined phacoemulsification and trabecular microbypass stent implantation in controlled open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg.* 2016 Sep;42(9):1332–8.
15. Buffet J, Brasnu E, Baudouin C, Labbé A. Efficacy of 2 Trabecular Micro-Bypass Stents During Phacoemulsification for Mild to Advanced Primary Open-angle Glaucoma Controlled With Topical Hypotensive Medications. *J Glaucoma.* 2017 Dec;26(12):1149–54.
16. Hengerer FH, Auffarth GU, Riffel C, Conrad-Hengerer I. Prospective, Non-randomized, 36-Month Study of Second-Generation Trabecular Micro-Bypass Stents with Phacoemulsification in Eyes with Various Types of Glaucoma. *Ophthalmol Ther.* 2018 Dec;7(2):405–15.
17. Ferguson T, Swan R, Ibach M, Schweitzer J, Sudhagoni R, Berdahl JP. Evaluation of a Trabecular Microbypass Stent With Cataract Extraction in Severe Primary Open-angle Glaucoma. *J Glaucoma.* 2018 Jan;27(1):71–6.
18. Samuelson TW, Sarkisian SR, Lubeck DM, Stiles MC, Duh Y-J, Romo EA, et al. Prospective, Randomized, Controlled Pivotal Trial of an Ab Interno Implanted Trabecular Micro-Bypass in Primary Open-Angle Glaucoma and Cataract. *Ophthalmology.* 2019 Jun;126(6):811–21.
19. Manning D. Real-world Case Series of iStent or iStent inject Trabecular Micro-Bypass Stents Combined with Cataract Surgery. *Ophthalmol Ther.* 2019 Dec;8(4):549–61.
20. Guedes RAP, Gravina DM, Lake JC, Guedes VMP, Chaoubah A. One-Year Comparative Evaluation of iStent or iStent inject Implantation Combined with Cataract Surgery in a Single Center. *Adv Ther.* 2019;36(10):2797–810.
21. Clement CI, Howes F, Ioannidis AS, Shiu M, Manning D. One-year outcomes following implantation of second-generation trabecular micro-bypass stents in conjunction with cataract surgery for various types of glaucoma or ocular hypertension: multicenter, multi-surgeon study. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2019 Mar 13;13:491–9.
22. Salimi A, Lapointe J, Harasymowycz P. One-Year Outcomes of Second-Generation Trabecular Micro-Bypass Stents (iStent Inject) Implantation with Cataract Surgery in Different Glaucoma Subtypes and Severities. *Ophthalmol Ther.* 2019 Dec;8(4):563–75.
23. Neuhann TH, Hornbeak DM, Neuhann RT, Giamporcaro JE. Long-term effectiveness and safety of trabecular microbypass stent implantation with cataract surgery in patients with glaucoma or ocular hypertension: Five-year outcomes. *J Cataract Refract Surg.* 2019 Mar 1;45(3):312–20.

24. Ferguson TJ, Mechels KB, Dockter Z, Bleeker A, Ibach M, Schweitzer J, et al. iStent Trabecular Microbypass Stent Implantation with Phacoemulsification in Patients with Open-Angle Glaucoma: 6-Year Outcomes. *Clin Ophthalmol*. 2020 Jul;Volume 14:1859–66.
25. Silveira Seixas RC, Balbino M, Basile Neto A, de Alcantara Almeida Costa A, Jordão ML da S, Russ HHA. Mid-Term Evaluation of iStent Inject® Trabecular Micro-Bypass Stent Implantation with or without Phacoemulsification: A Retrospective Study. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2020 Dec 16;14:4403–13.
26. Neuhann R, Neuhann T. Second-generation trabecular micro-bypass stent implantation: Retrospective analysis after 12- and 24-month follow-up. *Eye Vis*. 2020 Jan 10;7(1):1.
27. Salimi A, Abu-Nada M, Harasymowycz P. Matched Cohort Study of Cataract Surgery With and Without Trabecular Microbypass Stent Implantation in Primary Angle-Closure Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2021 Apr 1;224:310–20.

## Annexe 5: Complications de la chirurgie filtrante conventionnelle : Données de la littérature

Complications	Incidence (%)
Hyphéma post-opératoire <sup>1-8</sup>	2,0 - 27,0
Seidel <sup>3-5,9-11</sup>	0,8 - 30,0
Hypotonie <5mmHg <sup>3,4,6,10</sup>	1,4 - 39,0
Chambre antérieure étroite <sup>2-6,12</sup>	1,8 - 17,3
Décollement choroïdien <sup>1-3,5,6</sup>	5,0 - 17,0
Hémorragie supra-choroïdienne <sup>3,5</sup>	0,4 - 3,0
Baisse d'acuité visuelle >4lignes <sup>1,13,14</sup>	0 - 21,0
Glaucome malin <sup>3,5,6,10</sup>	0,1 - 1,5
Fibrose de la bulle <sup>2,3,5,6</sup>	6,0 - 23,0
Blébite	0,2 - 5,0
Avec endophtalmie <sup>3,5,10,14,15</sup>	0,2 - 9,6
Œdème maculaire (Irvine Gass) <sup>3,5</sup>	0,2 - 3,0
Cataracte significative <sup>2,7,12</sup>	1,2 - 57,4

### Références

1. Edmunds B, Thompson JR, Salmon JF, Wormald RP. The National Survey of Trabeculectomy. III. Early and late complications. *Eye*. 2002 May;16(3):297–303.
2. The Advanced Glaucoma Intervention Study, 8: Risk of Cataract Formation After Trabeculectomy. *Arch Ophthalmol*. 2001 Dec 1;119(12):1771.
3. Jampel HD, Musch DC, Gillespie BW, Lichter PR, Wright MM, Guire KE. Perioperative Complications of Trabeculectomy in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS). *Am J Ophthalmol*. 2005 Jul;140(1):16–22.
4. Bevin TH, Moltano AC, Herbison P. Otago Glaucoma Surgery Outcome Study: long-term results of 841 trabeculectomies. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2008 Nov;36(8):731–7.
5. Gedde SJ, Singh K, Schiffman JC, Feuer WJ. The Tube Versus Trabeculectomy Study: interpretation of results and application to clinical practice. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012 Mar;23(2):118–26.
6. Stalmans I. Safe trabeculectomy technique: long term outcome. *Br J Ophthalmol*. 2006 Jan 1;90(1):44–7.
7. Mermoud, A., Schnyder, C. C., Sickenberg, M., Chiou, A. G. Y., Hédiguer, S. E. A., & Faggioni, R. (1999). Comparison of deep sclerectomy with collagen implant and trabeculectomy in open-angle glaucoma. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 25(3), 323–331.
8. Lachkar, Y., Neverauskiene, J., Jeanteur-lunel, M.-N., Gracies, H., Berkani, M., Ecoffet, M., Demailly, P. (2004). Nonpenetrating Deep Sclerectomy: A 6-Year Retrospective Study. *European Journal of Ophthalmology*, 14(1), 26–36.
9. Salim S. Current variations of glaucoma filtration surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012 Mar;23(2):89–95.
10. Tan Y-L. Postoperative Complications After Glaucoma Surgery for Primary Angle-Closure Glaucoma vs Primary Open-Angle Glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2011 Aug 1;129(8):987.
11. DeBry PW. Incidence of Late-Onset Bleb-Related Complications Following Trabeculectomy With Mitomycin. *Arch Ophthalmol*. 2002 Mar 1;120(3):297.

12. Bissig, A., Rivier, D., Zaninetti, M., Shaarawy, T., Mermoud, A., & Roy, S. (2008). Ten Years Follow-up After Deep Sclerectomy With Collagen Implant. *Journal of Glaucoma*, 17(8), 680–686.
13. Law SK. Severe Loss of Central Vision in Patients With Advanced Glaucoma Undergoing Trabeculectomy. *Arch Ophthalmol*. 2007 Aug 1;125(8):1044.
14. Jampel HD, Solus JF, Tracey PA, Gilbert DL, Loyd TL, Jefferys JL, et al. Outcomes and Bleb-Related Complications of Trabeculectomy. *Ophthalmology*. 2012 Apr;119(4):712–22.
15. Zahid S, Musch DC, Niziol LM, Lichter PR. Risk of Endophthalmitis and Other Long-Term Complications of Trabeculectomy in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS). *Am J Ophthalmol*. 2013 Apr;155(4):674–680.e1.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.



## **Registry Study of Two Trabecular Micro-bypass Stents Implantation Combined With Cataract Surgery in Various Glaucoma Types and Severities: Long-Term Real-life Outcomes**

**Purpose:** To assess the long-term efficacy and safety of two trabecular micro-bypass iStents<sup>®</sup> implantation with concomitant cataract surgery in a real-life setting.

**Methods:** Registry study performed at Bordeaux University Hospital including patients with various subtypes and severities of glaucoma, who underwent phacoemulsification followed by *ab interno* gonioscopically guided implantation of 2 iStents<sup>®</sup> between November 2010 and December 2017. Postoperatively, subjects were assessed on day 3, 15, month 1, 3, 6, 12, and then every 6 months for a period of 4 years follow-up. IOP (tonometry), number of medications and complications were assessed at each visit. Association of baseline characteristics with failure of the procedure was evaluated in a multivariate analysis.

**Results:** 138 eyes of 91 subjects were included in the analysis. The mean follow-up was 31.8 +/- 16.2 months. Mean baseline IOP was 18.01 +/- 5.39 mmHg with a mean number of 2.3 +/- 1.1 hypotensive medications. 59.4% of eyes at 1 year and 53.9% at 3 years achieved an IOP reduction of  $\geq 20\%$  from baseline or an IOP  $\leq 18$  mmHg with a reduction of at least 1 medication. Among these eyes, the mean IOP reduction was 22.6% at 1 year with a 76% decrease in the number of medications; and was stable over time with a mean 22.3% IOP reduction at the last follow-up visit and the number of medications reduced by 72%. 84.13% (n=53) of these eyes were medication-free at one month and 70.37% (n=38) at one year. There were no serious adverse events related to the device; frequently reported events included transient IOP spikes (above 30% from baseline); 9 eyes required additional glaucoma surgery. Male gender, thinner RNFL and decreased ACD were significantly associated with failure.

**Conclusion:** This study shows in a real-life setting that cataract surgery with iStents<sup>®</sup> implantation is a valuable option in mild-to-moderate glaucoma, allowing a decreased medication burden due to a safe and sustained reduction in IOP.

**MOTS CLES :** Glaucoma, Trabecular micro-bypass, Registry study, Real-life outcomes

**DISCIPLINE :** OPHTALMOLOGIE