

2021-2022

# THÈSE

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Qualification en OPHTALMOLOGIE**

## **Evaluation des facteurs de risque de fibrose précoce des dispositifs filtrants XEN45® en chirurgie de glaucome à angle ouvert**

Une étude de cohorte rétrospective multicentrique

**IFRAH Tristan**

Né le 04/12/1993

Sous la direction de M. BIELEFELD Victor

Membres du jury

M. le Professeur REYNIER Pascal | Président

M. le Docteur BIELEFELD Victor | Directeur

Mme le Docteur CAIGNARD Angélique | Membre

M. le Docteur GOHIER Philippe | Membre

Soutenue publiquement le :  
26/09/2022



# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné Tristan IFRAH  
déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une  
partie d'un document publié sur toutes formes de support, y compris l'internet,  
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.  
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées  
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant le

# LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

---

**Doyen de la Faculté** : Pr Nicolas Lerolle

**Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie** : Pr  
Frédéric Lagarce

**Directeur du département de médecine** : Pr Cédric Annweiler

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

|                             |  |           |
|-----------------------------|--|-----------|
| ABRAHAM Pierre              | Physiologie                                    | Médecine  |
| ANNWEILER Cédric            | Gériatrie et biologie du vieillissement        | Médecine  |
| ASFAR Pierre                | Réanimation                                    | Médecine  |
| AUBE Christophe             | Radiologie et imagerie médicale                | Médecine  |
| AUGUSTO Jean-François       | Néphrologie                                    | Médecine  |
| BAUFRETON Christophe        | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire       | Médecine  |
| BELLANGER William           | Médecine Générale                              | Médecine  |
| BENOIT Jean-Pierre          | Pharmacotechnie                                | Pharmacie |
| BIGOT Pierre                | Urologie                                       | Médecine  |
| BONNEAU Dominique           | Génétique                                      | Médecine  |
| BOUCHARA Jean-Philippe      | Parasitologie et mycologie                     | Médecine  |
| BOUET Pierre-Emmanuel       | Gynécologie-obstétrique                        | Médecine  |
| BOUVARD Béatrice            | Rhumatologie                                   | Médecine  |
| BOURSIER Jérôme             | Gastroentérologie ; hépatologie                | Médecine  |
| BRIET Marie                 | Pharmacologie                                  | Médecine  |
| CALES Paul                  | Gastroentérologie ; hépatologie                | Médecine  |
| CAMPONE Mario               | Cancérologie ; radiothérapie                   | Médecine  |
| CAROLI-BOSC François-Xavier | Gastroentérologie ; hépatologie                | Médecine  |
| CONNAN Laurent              | Médecine générale                              | Médecine  |
| COPIN Marie-Christine       | Anatomie et cytologie pathologiques            | Médecine  |
| COUTANT Régis               | Pédiatrie                                      | Médecine  |
| CUSTAUD Marc-Antoine        | Physiologie                                    | Médecine  |
| DE CASABIANCA Catherine     | Médecine Générale                              | Médecine  |
| DESCAMPS Philippe           | Gynécologie-obstétrique                        | Médecine  |
| D'ESCATHA Alexis            | Médecine et santé au travail                   | Médecine  |
| DINOMAS Mickaël             | Médecine physique et de réadaptation           | Médecine  |
| DIQUET Bertrand             | Pharmacologie                                  | Médecine  |
| DUBEE Vincent               | Maladies Infectieuses et Tropicales            | Médecine  |
| DUCANCELLE Alexandra        | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière | Médecine  |
| DUVAL Olivier               | Chimie thérapeutique                           | Pharmacie |
| DUVERGER Philippe           | Pédopsychiatrie                                | Médecine  |
| EVEILLARD Mathieu           | Bactériologie-virologie                        | Pharmacie |
| FAURE Sébastien             | Pharmacologie physiologie                      | Pharmacie |

|                          |   |           |
|--------------------------|---|-----------|
| FOURNIER Henri-Dominique | Anatomie  | Médecine  |
| FURBER Alain             | Cardiologie   | Médecine  |
| GAGNADOUX Frédéric       | Pneumologie   | Médecine  |
| GOHIER Bénédicte         | Psychiatrie d'adultes                                       | Médecine  |
| GUARDIOLA Philippe       | Hématologie ; transfusion                                   | Médecine  |
| GUILET David             | Chimie analytique   | Pharmacie |
| GUITTON Christophe       | Médecine intensive-réanimation                              | Médecine  |
| HAMY Antoine             | Chirurgie générale  | Médecine  |
| HENNI Samir              | Médecine Vasculaire   | Médecine  |
| HUNAUT-BERGER Mathilde   | Hématologie ; transfusion                                   | Médecine  |
| IFRAH Norbert            | Hématologie ; transfusion                                   | Médecine  |
| JEANNIN Pascale          | Immunologie   | Médecine  |
| KEMPF Marie              | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière              | Médecine  |
| LACCOURREYE Laurent      | Oto-rhino-laryngologie                                      | Médecine  |
| LAGARCE Frédéric         | Biopharmacie  | Pharmacie |
| LARCHER Gérald           | Biochimie et biologie moléculaires                          | Pharmacie |
| LASOCKI Sigismond        | Anesthésiologie-réanimation                                 | Médecine  |
| LEGENDRE Guillaume       | Gynécologie-obstétrique                                     | Médecine  |
| LEGRAND Erick            | Rhumatologie  | Médecine  |
| LERMITE Emilie           | Chirurgie générale  | Médecine  |
| LEROLLE Nicolas          | Réanimation   | Médecine  |
| LUNEL-FABIANI Françoise  | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière              | Médecine  |
| MARCHAIS Véronique       | Bactériologie-virologie                                     | Pharmacie |
| MARTIN Ludovic           | Dermato-vénéréologie  | Médecine  |
| MAY-PANLOUP Pascale      | Biologie et médecine du développement et de la reproduction | Médecine  |
| MENEI Philippe           | Neurochirurgie  | Médecine  |
| MERCAT Alain             | Réanimation   | Médecine  |
| PAPON Nicolas            | Parasitologie et mycologie médicale                         | Pharmacie |
| PASSIRANI Catherine      | Chimie générale   | Pharmacie |
| PELLIER Isabelle         | Pédiatrie   | Médecine  |
| PETIT Audrey             | Médecine et Santé au Travail                                | Médecine  |
| PICQUET Jean             | Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire                  | Médecine  |
| PODEVIN Guillaume        | Chirurgie infantile   | Médecine  |
| PROCACCIO Vincent        | Génétique   | Médecine  |
| PRUNIER Delphine         | Biochimie et Biologie Moléculaire                           | Médecine  |
| PRUNIER Fabrice          | Cardiologie   | Médecine  |
| REYNIER Pascal           | Biochimie et biologie moléculaire                           | Médecine  |
| RICHARD Isabelle         | Médecine physique et de réadaptation                        | Médecine  |
| RICHOMME Pascal          | Pharmacognosie  | Pharmacie |
| RODIEN Patrice           | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques            | Médecine  |

|                              |  |           |
|------------------------------|--|-----------|
| ROQUELAURE Yves              | Médecine et santé au travail                       | Médecine  |
| ROUGE-MAILLART Clotilde      | Médecine légale et droit de la santé               | Médecine  |
| ROUSSEAU Audrey              | Anatomie et cytologie pathologiques                | Médecine  |
| ROUSSEAU Pascal              | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique | Médecine  |
| ROUSSELET Marie-Christine    | Anatomie et cytologie pathologiques                | Médecine  |
| ROY Pierre-Marie             | Médecine d'urgence                                 | Médecine  |
| SAULNIER Patrick             | Biophysique et Biostatistiques                     | Pharmacie |
| SERAPHIN Denis               | Chimie organique                                   | Pharmacie |
| SCHMIDT Aline                | Hématologie ; transfusion                          | Médecine  |
| TRZEPIZUR Wojciech           | Pneumologie  | Médecine  |
| UGO Valérie                  | Hématologie ; transfusion                          | Médecine  |
| URBAN Thierry                | Pneumologie  | Médecine  |
| VAN BOGAERT Patrick          | Pédiatrie  | Médecine  |
| VENARA Aurélien              | Chirurgie viscérale et digestive                   | Médecine  |
| VENIER-JULIENNE Marie-Claire | Pharmacotechnie                                    | Pharmacie |
| VERNY Christophe             | Neurologie   | Médecine  |
| WILLOTEAUX Serge             | Radiologie et imagerie médicale                    | Médecine  |

#### MAÎTRES DE CONFÉRENCES

|                    |  |           |
|--------------------|--|-----------|
| ANGOULVANT Cécile  | Médecine Générale                                | Médecine  |
| BAGLIN Isabelle    | Chimie thérapeutique                             | Pharmacie |
| BASTIAT Guillaume  | Biophysique et Biostatistiques                   | Pharmacie |
| BEAUVILLAIN Céline | Immunologie                                      | Médecine  |
| BEGUE Cyril        | Médecine générale                                | Médecine  |
| BELIZNA Cristina   | Médecine interne                                 | Médecine  |
| BELONCLE François  | Réanimation                                      | Médecine  |
| BENOIT Jacqueline  | Pharmacologie                                    | Pharmacie |
| BESSAGUET Flavien  | Physiologie Pharmacologie                        | Pharmacie |
| BIERE Loïc         | Cardiologie                                      | Médecine  |
| BLANCHET Odile     | Hématologie ; transfusion                        | Médecine  |
| BOISARD Séverine   | Chimie analytique                                | Pharmacie |
| BRIET Claire       | Endocrinologie, Diabète et maladies métaboliques | Médecine  |
| BRIS Céline        | Biochimie et biologie moléculaire                | Pharmacie |
| CAPITAIN Olivier   | Cancérologie ; radiothérapie                     | Médecine  |
| CASSEREAU Julien   | Neurologie                                       | Médecine  |
| CHEVALIER Sylvie   | Biologie cellulaire                              | Médecine  |
| CLERE Nicolas      | Pharmacologie / physiologie                      | Pharmacie |

|                                |  |           |
|--------------------------------|--|-----------|
| COLIN Estelle                  | Génétique                                    | Médecine  |
| DERBRE Séverine                | Pharmacognosie                               | Pharmacie |
| DESHAYES Caroline              | Bactériologie virologie                      | Pharmacie |
| FERRE Marc                     | Biologie moléculaire                         | Médecine  |
| FORTRAT Jacques-Olivier        | Physiologie                                  | Médecine  |
| GUELFF Jessica                 | Médecine Générale                            | Médecine  |
| HAMEL Jean-François            | Biostatistiques, informatique médicale       | Médicale  |
| HELESBEUX Jean-Jacques         | Chimie organique                             | Pharmacie |
| HERIVAUX Anaïs                 | Biotechnologie                               | Pharmacie |
| HINDRE François                | Biophysique                                  | Médecine  |
| JOUSSET-THULLIER Nathalie      | Médecine légale et droit de la santé         | Médecine  |
| JUDALET-ILLAND Ghislaine       | Médecine générale                            | Médecine  |
| KHIATI Salim                   | Biochimie et biologie moléculaire            | Médecine  |
| KUN-DARBOIS Daniel             | Chirurgie maxillo-faciale et<br>stomatologie | Médecine  |
| LACOEUILLE Franck              | Radiopharmacie                               | Pharmacie |
| LANDREAU Anne                  | Botanique/ Mycologie                         | Pharmacie |
| LEBDAI Souhil                  | Urologie                                     | Médecine  |
| LEGEAY Samuel                  | Pharmacocinétique                            | Pharmacie |
| LEMEE Jean-Michel              | Neurochirurgie                               | Médecine  |
| LE RAY-RICHOMME Anne-<br>Marie | Pharmacognosie                               | Pharmacie |
| LEPELTIER Elise                | Chimie générale                              | Pharmacie |
| LETOURNEL Franck               | Biologie cellulaire                          | Médecine  |
| LIBOUBAN Hélène                | Histologie                                   | Médecine  |
| LUQUE PAZ Damien               | Hématologie biologique                       | Médecine  |
| MABILLEAU Guillaume            | Histologie, embryologie et<br>cytogénétique  | Médecine  |
| MALLET Sabine                  | Chimie Analytique                            | Pharmacie |
| MAROT Agnès                    | Parasitologie et mycologie médicale          | Pharmacie |
| MESLIER Nicole                 | Physiologie                                  | Médecine  |
| MIOT Charline                  | Immunologie                                  | Médecine  |
| MOUILLIE Jean-Marc             | Philosophie                                  | Médecine  |
| NAIL BILLAUD Sandrine          | Immunologie                                  | Pharmacie |
| PAILHORIE Hélène               | Bactériologie-virologie                      | Médecine  |
| PAPON Xavier                   | Anatomie                                     | Médecine  |
| PASCO-PAPON Anne               | Radiologie et imagerie médicale              | Médecine  |
| PECH Brigitte                  | Pharmacotechnie                              | Pharmacie |
| PENCHAUD Anne-Laurence         | Sociologie                                   | Médecine  |
| PIHET Marc                     | Parasitologie et mycologie                   | Médecine  |
| POIROUX Laurent                | Sciences infirmières                         | Médecine  |
| PY Thibaut                     | Médecine Générale                            | Médecine  |
| RAMOND-ROQUIN Aline            | Médecine Générale                            | Médecine  |
| RINEAU Emmanuel                | Anesthésiologie réanimation                  | Médecine  |
| RIOU Jérémie                   | Biostatistiques                              | Pharmacie |
| RIQUIN Elise                   | Pédopsychiatrie ; addictologie               | Médecine  |
| ROGER Emilie                   | Pharmacotechnie                              | Pharmacie |
| SAVARY Camille                 | Pharmacologie-Toxicologie                    | Pharmacie |

|                             |   |           |
|-----------------------------|---|-----------|
| SCHMITT Françoise           | Chirurgie infantile                           | Médecine  |
| SCHINKOWITZ Andréas         | Pharmacognosie                                | Pharmacie |
| SPIESSER-ROBELET Laurence   | Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique | Pharmacie |
| TESSIER-CAZENEUVE Christine | Médecine Générale                             | Médecine  |
| TEXIER-LEGENDRE Gaëlle      | Médecine Générale                             | Médecine  |
| VIAULT Guillaume            | Chimie organique                              | Pharmacie |

#### AUTRES ENSEIGNANTS

|                         |                        |           |
|-------------------------|------------------------|-----------|
| <b>PRCE</b>             |                        |           |
| AUTRET Erwan            | Anglais                | Médecine  |
| BARBEROUSSE Michel      | Informatique           | Médecine  |
| BRUNOIS-DEBU Isabelle   | Anglais                | Pharmacie |
| FISBACH Martine         | Anglais                | Médecine  |
| O'SULLIVAN Kayleigh     | Anglais                | Médecine  |
|                         |                        |           |
| <b>PAST</b>             |                        |           |
| CAVAILLON Pascal        | Pharmacie Industrielle | Pharmacie |
| DILÉ Nathalie           | Officine               | Pharmacie |
| MOAL Frédéric           | Pharmacie clinique     | Pharmacie |
| PAPIN-PUREN Claire      | Officine               | Pharmacie |
| SAVARY Dominique        | Médecine d'urgence     | Médecine  |
|                         |                        |           |
| <b>ATER</b>             |                        |           |
| Arrivée prévue nov 2021 | Immunologie            | Pharmacie |
|                         |                        |           |
|                         |                        |           |
| <b>PLP</b>              |                        |           |
| CHIKH Yamina            | Economie-gestion       | Médecine  |
|                         |                        |           |
| <b>AHU</b>              |                        |           |
| CORVAISIER Mathieu      | Pharmacie Clinique     | Pharmacie |
| IFRAH Amélie            | Droit de la Santé      | Pharmacie |
| LEBRETON Vincent        | Pharmacotechnie        | Pharmacie |
|                         |                        |           |





# REMERCIEMENTS

Au Professeur Pascal REYNIER, président du jury : Pour votre disponibilité et votre rôle au sein de ce Jury. Pour avoir été dès la PACES une figure tutélaire bienveillante qui m'a très tôt encouragé à travailler avec sérieux, et donné à voir ce qu'il y avait de bon dans les études de médecine. Pour vos encouragements tout au long du cursus, et vos cours dont la qualité fait référence à la Faculté.

Au Docteur Victor BIELEFELD, directeur de cette thèse : Pour ton encadrement sur ce travail qui je l'espère te fera honneur autant qu'au service. Pour m'avoir mis le pied à l'étrier de l'ophtalmologie lors du grand bain initial du premier semestre au Mans et ses visites matutinales. Pour tes « Avis VB ». Pour ta bonne humeur que j'apprécie tant. Pour nos goûters d'enfer du Samedi.

Au Docteur Philippe GOHIER : Pour avoir été à l'origine de mon intérêt pour l'ophtalmologie il y a bien longtemps. Pour m'avoir accueilli dans votre service avec bienveillance à l'issue de l'externat. Pour m'avoir tant appris chirurgicalement et médicalement au cours de ces années de formation. Pour m'avoir transmis l'importance d'une approche humaine, pratique et efficace de notre spécialité. Pour votre confiance tout au long de l'internat.

Au Docteur Angélique CAIGNARD : Pour avoir été l'étincelle qui m'a révélé ma future spécialité dès ma troisième année de médecine. Pour être à mes yeux depuis le début un modèle d'excellence et d'exigence dans la pratique médicale. Pour ta grande disponibilité toutes ces années. Pour ta gentillesse chaque fois que j'ai dû te solliciter.

Votre présence dans ce jury de thèse est un honneur. A tous, j'adresse mes plus sincères remerciements.

A ma famille à qui je dois tant que je ne saurais l'écrire.

A Alix, mon bonheur.

A Sylvie, Michel et Pierre-François pour votre accueil chaleureux.

A Dara, Soria, Satya, Claire et Nimith qui avez été ma force au travers des épreuves de l'externat.

A Thomas pour m'avoir rappelé au moment opportun qu'il existait un monde en dehors de l'Hôpital.

A Guillaume pour nos fous rires ophtalmologiques, notre goût des belles histoires cliniques, pour ces sessions Sand-Wedge Mancelles, pour tout ce que tu m'as transmis.

A Eléonore, Antoine et Astrid pour votre amitié indéfectible et tous ces bons moments passés et à venir.

A mes co-internes Aude, Marin, Majid et tous les autres avec qui nous formons une si belle équipe pour tenir le front ophtalmologique.

A Damien, Benjamin, Anaïs, Sophie et Maxime qui m'ont tant appris.

A Adib pour notre binôme de l'extrême paré à toutes les éventualités.

A Lionel pour toutes nos pérégrinations gastronomiques des Mardi castrogontériens et des vendredi gourmands ; pour ta patience au bloc opératoire et ta bonté.

Aux Docteurs et Professeurs Thepot, Le Roux, Schmidt, Zahar et Hunault-Berger.

Vous qui avez su avec sensibilité me pousser chaque fois à donner le meilleur de moi-même pour suivre votre exemple.

A tous, je dédie ce travail et ce qu'il représente.

## Liste des abréviations

|       |  |
|-------|--|
| A2    | Alpha-2-agoniste   |
| AGIS  | Advanced Glaucoma Intervention Study                           |
| BAK   | Chlorure de Benzalkonium                                       |
| BB    | Beta-Bloquant  |
| BCL   | B-Cell Lymphoma  |
| BF    | Bulle de filtration  |
| CXCL  | Chimiokine Ligand  |
| HLA   | Human Leucocyte Antigen  |
| IAC   | Inhibiteur de l'Anhydrase Carbonique                           |
| IFN   | Interféron   |
| IL    | Interleukine   |
| JNK   | c-Jun N-terminal kinases                                       |
| LASER | Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation        |
| MAPK  | Mitogen-activated protein kinase                               |
| MCP   | Monocyte Chemotactic Protein                                   |
| MD    | Mean Deviation   |
| MMC   | Mitomycine   |
| MMP   | Métalloprotéinase Matricielle                                  |
| MUC   | Mucine   |
| NFκB  | Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells |
| OSDI  | Ocular Surface Disease Index                                   |
| TFF   | Trefoil Factor   |
| TNF   | Tumor Necrosis Factor  |
| V3V   | Vitrectomie trois voies  |
| VEGF  | Vascular Endothelial Growth Factor                             |
| 5-FU  | 5-Fluoro-Uracile   |

# **Plan**

## **INTRODUCTION**

## **PATIENTS ET MÉTHODES**

- 1. Population étudiée**
- 2. Procédure chirurgicale et procédures complémentaires**
- 3. Analyses statistiques**

## **RÉSULTATS**

- 1. Caractéristiques générales**
- 2. Evaluation de la fibrose post-opératoire**

## **DISCUSSION ET CONCLUSION**

- 1. Discussion des résultats**
  - 1.1. Diminution de la pression intraoculaire post-opératoire
  - 1.2. Réduction du nombre de collyre hypotonisant
  - 1.3. Recours aux gestes complémentaires
  - 1.4. Nombre et intervalle moyen de recours au gestes complémentaires
  - 1.5. Efficacité des gestes complémentaires
  - 1.6. Définition des succès chirurgicaux
  - 1.7. Facteurs de risque de fibrose spécifiques au XEN
- 2. Revue complète de la littérature et actualisation de la physiopathologie de la fibrose de bulle**
  - 2.1. Le temps pré-opératoire
    - 2.1.1. Facteurs de risque généraux de fibrose
    - 2.1.2. Exposition conjonctivale aux collyres
      - a) Toxicité liée aux conservateurs
      - b) Toxicité liée au principe actif
      - c) Causalité entre exposition aux collyres et fibrose
  - 2.2. Le temps chirurgical
  - 2.3. Le temps cicatriciel

## **CONCLUSION**

## **BIBLIOGRAPHIE**

## **LISTE DES TABLEAUX**

## **TABLE DES MATIERES**

## INTRODUCTION

Neuropathie optique dégénérative primitive ou secondaire, le glaucome constitue la première cause mondiale de cécité irréversible(1). Sa prévalence pour la population générale des 40 – 80 ans est actuellement estimée à 3,54%. Il est réparti différemment sur les continents à la faveur d'une inégalité génétique : sa fréquence comme sa gravité sont exacerbées au sein des populations non caucasiennes en raison d'un diagnostic souvent plus tardif, d'une tendance à la sévérité précoce et à une progression plus rapide, ainsi qu'à l'augmentation du risque d'échec chirurgical et de fibrose. Pour tous ces facteurs, les sujets mélanodermes semblent les plus fragiles face au glaucome dans les limites des connaissances actuelles (2-8).

Il y aurait en 2020 76 millions de sujets glaucomateux dans le monde, nombre dont l'augmentation est projetée vers 111,8 millions en 2040(1,2). Il s'agit d'un problème majeur de santé publique, et l'un des enjeux principaux de la santé visuelle mondiale dans les années à venir.

L'évolution lente et insidieuse du glaucome impose un dépistage et un suivi rigoureux, seuls garants de la fonction visuelle des patients dans le temps. Ils reposent sur la réalisation du fond d'œil, les mesures pressionnelles, les tomographies en cohérence optique (OCT) du nerf optique et des cellules ganglionnaires, ainsi que sur la réalisation de champs visuels. Ces évaluations doivent être répétées dans le temps à un rythme individualisé, la cinétique de leur évolution permettant de poser le diagnostic de neuropathie optique glaucomateuse et de juger de l'efficacité du traitement.

La prévention et le ralentissement de l'évolution du glaucome chronique à angle ouvert reposent exclusivement sur le contrôle pressionnel intra-oculaire, unique facteur de risque modifiable connu à ce jour(9,10).

Classiquement, la chirurgie filtrante du glaucome repose en France et dans le monde sur un « Gold Standard », la trabéculéctomie, chirurgie *ab externo* invasive. Cette méthode hypotonisante, la plus efficace, permet d'excellents résultats pressionnels au prix toutefois d'un taux assez élevé de complications et d'une surveillance rigoureuse à vie(11).

Cette chirurgie forme une bulle de filtration conjonctivale, voie d'évacuation de l'humeur aqueuse différente du filtre trabéculaire naturel dont la fonction est altérée par la maladie. Ceci nécessite la formation d'un volet scléral après incision conjonctivale, puis la réalisation d'un ostium trans-scléral permettant l'écoulement de l'humeur aqueuse. Cette dernière est ensuite drainée par les vaisseaux épiscléraux, mais aussi par les capillaires veineux et lymphatiques conjonctivaux. Elle se trouve en outre partiellement mêlée au film lacrymal par résorption trans-conjonctivale.

Si la trabéculéctomie a fait preuve de son efficacité depuis les années 1960, les glaucomatologues des années 1990 et 2000 avaient déjà tenté de la supplanter par les chirurgies filtrantes non perforantes (SPNP) ou par des valves implantables à forme tubulaire (Valve de Baerveldt) dans l'objectif d'une meilleure standardisation et d'une simplification des suites opératoires (11,12). Au cours des années 1990, les sclérectomies non perforantes ont parfois aussi été associées à l'implantation d'un dispositif tubulaire en gélatine pour viser une filtration pérenne.

Les années 2010 ont vu l'essor progressif de chirurgies dites « mini-invasives » (MIGS) censées se substituer aux chirurgies filtrantes conventionnelles en raison d'une notable simplification du geste et de la surveillance post-opératoire. Plus coûteuses(13,14), elles reposent toutes sur l'implantation intra-oculaire d'un dispositif médical filtrant parfaitement toléré, bien que la position anatomique et les mécanismes d'évacuation de l'humeur aqueuse diffèrent(15).

Parmi elles, le dispositif XEN 45® (Allergan Inc.) est autorisé en Europe pour les glaucomes primitifs à angle ouvert de sévérité minime à modérée insuffisamment contrôlés par les collyres hypotonisants, ou lorsque ces derniers sont mal tolérés. En pratique les utilisations retenues débordent progressivement de ce cadre et l'enrichissent au gré d'essais cliniques et de séries de cas.

Il s'agit d'un tube de gélatine porcine de bas poids moléculaire mesurant 6mm de long, 150µm de diamètre externe et 45µm de diamètre interne, hydrophile, modifié par cross-linking via adjonction de glutaraldéhyde. Chargé dans un stylet injecteur, il est ensuite inséré *ab interno* entre la chambre antérieure et l'espace subconjonctival par voie trans sclérale pour permettre la formation immédiate d'une bulle de filtration(16). Le matériau en gélatine modifiée a été sélectionné pour ses propriétés physiques de maintien de la forme et pour sa souplesse qui évite l'érosion conjonctivale. Il offre aussi l'avantage d'un privilège immunologique démontré chez l'animal qui concorde avec l'analyse en microscopie confocale subjective in vivo chez l'Homme(17): l'appel de cellules immunitaires innées ou adaptatives est minime après la pose. La dégradation naturelle du tube n'a de fait été rapportée que pour un seul patient depuis l'autorisation de son utilisation en 2016(18). Le diamètre endoluminal de ce tube et sa longueur ont été déterminés empiriquement pour satisfaire à la Loi de Poiseuille de façon à garantir le plus faible risque d'hypotonie post-opératoire tout en maintenant une efficacité significative(19,20).

La principale limite fonctionnelle des chirurgies filtrantes par voie sous-conjonctivale est commune aux différentes techniques existantes : il s'agit de la cicatrisation excessive post-chirurgicale. Elle entrave le bon fonctionnement de la bulle en l'encapsulant et entraîne un aplatissement voire une obstruction mécanique par les fibroblastes et leur matrice de collagène. Cet obstacle est partiellement contourné par l'utilisation des agents anti-

inflammatoires et anti-mitotiques. En amont du geste, la conjonctive est préparée en sevrant les collyres hypotonisants et en ajoutant un anti-inflammatoire topique pendant 1 mois(21). Pendant la chirurgie, l'injection sous-conjonctivale d'environ 20 µg d'un agent alkylant, la mitomycine C (MMC) constitue un geste relativement consensuel dans la prévention de la cicatrisation excessive, bien que la littérature ne fournisse pas de preuve formelle de son efficacité(22). En cas d'inefficacité ou d'indisponibilité, la MMC peut être substituée par du 5-Fluoro-Uracile qui a des propriétés antimitotiques différentes, par inhibition de synthèse. Après la chirurgie, des collyres à base de corticoïdes sont systématiquement prescrits pendant plusieurs mois afin de limiter l'inflammation de la bulle conjonctivale.

Malgré ces mesures, de nombreux patients reviennent néanmoins en échec de chirurgie avec une bulle non ou trop peu fonctionnelle après quelques semaines de « lune de miel » et nécessitent un geste complémentaire pour relancer la filtration. Certains yeux peuvent également être le siège d'une bulle certes fonctionnelle mais manifestement très inflammatoire, hypervascularisée, à fort risque d'échec à court terme : ils justifient également d'une intervention précoce(23).

Ce geste de sauvetage peut consister en une simple injection d'un agent pharmacologique (corticostéroïde, anti-mitotique, anti-VEGF selon les équipes(24)), en l'effondrement des tissus fibreux à l'intérieur de la bulle par le passage du tranchant d'une aiguille 25 ou 30G en un mouvement de balayage (needling). Quand cela n'est pas réalisable ou suffisant, une ouverture chirurgicale complète de la bulle de filtration est réalisée pour excision des tissus fibreux et application de MMC (réfection de bulle).

Les différentes études de cohorte sur des poses de Xen45 ont toutes montré un taux de fibrose de bulle au moins égal et souvent franchement supérieur à celui décrit pour les



trabéculotomies(25,26), requérant un nombre conséquent de retouches chirurgicales pour entretenir la filtration(27).

Dans notre expérience, les premiers mois d'une chirurgie filtrante sont déterminants pour son évolution et sa durée d'efficacité. Ainsi l'obtention d'une pression intra-oculaire basse, d'une bulle fonctionnelle bien étalée vers le fornix, peu inflammatoire et non encapsulée, avec des kystes de résorption est bien souvent annonciatrice d'une chirurgie pérenne. A l'inverse une bulle très inflammatoire, plate, fibrosée et encapsulée précocement est à risque d'échec et requiert de nombreux gestes complémentaires voire une seconde chirurgie dont le succès n'est jamais garanti.

Le coût socio-économique du suivi précoce d'une chirurgie filtrante n'est pas négligeable avec de multiples consultations et déplacements ; de plus la nécessité d'une réintervention chirurgicale est très souvent difficilement acceptée par le patient. La préciosité de chaque portion de la conjonctive supérieure impose pourtant à la fois la rigueur du suivi et l'insistance dans les gestes complémentaires quand il s'agit de sauver une bulle de filtration. En effet un secteur de conjonctive déjà opéré et fibrosé constitue un facteur avéré d'échec chirurgical si l'on cherche à y réaliser une deuxième chirurgie filtrante(28).

Si de nombreuses études ont décrit les données d'efficacité pressionnelle et de sécurité de l'implantation des Xen45, peu se sont focalisées sur leurs échecs, et aucune spécifiquement – du moins à notre connaissance- sur le profil des patients en échec précoce dans la période cruciale des six premiers mois.

C'est l'objectif de ce travail : sur une cohorte rétrospective de patients opérés dans les centres hospitaliers d'Angers et de Laval entre Novembre 2018 et Janvier 2022, nous avons cherché à

déterminer s'il était possible de repérer des facteurs et/ou un profil de patient à risque de fibrose précoce (au cours des 6 premiers mois) après la réalisation d'une chirurgie filtrante par implantation ab interno de Xen45. Nous proposons également, dans le temps de la discussion, une réactualisation du modèle de la physiopathologie de l'inflammation et de la fibrose dans la chirurgie filtrante.

## **PATIENTS ET MÉTHODES**

### **1. Population étudiée**

Tous les dossiers de patients opérés de chirurgie filtrante mini-invasive par XEN45 au Centre Hospitalier de Laval et au Centre Hospitalier Universitaire d'Angers entre novembre 2018 et novembre 2021 ont été inclus et analysés rétrospectivement. L'étude a été approuvée par le comité d'Ethique du CHU d'Angers (N°2022-113), ainsi que par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.

Plusieurs types de données -démographiques, anatomiques, liées au geste chirurgical, aux antécédents médicaux et ophtalmologiques du patient- ont été extraites du dossier médical. Ainsi une attention particulière a été accordée au sexe, à l'âge lors de la chirurgie, à l'origine géographique, au côté opéré, à la durée de suivi préopératoire, à la date de la chirurgie, au type de glaucome et sa sévérité. Laquelle a été classée selon la valeur de la Mean Deviation (MD) préopératoire du champ visuel(29) : débutant < 6 dB, modéré < 12 dB et sévère > 12 dB.

L'épaisseur cornéenne centrale, les paramètres anatomiques du nerf optique et les antécédents chirurgicaux ophtalmologiques ont été relevés ainsi que les données concernant les traitements

préopératoires hypotonisants et leur date d'introduction. Un antécédent de trabéculéctomie ne constituait pas un critère d'exclusion.

Le recueil s'est focalisé sur les 6 mois post-opératoires. En l'absence de complication, tous les patients y ont bénéficié d'au moins 6 visites (J1-J3, S1, S3, M2, M4, M6). La PIO a été mesurée lors de chaque visite à l'aide d'un tonomètre à aplanation de Goldman.

Chaque patient a été revu précocément, dans les 3 jours suivant la chirurgie, pour relever la première PIO post-opératoire ainsi que les éventuelles complications précoces (malposition du XEN, hyphéma, seidel, décollement choroïdien).

L'analyse a nécessité la constitution de deux groupes. Le groupe « absence de fibrose » rassemble les succès chirurgicaux précoces, les patients n'ayant pas eu besoin de geste sur leur bulle de filtration au cours des 6 premiers mois. Le groupe « fibrose » recense quant à lui les patients ayant nécessité un geste de needling, une réfection de bulle de filtration ou une nouvelle procédure chirurgicale ou LASER (trabéculéctomie ou LASER Diode).

Le diagnostic de fibrose de la bulle a été posé dans les situations suivantes : augmentation de la PIO ou hypertonie, aspect plat ou encapsulé de la bulle de filtration. Il amenait à la réalisation rapide d'un needling ou d'une réfection de bulle de filtration au bloc opératoire. Cette dernière était indiquée en cas d'échec du needling ou en première intention si le XEN n'était pas visualisable à l'examen en lampe à fente. La date du premier geste complémentaire a été considérée comme la date de l'évènement « fibrose de la bulle ».

L'évaluation de la fonctionnalité de la chirurgie à 6 mois a reposé sur deux critères : la présence d'une bulle de filtration fonctionnelle et une PIO cible atteinte.

La définition de la PIO cible s'est faite de manière individuelle avec les seuils classiques : inférieure à 18 mmHg pour les glaucomes débutants, 15 mmHg pour les glaucomes modérés et 12 mmHg pour les glaucomes sévères(30,31)

## **2. Procédure chirurgicale et procédures complémentaires**

Les procédures d'implantation de XEN ont été réalisées ab interno, par 4 chirurgiens expérimentés (Docteurs Bielefeld, Bihl, Gohier et Le Roux). La chirurgie pouvait être couplée à une phacoémulsification cristallinienne réalisée dans le premier temps opératoire. Tous les patients ont bénéficié d'une préparation conjonctivale avec remplacement des collyres hypotonisants par de l'Acétazolamide per os et un traitement local par collyres corticoïdes au cours du mois précédant la chirurgie.

Les chirurgies ont été réalisées sous anesthésie locale. Après injection sous-conjonctivale de 0,1 mL de Mitomycine C 0,2% diluée avec de la Xylocaïne, une incision cornéenne inférieure était réalisée et la chambre antérieure de l'œil était remplie à l'aide de produit viscoélastique. L'aiguille de l'injecteur contenant le dispositif était introduite dans la chambre antérieure par l'incision cornéenne et insérée au travers du trabéculum supéro-nasal puis extériorisée de la sclère dans l'espace sous conjonctival à 2,5-3,0 mm du limbe. L'injecteur était ensuite retiré et le positionnement du dispositif était contrôlé visuellement. Une injection de solution saline balancée dans la chambre antérieure permettait de vérifier le gonflement de la bulle de filtration. Le XEN devait avoir une portion intracamérulaire de 1 mm, une portion intrasclérale de 3 mm et portion sous-conjonctivale visible de 2 mm. Le produit viscoélastique était ensuite nettoyé et l'incision hydrosuturée.

Les needlings et les réfections de bulles de filtrations ont été réalisés de manière standardisée.

Le needling consistait en une dissection prudente sous-conjonctivale au-dessus et en-dessous du XEN à l'aide d'une aiguille de petit calibre, suivie d'une injection sous-conjonctivale de 0,1 mL de 5-Fluorouracile ou de MMC 0,02% en postérieur de la bulle de filtration à 6mm au moins de distance. En cas d'aspect inflammatoire de la bulle (hypervascularisation, vaisseaux en tire-bouchon), une injection sous conjonctivale de 0,1 mL de betamethasone 0,05% pouvait être réalisée dans le même temps.

Pour la réfection de bulle de filtration, une incision proche du fornix était suivie d'une dissection aux ciseaux associée à une exérèse des tissus fibreux et une libération des adhérences au-dessus et en-dessous du XEN. Après application de Mitomycine C 0,1% à l'aide d'une éponge imbibée pendant 1 à 4 minutes, la conjonctive était suturée au fornix par des points séparés ou un surjet de Vicryl 10/0 pour refermer la bulle de filtration.

### **3. Analyses statistiques**

Les caractéristiques de la population globale ont été exprimées en valeur absolue et en pourcentage.

Après répartition en deux groupes « fibrose » et « absence de fibrose », les comparaisons ont porté sur différents paramètres : les données statiques quantitatives non paramétriques indépendantes à l'aide d'un test de Mann-Whitney, les données statiques qualitatives indépendantes par un test du  $\chi^2$  ou un test exact de Fisher selon que leur effectif pouvait ou non suivre une loi normale.

Le facteur temps de l'évènement « fibrose » a justifié l'établissement de courbes d'apparition d'évènement selon la méthode de Kaplan-Meier, ses facteurs prédictifs potentiels ont été comparés par la méthode du Log Rank. La date de l'évènement « fibrose » correspond à la date du premier geste complémentaire, qu'il s'agisse de la date du premier needling, de la première réfection de bulle de filtration ou de la réalisation d'une nouvelle chirurgie. Les tests ont été analysés de manière bilatérale, le risque de première espèce a été accepté au seuil de 5%, l'Odds ratio a été calculé lorsque les différences étaient significatives pour quantifier la différence mise en évidence. Les données ont été analysées à l'aide du Logiciel R Core Team (2022) et l'outil BiostatTGV : proposé pour des échantillons inférieurs à 50 par bras par l'UMR S 1136 (INSERM et Université de Paris Sciences et Lettres), cet outil repose lui aussi sur le logiciel R.

# RÉSULTATS

## 1. Caractéristiques générales

Les dossiers de 54 patients ont été analysés rétrospectivement et 64 yeux ont été inclus. Les caractéristiques générales de la population étudiée sont rassemblées dans le tableau I. L'âge médian lors de la chirurgie était de 71 ans [34-90]. Trente-sept pour cent des patients étaient des femmes et 62% des hommes. La chirurgie était combinée à une phacoémulsification cristallinienne dans 32,8% des cas. Seul un patient n'était pas d'origine caucasienne. Cinquante-cinq pour cent des patients avaient un glaucome primitif à angle ouvert. Neuf patients avaient déjà été opérés de trabéculéctomie.

La PIO médiane préopératoire était de 18 mmHg [11-35]. Quatre-vingt-quinze pour cent des patients étaient au moins sous bithérapie hypotonisante au moment de la décision chirurgicale.

## 2. Evaluation de la fibrose post-opératoire

Les caractéristiques des groupes « fibrose » et « absence de fibrose » sont comparées dans le tableau II. Le seul critère statistiquement significatif entre les deux groupes est la PIO préopératoire, qu'elle soit analysée en variable continue ou de part et d'autre de la médiane. Les tests n'ont en revanche pas montré de différence significative entre les deux groupes selon le type de chirurgie, la sévérité de l'atteinte initiale, la latéralité, les antécédents ophtalmologiques ou le traitement hypotonisant pré opératoire (qu'il s'agisse du nombre de collyres, de leur type ou de l'ancienneté de leur introduction). Nous nous sommes rigoureusement interdits, dans ce travail, d'argumenter sur certaines tendances observées, qu'un effectif plus large aurait peut-être infirmées.

Si l'on prend la médiane de la PIO au sein du groupe « fibrose » (18 mmHg) comme valeur comparative pour un test du  $X^2$  au sein de notre population, on calcule qu'une PIO pré-

opératoire inférieure à 18 mmHg divise par quatre le risque de fibrose post-opératoire  $OR=0,23$   
 $IC95\%[0,05-0,89]$ ,  $p=0.02$ .



Tableau I : Caractéristiques générales de la population

| Caractéristiques                  | No       | %     |
|-----------------------------------|----------|-------|
| Age moyen (années)                | 71,45 [] | -     |
| Genre                             |          |       |
| Femmes                            | 29       | 37,18 |
| Hommes                            | 35       | 62,82 |
| Type de chirurgie                 |          |       |
| XEN                               | 43       | 55,13 |
| Combinée PKE-XEN                  | 21       | 32,80 |
| Latéralité                        |          |       |
| Droit                             | 35       | 44,87 |
| Gauche                            | 29       | 37,18 |
| Ethnie                            |          |       |
| Caucasienne                       | 63       | 80,77 |
| Africaine                         | 1        | 1,28  |
| Type de glaucome                  |          |       |
| GPAO                              | 44       | 56,41 |
| Myope fort                        | 11       | 14,10 |
| Uvéitique                         | 1        | 1,28  |
| Angle fermé                       | 1        | 1,28  |
| Pseudo-exfoliation capsulaire     | 7        | 8,97  |
| Sévérité                          |          |       |
| Minime                            | 19       | 24,36 |
| Modéré                            | 19       | 24,36 |
| Sévère                            | 25       | 32,05 |
| Antécédents ophtalmologiques      |          |       |
| PKE                               | 29       | 37,2  |
| V3V                               | 2        | 2,56  |
| Trabéculéctomie                   | 9        | 11,54 |
| PIO préopératoire (mmHg)          |          |       |
| Moyenne                           | 18,45    | -     |
| Minimale                          | 11       | -     |
| Maximale                          | 35       | -     |
| Epaisseur cornéenne centrale (µm) |          |       |
| Moyenne                           | 535,55   | -     |
| Minimale                          | 474      | -     |
| Maximale                          | 623      | -     |
| Traitement hypotonisant           |          |       |
| Aucun                             | 1        | 1,28  |
| Monothérapie                      | 3        | 3,85  |
| PG                                | 3        | -     |
| Bithérapie                        | 16       | 20,51 |
| PG + BB                           | 11       | -     |
| PG + IAC                          | 3        | -     |
| PG + A2                           | 1        | -     |
| BB + IAC                          | 1        | -     |
| Trithérapie                       | 21       | 26,92 |
| BB + PG + IAC                     | 16       | -     |
| BB + IAC + A2                     | 1        | -     |
| PG + IAC + A2                     | 6        | -     |
| Quadrithérapie                    | 23       | 29,49 |

Tableau II : Caractéristiques selon l'absence ou la survenue d'une fibrose à 6 mois

| Caractéristiques                  | Absence de fibrose | Fibrose    | p-Value* |
|-----------------------------------|--------------------|------------|----------|
| Nombre                            | 25 (39,06)         | 39 (61)    |          |
| Age médian (années)               | 74 [58-88]         | 69 [34-90] |          |
| Genre                             |                    |            |          |
| Femmes                            | 15 (60)            | 18 (46)    |          |
| Hommes                            | 10 (40)            | 29 (54)    |          |
| Type de chirurgie*                |                    |            | p = 0,35 |
| XEN                               | 19 (76)            | 24 (62)    |          |
| Combinée PKE-XEN                  | 6 (24)             | 15 (38)    |          |
| Latéralité*                       |                    |            | p = 0,18 |
| Droit                             | 15 (60)            | 20 (51)    |          |
| Gauche                            | 10 (40)            | 19 (49)    |          |
| Type de glaucome                  |                    |            |          |
| GPAO                              | 19 (76)            | 25 (64)    |          |
| Myope fort                        | 2 (8)              | 9 (23)     |          |
| Uvéitique                         | 0 (0)              | 1 (3)      |          |
| Angle fermé                       | 0 (0)              | 1 (3)      |          |
| Pseudo exfoliation capsulaire     | 4 (16)             | 3 (8)      |          |
| Sévérité*                         |                    |            | p = 0,69 |
| Minime                            | 7 (28)             | 12 (31)    |          |
| Modéré                            | 6 (24)             | 13 (33)    |          |
| Sévère                            | 11 (44)            | 14 (36)    |          |
| Rapport cup/disc vertical         | 0,85               | 0,77       |          |
| Antécédents ophtalmologiques      |                    |            |          |
| PKE**                             | 11 (44)            | 18 (46)    | p = 0,79 |
| V3V                               | 1 (4)              | 1 (3)      |          |
| Trabéculéctomie**                 | 4 (16)             | 5 (13)     | p = 0,72 |
| PIO préopératoire (mmHg)***       |                    |            | p = 0,04 |
| Médiane                           | 16,00              | 19         |          |
| Minimale                          | 12,00              | 11,00      |          |
| Maximale                          | 32,00              | 35,00      |          |
| Epaisseur cornéenne centrale (µm) |                    |            |          |
| Moyenne                           | 520,76             | 544,43     |          |
| Minimale                          | 474,00             | 484,00     |          |
| Maximale                          | 580,00             | 620,00     |          |
| Traitement hypotonisant***        |                    |            | p = 0,76 |
| Aucun                             | 1 (4)              | 0 (0)      |          |
| Monothérapie                      | 1 (4)              | 2 (5)      |          |
| Bithérapie                        | 5 (20)             | 11 (28)    |          |
| Trithérapie                       | 10 (40)            | 10 (26)    |          |
| Quadrithérapie                    | 8 (32)             | 10 (26)    |          |
| Intolérance locale                | 7 (28)             | 3 (8)      |          |
| Lubrifiants oculaires             | 11 (44)            | 7(18)      |          |

\* Test du X<sup>2</sup> / \*\* Test exact de Fisher / \*\*\* Test non paramétrique de Mann-Whitney

Tableau III : Efficacité globale des procédures post-opératoires

| Fibrose                        | No (%)     | Réduction<br>moyenne<br>nombre<br>collyres<br>du<br>de | PIO moyenne<br>préopératoire<br>(mmHg) | Réduction<br>moyenne de la<br>PIO pré et post<br>opératoire | PIO cible<br>atteinte |
|--------------------------------|------------|--|--|---|-----------------------|
| Needling seul                  | 18 (46,15) | 1,89   | 16,39                                  | 3,50  | 9 (50)                |
| Réfection BF<br>seule          | 12 (30,77) | 1,42   | 21,58                                  | 5,75  | 5 (41,67)             |
| Needling et<br>réfection de BF | 7 (17,95)  | 2,57   | 23,57                                  | 3,57  | 3 (42,86)             |
| Echec sans geste               | 2 (5,13)   | -  | -                                      | -   | -                     |

Sur l'ensemble de notre échantillon 39 yeux (60,94%) ont fibrosé. Parmi eux, 67 % ont imposé au moins 1 needling soit 26 yeux, et 49% une réfection de bulle de filtration soit 19 yeux. Deux patients ont nécessité une nouvelle intervention filtrante sans geste complémentaire. Entre 1 et 4 needlings ont été réalisés. Le nombre de needling médian était de 1,0 avec un délai médian entre chirurgie et needling de 51 jours. Le délai médian entre chirurgie et réfection de bulle était de 57 jours.

Le tableau III dénombre les patients du groupe « fibrose » selon les gestes post-opératoires réalisés.

Les patients ayant reçu l'association des deux gestes semblent avoir une réduction plus importante du nombre de collyres. Les patients ayant eu une réfection de bulle de filtration seule ont quant à eux une réduction de la PIO moyenne plus importante.

Cinq patients ont été en échec total, nécessitant un nouvel acte chirurgical ou laser ou une explantation au cours des 6 premiers mois. Trois ont eu une trabéculéctomie et 2 ont été traités par un LASER diode. Parmi les patients en échec total, 2 n'ont reçu aucun geste complémentaire à cause d'une nécessité de retrait du XEN qui était extériorisé.

Tableau IV : Caractéristiques post-opératoires précoces et tardives

| Suites opératoires                               | Echantillon total | Absence de fibrose | Fibrose | p-Value  |
|--|-------------------|--------------------|---------|----------|
| PIO post-opératoire n°1 (mmHg)***                |                   |                    |         | p = 0,32 |
| Médiane  | 10                | 11                 | 9       |          |
| Minimale   | 2,00              | 2,00               | 2,00    |          |
| Maximale   | 40,00             | 11,64              | 40,00   |          |
| Complications initiales                          |                   |                    |         |          |
| Seidel   | 8 (12,5)          | 2 (8)              | 6 (15)  |          |
| Décollement choroidien                           | 3 (4,7)           | 2 (8)              | 1 (3)   |          |
| Hyphéma  | 10 (15,6)         | 3 (12)             | 7 (18)  | p = 0,72 |
| Résultats à 6 mois                               |                   |                    |         |          |
| Delta traitement                                 | 2,28              | 2,92               | 1,90    |          |
| Patients ayant repris un traitement hypotonisant | 24 (37,5)         | 0 (0)              | 24 (62) |          |
| PIO médiane                                      | 14                | 12                 | 16      |          |
| Delta PIO moyenne                                | 4,20              | 4,52               | 4,00    |          |
| Pourcentage diminution PIO                       | 22,8              | 26,5               | 20,7    |          |
| PIO cible atteinte                               | 37 (57,8)         | 20 (80)            | 17 (44) |          |

Le tableau IV rassemble les caractéristiques post-opératoires sur l'ensemble de l'échantillon et en fonction de l'absence ou de la présence d'une fibrose post-opératoire à 6 mois. Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes « Fibrose » et « Absence de fibrose » au regard de la PIO post-opératoire ou de la présence d'un hyphéma.

Sur l'ensemble de la population la différence entre la PIO préopératoire et la PIO à 6 mois est de 4,20 mmHg, soit une baisse de 23,5%. Le delta de traitement est de 2,28. La PIO à 6 mois est plus faible dans le groupe « absence de fibrose », et le delta de traitement y est plus important.

Au sein du groupe « fibrose » 24 yeux (62%) ont nécessité la reprise d'au moins 1 traitement hypotonisant à 6 mois, avec un nombre moyen de 1,84 traitement.

Parmi les yeux n'ayant pas fibrosé au cours des 6 premiers mois seulement 80% atteignent la PIO cible. Il s'agit soit de patients ayant un échappement de la PIO au-dessus de leur cible thérapeutique, soit de patients qui démarrent une fibrose tardive.

Tableau V: Exposition conjonctivale selon l'absence ou la survenue d'une fibrose à 6 mois

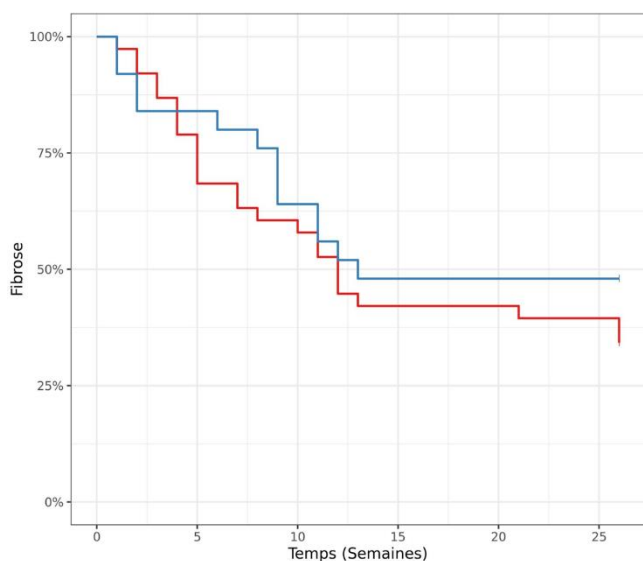
| Exposition conjonctivale                     | Absence de fibrose | Fibrose |
|--|--------------------|---------|
| 1 <sup>er</sup> traitement introduit > 2 ans | 22 (88)            | 32 (82) |
| Dont au moment de la chirurgie               |                    |         |
| Monothérapie                                 | 0 (0)              | 2 (5)   |
| Bithérapie                                   | 4 (16)             | 8 (21)  |
| Trithérapie                                  | 10 (40)            | 8 (21)  |
| Quadrithérapie                               | 8 (32)             | 14 (36) |
| Premier traitement introduit < 2 ans         | 3 (12)             | 7 (18)  |
| Dont au moment de la chirurgie               |                    |         |
| Monothérapie                                 | 1 (4)              | 0 (0)   |
| Bithérapie                                   | 1 (4)              | 2 (5)   |
| Trithérapie                                  | 1 (4)              | 3 (8)   |
| Quadrithérapie                               | 0 (0)              | 2 (5)   |
| Au moins 1 traitement depuis plus de 10 ans  | 15 (60)            | 26 (67) |

La comparaison statistique par un test de Fisher n'a pas montré de différence significative sur les critères d'exposition conjonctivale selon la durée d'introduction du premier traitement supérieur ou inférieur à 2 ans, ni chez ceux dont le premier traitement a été introduit depuis plus de 10 ans.

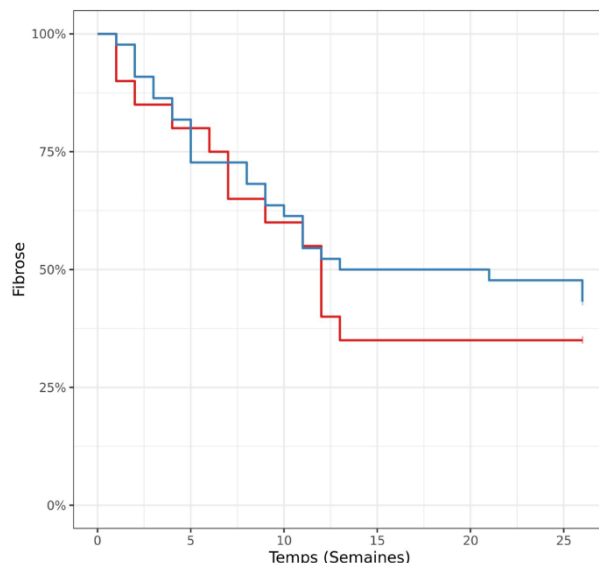
En analyse de survie univariée par rapport à la survenue de l'évènement « fibrose » dans le temps, on ne rapporte pas de caractéristique discriminante. Le tableau VI montre les courbes de Kaplan-Meier pour le taux de survie selon les paramètres sévérité du glaucome, nombre de collyres instillés, chirurgie combinée ou non, et survenue ou non d'un hyphéma. Il n'y avait pas de différence statistique au test du Log-rank pour le côté opéré, ni pour l'antécédent de

chirurgie de cataracte ou de trabéculéctomie (données non montrées). On note une tendance à un meilleur taux de survie chez les patients opérés de XEN seul et n'ayant pas présenté d'hyphéma post-opératoire, sans signification statistique.

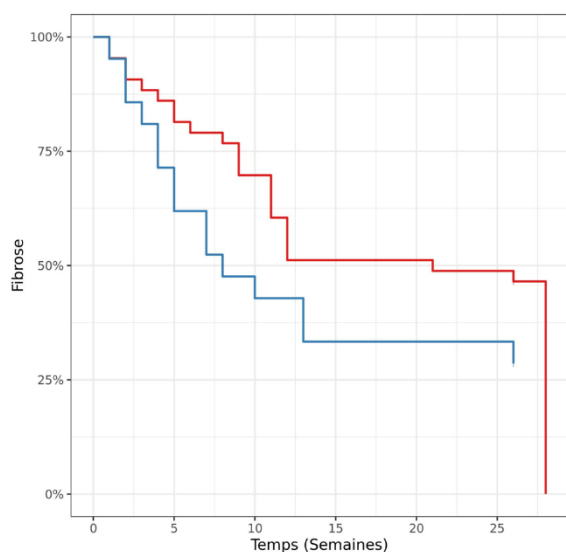
Tableau VI : Courbes de survie des bulles de filtration au cours des 6 premiers mois



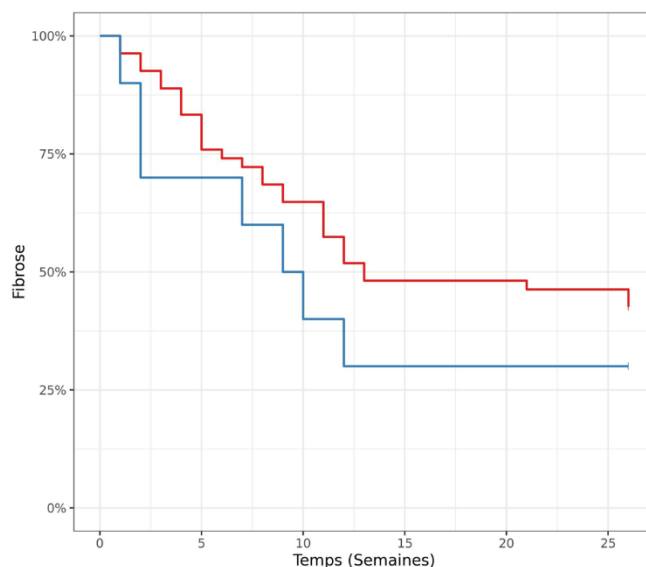
**A :  $p = 0,35$**



**B :  $p = 0,56$**



**C :  $p = 0,097$**



**D :  $p = 0,29$**

Cette figure représente les courbes de survie des bulles de filtration par rapport à la survenue de l'évènement «fibrose» en discriminant la population selon différentes caractéristiques.

A : Sévérité du glaucome débutant (rouge) versus sévère (bleue) / B : nombre de traitements locaux inférieur ou égal à 2 (rouge) ou supérieur à 2 (bleue) / C : chirurgie combinée (bleue) ou non (rouge) / D : Hyphéma (bleue) ou non (rouge)

# DISCUSSION ET CONCLUSION

## 1. Discussion des résultats

Les résultats de notre étude montrent que la PIO préopératoire médiquée constitue un facteur de risque de fibrose au sein de notre échantillon. Parmi les tests statistiques réalisés, aucun autre facteur de risque n'a été trouvé, y compris l'exposition conjonctivale aux collyres hypotonisants dans sa qualité comme dans sa durée.

### 1.1. Diminution de la pression intraoculaire post-opératoire

Dans une méta-analyse publiée en 2022, Chen et al. montrent une PIO médiane post-opératoire à 15 mmHg(27), pour une baisse d'environ 35% -soit une diminution de 7,80 mmHg- de la PIO post-opératoire, laquelle est plus importante en cas de chirurgie couplée à celle de la cataracte, de l'ordre de 8,35 mmHg. La diminution de PIO post-opératoire varie entre 27,4 et 36% à 1 an selon les études, avec une PIO moyenne comprise entre 14,6 et 16,3 mmHg(32-34). Elle serait plus marquée chez les patients ayant reçu une chirurgie non combinée (27,35,36), et s'est maintenue pendant les trois ans suivant l'implantation du XEN(37,38).

Toutefois Ventura-Abreu et al. observent 50% de remontée de la PIO au-dessus de 12mmHg entre 3 et 6 mois après l'implantation du XEN : à 2 ans, seulement 25% des patients ont une PIO inférieure à 12 mmHg sans traitement(39).

Lavin-Dapena et al. trouvent pour leur part des résultats à 5 ans décevants avec une réduction de la PIO de seulement 17,7%(40).

Notre étude constate une baisse de PIO moyenne de 4,20 mmHg à 6 mois, soit une diminution de 23,5%. Si nos résultats semblent légèrement moins bons que ceux rapportés dans la



littérature, ceci s'explique par des raisons méthodologiques. En effet la méta-analyse de Chen et al.(27) prend en compte une majorité d'études au cours desquelles les traitements préopératoires ont été suspendus, entraînant donc un delta pressionnel plus important. Nous pensons que la mesure de la PIO sous traitement maximal préopératoire est plus pertinente cliniquement, apportant un meilleur reflet de la réalité de la baisse tensionnelle post-opératoire attendue.

## **1.2. Réduction du nombre de collyre hypotonisant**

Dans notre étude, la diminution moyenne du nombre de traitement après implantation de XEN est de 2,28 collyres. La réduction moyenne du nombre de traitement dans la littérature varie entre 1,8 et 3 (27,32,41-48). La diminution du nombre de collyres serait plus importante dans les chirurgies combinées (27,35). Ceci pourrait provenir d'une classification différente des glaucomes en préopératoire, dont certains devaient présenter une part phacomorphique surajoutée.

## **1.3. Recours aux gestes complémentaires**

Dans notre population, le taux de gestes complémentaires post-opératoires est de 60,9% avec un taux de needling de 40% et un taux de réfection de bulle de filtration de 30% sur l'ensemble de l'échantillon.

Les résultats rapportés dans la littérature sont très hétérogènes à ce sujet.

Le recours au needling permet d'améliorer le taux de succès chirurgical, de 66% à 90% selon Widder et al. après needling 5FU(48). Dans une revue portant sur 958 yeux opérés par XEN, Buffault estime le taux de needling post-opératoire à 32%, avec un taux de réintervention de 5%(49). Reitsamer et al. ont montré que 37% de patients ont bénéficié d'un needling à 1 an,

42% à 2 ans et 43% à 3 ans(41). Ces résultats sont en concordance avec d'autres études, retrouvant environ 30% de needling à 2 ans et plus de 35% à 3 ans(38,39,50).

Certaines études montrent des résultats plus sévères. L'étude de Tan et al. montre à 1 an un taux de geste complémentaire de 51%, avec une moyenne de 2 gestes(51). Sur une étude rétrospective portant sur 199 patients, seulement 22% ont nécessité un needling mais 14% ont dû recevoir une nouvelle chirurgie filtrante à 1 an(52). Gillmann et al. trouvent quant à eux 55,4% de needlings et 26,1% de réinterventions à 3 ans(42). Rauchegger et al. trouvent à 2 ans un taux de needling de 62%(46).

Il n'existerait pas de différence entre les patients ayant reçu une chirurgie simple ou combinée(53).

Ventura-Abreu et al. trouvent un taux de réfection de bulle de filtration de 17,5%(39). Il s'agit à notre connaissance du taux le plus élevé décrit dans la littérature.

Dans notre travail, ce taux est de l'ordre de 30%, très élevé même par rapport à ce résultat. Bien qu'il ne s'agisse pas de l'indication commune, près de la moitié des XEN45 implantés dans notre cohorte l'ont en fait été sur des patients atteints de glaucomes sévères pour lesquels la chirurgie conventionnelle semblait trop contraignante ou risquée. Nous supposons donc que ce taux élevé correspond à une gestion post-opératoire particulièrement interventionniste. Ceci s'explique par notre volonté d'obtenir la plus grande part possible de patients totalement sevrés de collyre hypotonisant, en satisfaisant à des PIO cibles strictes. L'étude de Laborda-Guiaro et al. s'intéressant au XEN45 sur des glaucomes sévères note un taux de succès complet moins important que le nôtre (36% contre 43,7%) avec un taux de needling très faible de 8,8% ce qui semble conforter l'intérêt de notre démarche(32).

Nous estimons qu'il est possible de s'affranchir au moins en partie de la remontée de PIO dans les semaines qui suivent l'implantation du XEN par les retouches anti-fibrotiques précoces, ce

qui concorderait avec l'étude de Kerr et al. montrant que les needlings ultra-précoces à la pose du Xen diminuent considérablement le risque de fibrose ultérieure(54).

Bien que 9 patients aient un antécédent de trabéculéctomie, nous ne pensons pas que cet élément explique le fort taux de réfection de bulle. Plusieurs études ont en effet montré que le XEN était une solution pertinente de 2ème ligne après échec d'une chirurgie filtrante traditionnelle, avec des taux de needling comparables à ceux cités précédemment en dépit du remaniement conjonctival(55–59).

#### **1.4. Nombre et intervalle moyen de recours au gestes complémentaires**

Nos résultats font état d'un nombre médian de needling de 1,0 avec un délai médian de 51 jours entre la chirurgie et premier needling et 57 jours entre la chirurgie et la première réfection de bulle de filtration.

Dans la littérature le nombre de needling moyen est assez variable. Reitsamer et al. trouvent un nombre de needling moyen de 1,3 sur 3 ans et Walek et al. une moyenne 3 needling sur 8 mois (41,47). Midha et al. montrent que 40% des patients nécessitent plus d'un needling(60). Dans l'étude de Gillmann et al. sur 3 ans, 51% des yeux ont justifié un unique needling, 14% deux needlings et 16% au moins 3 needlings(42). Ces chiffres sont en concordance avec l'étude de Rauchegger et al. et la méta-analyse de Chen et al.(27,46).

Dans l'étude de Rauchegger et al. 25% des needlings ont été réalisés au cours du premier mois post opératoire. Les auteurs constatent deux pics de fréquence du needling au cours des deux années de suivi post-opératoires, entre M1 et M3 et entre M6 et M8(46).

Reitsamer et al. rapportent que 27,5% des needlings ont été réalisés au cours des 3 premiers mois(41). Midha et al. trouvent un délai moyen de recours au needling entre M3 et M4, sans différence entre les chirurgies seules ou couplées(53).

Deux études ont montré des délais moyens de recours aux gestes complémentaires plus rapides, entre 2 et 4 semaines(47,51).

### **1.5. Efficacité des gestes complémentaires**

Nous n'avons pas relevé l'efficacité pressionnelle immédiate de chaque geste complémentaire pris individuellement. Toutefois 44% des patients ayant fibrosé parviennent à atteindre leur PIO cible à 6 mois, alors que nos objectifs pressionnels étaient plus stricts que dans la littérature.

L'évaluation de l'efficacité de la procédure de needling est hétérogène au sein des études.

Sur 51 procédures de needling réalisées, Midha et al. mettent en évidence une diminution de la PIO post needling de 48,7%(60). Kalina et al. se sont quant à eux intéressés à l'aspect clinique de la bulle et ont montré 71% de relance de filtration après réalisation d'un seul needling(61), à l'instar de l'étude de Walek qui a montré que la réalisation du needling a permis 70% de requalification en succès(47). Arnljots et al. relèvent qu'à 6 mois d'un needling 5FU, 90% des patients ont une PIO inférieure à 21 mmHg et 69% ont une PIO inférieure à 15 mmHg(50).

Dans l'étude de Reitsamer et al. 69% des needling ont été réalisés au cours de la première année post-opératoire avec une baisse moyenne attendue de 8 mmHg indépendamment de l'âge du XEN au moment du geste(41).

Il ne semble pas exister de différence significative en terme d'efficacité à 6 mois si le needling est réalisé en consultation à la lampe à fente ou au bloc opératoire(62).

## 1.6. Définition des succès chirurgicaux

Nous avons opté pour une approche originale ne cherchant pas à qualifier les patients selon le succès *in fine* de la procédure, mais selon son échec relatif défini comme la survenue d'une fibrose. Cette approche n'exclut donc pas qu'un patient catégorisé en échec initial par fibrose puisse en fait avoir tiré bénéfice du XEN au-delà des 6 mois après notre intervention. Pour autant il est pertinent de s'intéresser aux succès tels que la littérature les définit.

La définition des succès complets et partiels est néanmoins hétérogène entre les différentes études. La notion de succès complet rassemble les patients ayant une PIO inférieure à 18 mmHg et une réduction d'au moins 20% par rapport à la PIO préopératoire sans reprise de collyre hypotonisant. Celle de succès partiel regroupe les patients avec une diminution de la PIO post-opératoire mais un maintien de thérapies locales hypotonisantes. Certains auteurs réalisent une gradation des succès selon le pourcentage de réduction de PIO et la PIO effective. Nos critères d'exigence pressionnelle étaient, pour la majorité des patients, plus stricts puisque plus de 60% de notre population avait une PIO cible inférieure à 15 mmHg.

A 6 mois de la chirurgie, Hohberger et al. trouvent 46,9% de succès complet pour les implantations de XEN seul et 53,3% pour les chirurgies combinées sans différence entre les deux groupes(63).

A 1 an de la chirurgie, le pourcentage estimé de succès complet varie entre 37,4 et 72,3%(34,43,45), alors que Karimi et al. mettent en avant un taux d'échec de 38%(45).

A 2 ans les succès complets varient entre 34 et 55% selon les études (39,44,46). Le taux d'échec à 2 ans est estimé à 17% dans l'étude de Rauchegger et al.(46)

A 3 ans le taux de succès complet varie entre 29 et 35,5% selon les études, avec un taux de succès partiel estimé entre 30,3 et 31%(41,42). Reitsamer et al. (41) trouvent une différence à 3 ans entre les patients opérés par XEN seul ou chirurgie combinée, estimant les succès complets à 45,7% dans le groupe XEN seul contre 20% pour les chirurgies combinées.

Dans notre étude 60,9% des patients ont présenté l'évènement « fibrose » à 6 mois. Parmi eux néanmoins 44% ont atteint leur PIO cible grâce aux réinterventions. En excluant les 20% de patients de notre groupe « absence de fibrose » dont la PIO commence à remonter à 6 mois, qui correspondent en pratique à des patients qui fibrosent tardivement, 57,8% de nos patients ont atteint leur PIO cible dont 28 yeux sans aucun traitement hypotonisant.

### **1.7. Facteurs de risque de fibrose spécifiques au XEN**

Cutolo et al. ont observé que les patients ayant nécessité un needling avaient une PIO post-opératoire précoce plus élevée. Une PIO post-opératoire au premier jour supérieure à 9 mmHg y est un facteur de risque d'échec à 1 an, avec un taux de succès complet de 76% versus 43% selon que la PIO était inférieure ou supérieure à ce seuil (64). Ces résultats sont en accord avec ceux de Midha et al. qui ont montré que le risque de needling double si la PIO excède 10 mmHg à J1, et quadruple si elle dépasse 20 mmHg(53).

Cutolo et al. ont également rapporté que la chirurgie combinée était à risque de fibrose(64), ce qui n'est pas confirmé dans la méta-analyse de Wang et al(35).

Plusieurs facteurs de risque de fibrose spécifiques au XEN sont décrits dans la littérature. Alors qu'être caucasien serait un facteur protecteur (HR = 0.49 IC95% [0,25-0.96])(27), les non caucasiens seraient à risque d'échec(38). Laroche et al. ont également montré un taux accru de fibrose chez 20 patients afro-latins et africains, avec 40% de réintervention filtrante à 1 an(65). Les auteurs décrivent une obstruction du XEN par du pigment chez 2 patients.

Le sexe masculin serait à risque d'échec (OR 3,57), probablement en lien avec une moins bonne observance(27,42). Selon Schlenker et al. le diabète serait également un facteur de risque de fibrose(HR = 4,21 IC95% [2,10 – 8,45] )(66).

Cutolo et al. ont montré que le recours à plus d'un needling est un facteur de risque d'échec à 1 an(64).

Enfin les anesthésies sous-ténoniennes ou péribulbaires donneraient lieu à plus de needlings que les anesthésies topiques par un possible effet toxique pro-fibrosant(45).

Yang et al. montrent de façon isolée que le chirurgie combinée induirait un moindre taux de needling(RR: 1.45, IC 95% 1.06 - 1.99)(37)

L'étude de Sng et al. basée sur 31 yeux de patients chinois a estimé que l'âge, le type de glaucome, le nombre de collyre pré et post-opératoire et la PIO préopératoire ne sont pas des facteurs de risque de fibrose et de recours au needling(67), ce qui est en contradiction avec nos résultats. Il est envisageable que ces résultats soient divergents en raison d'un effectif plus faible dans leur étude.

Le design rétrospectif de notre étude et son effectif modéré ne permettent que d'esquisser cette piste sans la confirmer de manière définitive.

## **2. Revue complète de la littérature et actualisation de la physiopathologie de la fibrose de bulle**

La compréhension des mécanismes par lesquels la chirurgie filtrante– et plus précisément celle par implantation de XEN – échoue dans le temps est indispensable pour progresser en pratique clinique. La littérature s'intéresse aux résultats issus de l'étude des cohortes de patients opérés de trabéculéctomie, qui constituent l'essentiel des données disponibles sur le sujet de la fibrose de bulle et pour lesquels le mécanisme de l'évacuation de l'humeur aqueuse est au fond assez proche des patients implantés avec un XEN. Il faut néanmoins garder à l'esprit que des

divergences subsistent entre les deux techniques et que la description physiopathologique comporte une part d'extrapolation.

En premier lieu, la filtration par XEN45 peut échouer pour des raisons indépendantes de l'entrave conjonctivale à l'échappement de l'humeur aqueuse. Ces échecs concernent directement le dispositif lui-même et résultent pour l'essentiel d'une malposition initiale ou secondaire (à un traumatisme par exemple, ou à la cicatrisation plus fréquemment) et d'une obstruction du tube de gélatine par un clou hémattique ou du pigment irien. Leur résolution est davantage liée à la maîtrise technique et au choix d'indication opératoire qu'à la gestion péri-opératoire de l'évolution naturelle de la chirurgie, ce qui n'est pas le cadre de ce travail.

Les mécanismes de cicatrisation des tissus humains sont décrits et toujours à l'étude dans diverses spécialités médicales(68). Ils sont regroupés dans la littérature anglophone sous le terme de « Wound Healing » qui relève toute l'ambiguïté du processus dans la chirurgie du glaucome : les mêmes réactions qui visent à guérir ou réparer les lésions prennent ici une connotation funeste puisqu'elles mènent à la sclérose tissulaire.

L'histoire naturelle de la cicatrisation de bulle est celle de l'apparition d'un tissu fibrotique extracellulaire de collagène III puis de collagène I cross-linké à l'élastine qui emplit l'espace sous conjonctival et épiscléral(69).

Elle peut revêtir deux aspects cliniques. Le premier est celui d'une fibrose anarchique sous conjonctivale ultra-précoce dans les premières semaines qui suivent la chirurgie, aboutissant à un aspect de bulle comblée de tissu scléreux et aplatie. Le second est celui d'une fibrose plus périphérique qui circonscrit la bulle et entrave le trajet antéro-postérieur de l'humeur aqueuse, aboutissant à un aspect de bulle encapsulée (ou enkystée). Les données de la littérature



permettent d'estimer qu'il y a formation d'une bulle encapsulée dans 8 à 28% des poses de Xen45 selon les séries, et celle-ci semble se produire en majorité entre la deuxième semaine et le deuxième mois post-opératoire(24).

L'histoire simplifiée de la fibrose conjonctivale s'articule autour de trois temps successifs : d'abord le temps pré-opératoire et ses facteurs de risques de cicatrisation excessive ; ensuite le temps de la chirurgie qui déclenche exponentiellement l'inflammation et la prolifération cellulaire ; enfin le temps des remaniements fibroblastiques qui constituent la cicatrisation proprement dite.

## **2.1. Le temps pré-opératoire**

### **2.1.1. Facteurs de risque généraux de fibrose**

Skuta et Parrish ont proposé en 1987 les facteurs de risque individuels de fibrose conjonctivale suite à une trabéculéctomie. Ils ont retenu l'âge jeune, l'aphakie, l'existence d'une néovascularisation du segment antérieur quelle qu'elle soit, l'inflammation active du segment antérieur, et l'échec d'une chirurgie filtrante sur le même œil (28). L'antériorité d'une chirurgie filtrante est cependant à pondérer avec l'utilisation de la MMC. Cankaya et al. ont ainsi rapporté des taux de succès de près de 90% sur une deuxième trabéculéctomie avec utilisation de la MMC.

Sans traitement antimitotique une conjonctive altérée par une chirurgie filtrante antérieure est à risque majeur d'échec avec des taux de succès estimés <40% à 5 ans(70).

Plus récemment en 1999, l'Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) 5 a retenu comme unique facteur de risque de fibrose dans la trabéculéctomie le sexe masculin(71). Cette dernière notion serait essentiellement liée selon les auteurs à l'inobservance thérapeutique. Il

est à noter que dans l'AGIS, la totalité des patients inclus étaient des patients glaucomateux sévères en échappement thérapeutique sous plusieurs collyres hypotonisants depuis au moins deux ans, et les auteurs formulent l'hypothèse qu'une iatrogénie des collyres hypotonisants pourrait « gommer » les autres facteurs de risque en s'y surimposant.

### **2.1.2. Exposition conjonctivale aux collyres**

Les deux études fondatrices dans la considération de la surface oculaire pour la chirurgie de glaucome sont datées du début des années 1990(72,73). Lavin et al. ont rapporté une augmentation significative du risque d'échec à 1 an pour les patients ayant reçu au moins 1 an de collyres avant la chirurgie avec 21% d'échec *versus* 0.02% d'échec chez les patients opérés de trabéculéctomie d'emblée. Ils observent en outre une PIO post-opératoire plus basse à 3 mois chez les patients opérés de trabéculéctomie d'emblée pour les patients ayant reçu au moins 1 an de collyres hypotonisants.

Broadway et al. ont observé un taux de succès de 90% dans les trabéculéctomies chez les patients naïfs de collyres ou sous collyres bêta-bloquants seuls ; contre 72% de succès seulement chez les patients antérieurement traités par collyres bêta-bloquants et pilocarpine et 45% sous collyres bêta-bloquants, pilocarpine et sympathomimétique.

Ce socle scientifique a fondé pour des décennies la réflexion sur la prédisposition à l'échec de la chirurgie filtrante. Il n'est cependant pas indemne de défauts méthodologiques(74) parmi lesquels l'absence de randomisation, d'analyse en double aveugle, et surtout un biais de sélection majeur : ces deux études comparent des patients glaucomateux sévères en échec de collyre ou de trabéculoplastie au laser argon à des patients glaucomateux minimes à modérés, naïfs de traitement, sans pratiquer d'analyse multivariée.

De plus ces études concernent des collyres aux formulations anciennes et conservées qui pour la plupart ne sont plus commercialisés. La controverse est donc licite quant au rôle des collyres hypotonisants sur la genèse de la fibrose de bulle de filtration.

Les études plus récentes menées sur d'importants effectifs ne valident pas l'utilisation de collyres hypotonisants préopératoires comme facteur de risque d'échec de trabéculotomie à 6 mois ou 1 an en analyse multivariée(75,76).

### **a) Toxicité liée aux conservateurs**

L'inflammation secondaire aux collyres hypotonisants est prouvée. Elle est en lien principalement avec l'utilisation du chlorure de Benzalkonium(BAK)(77), conservateur répandu pour lequel sont décrits des effets clinico-biologiques associant inflammation, fibrose conjonctivale et apoptose des cellules caliciformes et épithéliales qui aboutissent à l'inconfort de surface selon l'index OSDI, au raccourcissement du temps de rupture du film lacrymal(78) et à l'amincissement cornéen central(79).

Le BAK serait plus toxique pour la surface oculaire qu'un des conservateurs concurrents, le POLYQUAD(80). Ses effets indésirables sont médiés par l'élévation du stress oxydatif et sa toxicité mitochondriale directe avec la libération de dérivés réactifs de l'oxygène comme en témoigne sa toxicité accrue sur les cellules de patients atteints de la maladie de Leber ou porteurs sains d'un de ses allèles(81). Ce conservateur présente en outre une toxicité directe et indirecte sur le trabéculum via l'inhibition des cytokines protectrices CXCL12 et Bcl2 et l'augmentation des concentrations de fractalkine aux propriétés chimiotactiques(82). Les effets toxiques des prostaglandines collyres conservés au BAK se manifestent ainsi dès un mois de traitement (83).

Les différents laboratoires producteurs de collyres hypotonisants ont heureusement fait un important effort de Recherche et Développement à l'issue des années 1990 pour produire des collyres non conservés afin de limiter leurs effets secondaires. Ainsi le bimatoprost, comparé à sa forme conservée, montre à un mois d'utilisation une nette amélioration de l'évaluation du film lacrymal et de l'inconfort subjectif(84).

## **b) Toxicité liée au principe actif**

Il semble néanmoins que les collyres « contemporains » non conservés d'usage courant – c'est-à-dire les prostaglandines, bêtabloqueurs, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et les alpha-agonistes – possèdent une toxicité conjonctivale propre indépendante du BAK. Il existerait notamment un effet cytotoxique direct qui serait selon Arici et al. indépendant du type de glaucome, du nombre de principe actif, et de la durée d'instillation(85). Les études d'expression conjonctivale du HLA-DR, marqueur de présence des leucocytes, ne retrouvent pas de différence entre les différents principes actifs non conservés(86).

D'autres équipes focalisées sur l'étude de la toxicité chez l'Homme du latanoprost non conservé (Monoprost) battent en brèche ce concept et argumentent pour un effet toxique propre à cette molécule. Koh et al. rapportent ainsi que l'instillation de Monoprost sur cellules épithéliales humaines de capsule de Tenon entraîne un pic d'IL-6 largement supérieur à celui enregistré lors de l'instillation d'autres principes actifs non conservés, ou d'une solution de BAK(87). La même méthode d'étude in vitro a montré que la présence de prostaglandines activait la synthèse concomitante d'IL-8 et de MCP-1 (chimiotactine des monocytes) dépendante des voies de signalisation cellulaire NFκB et MAPK-JNK(88), ainsi qu'une augmentation des métalloprotéinases MMP3 et TIMP2, signe du remodelage tissulaire induit(89).

On peut lister parmi les effets secondaires décrits des prostaglandines : la desquamation épithéliale, la stimulation apoptotique, l'apparition d'un chemosis, l'augmentation des cellules dendritiques, la vasodilatation conjonctivale et épisclérale et enfin la disruption du plexus nerveux infra-basal (90). Les prostaglandines collyres modifient en outre la fonction exocrine des glandes de Meibomius. Ceci pourrait constituer un élément favorisant la dysfonction et l'inflammation de surface chez les patients glaucomateux(91).

Souchier et al. ont montré en 2006, à partir d'empreintes conjonctivales, que les collyres avec et sans conservateurs stimulent la synthèse de TFF1 et MUC5AC associés à la sécrétion des mucines qui protègent et contribuent à la cicatrisation conjonctivale(92). Ils suggèrent un rôle protecteur des prostaglandines qui demeure ambigu à l'analyse des résultats.

En 2017 Miki et al. ne retiennent pas l'utilisation préopératoire des prostaglandines non conservées comme facteur de risque d'échec d'une trabéculéctomie à 2 ans, bien que les patients sous collyre conservé présentaient un taux d'échec statistiquement supérieur (93).

### **c) Causalité entre exposition aux collyres et fibrose**

Si l'impact sur la conjonctive du patient glaucomateux est une réalité biologique et anatomique chez l'Homme, la causalité entre l'instillation des collyres hypotonisants et la fibrose de bulle demeure à préciser.

Il existerait en effet une inflammation de la surface conjonctivale mais aussi de l'humeur aqueuse pré existante à la chirurgie chez tout patient glaucomateux. Sur le plan physiopathologique ont ainsi été décrits chez l'Homme une élévation des cytokines inflammatoires IL6, IL10, CXCL1, CCL2, TGF $\beta$  et PGE2 dans l'humeur aqueuse de ces patients par rapport à des patients indemnes de glaucome(94,95). Au niveau conjonctival, il existerait une stimulation et une prolifération des lymphocytes T helpers de type TH1 (96) mais aussi un

afflux de lymphocytes, macrophages, mastocytes et fibroblastes aboutissant au remodelage anatomique avec la perte des cellules caliciformes conjonctivales(97,98).

Cvenkel et al. ont rapporté en 2013 qu'il n'existait pas de différence d'expression préopératoire du HLA-DR chez les sujets glaucomateux traités par collyre par rapport à ceux n'en ayant jamais reçu, ni ceux bénéficiant d'une préparation conjonctivale(99).

Pourtant les collyres semblent induire de manière indépendante une réaction inflammatoire. Baiocchi et al. ont démontré par biomicroscopie confocale conjonctivale *in vivo* que les patients en cours de traitement hypotonisant présentent un infiltrat majeur par des cellules de Langherans associé à une inflammation péri-neurale et à la raréfaction des terminaisons nerveuses et des cellules caliciformes(17).

Toutefois deux cohortes de quelques dizaines de patients ne retiennent pas l'inflammation conjonctivale préopératoire comme facteur de risque d'échec de trabéculéctomie(99,100)

L'impact de la préparation conjonctivale préopératoire peut orienter sur la causalité entre collyres, inflammation et fibrose, mais la littérature n'est pas univoque à ce sujet.

Breusegem et al. ont observé que la préparation de conjonctive par collyres corticoïdes et sevrage des collyres hypotonisants un mois avant la chirurgie (21) améliore les résultats post-opératoires et diminue le recours au needling à 5% contre 41% en son absence.

Lorenz et al. en 2017 ne rapportaient quant à eux pas de différence en terme de fibrose de bulle de trabéculéctomie à 6 mois entre des patients sous collyres non conservés jusqu'à l'intervention *versus* préparation conjonctivale classique(101).

La question du lien de causalité entre l'inflammation induite par les collyres et l'échec par fibrose de la bulle de filtration demeure donc entière.

Baiocchi et al. ont par ailleurs montré que l'inflammation induite par le XEN était moindre par rapport à la trabéculéctomie et l'utilisation de collyres non conservés(17).

L'existence d'une différence manifeste entre la conjonctive post-XEN et la conjonctive post-trabéculéctomie nécessite d'ouvrir sur le deuxième temps de la fibrose, celui de l'intervention.

## **2.2. Le temps chirurgical**

Le temps chirurgical est moins détaillé dans la littérature. Il est source de traumatisme tissulaire avec afflux de cellules mononucléées sanguines directement via les brèches vasculaires et indirectement par chimiotactisme secondaire. L'hémostase naturelle, pour former et modeler le clou plaquettaire à partir du fibrinogène, du plasminogène et de la fibronectine joue le rôle de déclencheur par relargage cytokinique local qui contribue à l'attraction des monocytes et macrophages. La libération de facteurs de croissance et particulièrement de VEGF explique aussi la modification fonctionnelle des vaisseaux épiscléaux et conjonctivaux qui peuvent apparaître plus dilatés, « en tire-bouchons », et voient leur perméabilité modifiée(24).

La présence éventuelle de corps étrangers non neutres comme les fils de suture résorbables peut aggraver le phénomène de recrutement macrophagique lors des reprises chirurgicales avec réfection de bulle à distance de la pose du XEN.

Pour limiter la stimulation fibroblastique pro-cicatrisante suite aux lésions induites, l'utilisation de la Mitomycine C comme antimétabolite en per-opératoire est une référence(28). Elle agit comme une drogue alkylante apoptotique sur les fibroblastes en cycle cellulaire et réduit conséquemment la synthèse et la contraction du collagène par les fibroblastes de Tenon humaine. Elle exerce son activité pro-apoptotique essentiellement par la voie JNK1 dont l'activité de phosphorylation est fortement augmentée en présence de MMC in vitro ; mais

aussi par l'activation de la voie des caspases 3 et 9, l'induction d'une dysfonction mitochondriale létale et la surexpression du FAS et du FAS ligand(102,103). La MMC peut au besoin être remplacée par le 5 Fluoro-Uracile notamment en cas d'indisponibilité ou d'inefficacité clinique antérieure de la mitomycine. Il est admis que l'adjonction de MMC à la pose du Xen améliore le taux de succès dans les procédures non combinées et combinées bien que cela ne soit pas une évidence statistique dans la littérature. Denker et al ont ainsi rapporté sur 199 yeux un taux de succès à 1 an de 55% avec MMC contre 39% sans en procédure XEN seul, et de 57% contre 46% en cas de chirurgie combinée, sans signification statistique dans les deux cas(104).

Cependant les premières études sur la pose de XEN sans adjonction de mitomycine présentaient des taux élevés de fibrose supérieurs à 50%(105), bien au-delà des taux de fibrose rapportés dans les publications postérieures, en faveur de l'utilisation des antimétabolites.

En pratique, l'insertion Ab Interno du XEN induit moins de lésions tissulaires et vasculaires qu'une trabéculéctomie avec ouverture conjonctivale.

Pourtant les taux de needlings sont bien supérieurs chez les patients implantés par XEN(25). Les études de chirurgie « augmentée » de XEN implanté par voie externe après dissection tissulaire où la Tenon est laissée intègre(106) ne semblent pas améliorer le taux de needling par rapport à la voie interne(107–109) bien qu'il existe une tendance à l'augmentation du taux de needling dans les approches externes plus traumatiques(109). Ces résultats suggèrent que la membrane de Tenon, riche en fibroblastes, joue un rôle majeur dans la genèse de la fibrose puisqu'elle est souvent en partie retirée au cours des trabéculéctomies mais laissée en place à la pose des XEN. Cependant la réalisation d'une exérèse de Tenon lors de la trabéculéctomie n'a pas fait preuve d'efficacité(110). La scarification des vaisseaux épiscléraux, réalisée



uniquement dans les chirurgies filtrantes traditionnelles, pourrait aussi expliquer cet écart de risque entre les deux techniques.

### 2.3. Le temps cicatriciel

Le dernier temps de la fibrose est celui du remodelage fibroblastique et matriciel extra-cellulaire, secondaire aux facteurs de risque de fibrose et aux lésions tissulaires chirurgicales.

Une fois la bulle formée, l'inflammation s'y maintient sous la forme d'un cercle vicieux favorable à la formation d'un tissu de granulation puis de tissu scléreux. Le flux continu d'humeur aqueuse est en effet, chez les patients glaucomateux, riche en TGF $\beta$  pro-fibrotique. Il exerce sur les parois tissulaires une contrainte laminaire qui contribue à l'entretien du processus de différenciation des promyofibroblastes en myofibroblastes qui induisent la constriction des tissus et l'aplatissement de la bulle.

Les collyres hypotonisants, particulièrement le latanoprost, seraient précurseurs de cette activité contractile acquise des fibroblastes et des cellules épithéliales de la Tenon par le recrutement de fibres actiniques quiescentes via la stimulation TGF $\beta$ -dépendante des voies de signalisation cellulaire MAPK/ERK/JNK, phospholipase C, Rho-Associated kinase et MLC-kinase(111). La contractilité serait ensuite entretenue par la synthèse locale de TGF $\beta$ , VEGF, TNF $\alpha$  et de fibronectine qui favorisent la prolifération cellulaire et le remodelage matriciel extra-cellulaire. Cela a été démontré en 2019 par Gater et al. qui rapportent une augmentation significative de la densité de collagène et d'actine au sein d'une bulle de filtration reconstituée *in vitro* en réponse à une augmentation de 50% du flux d'humeur aqueuse(112).

Le rôle du TGF $\beta$  est complexe puisqu'il dépend aussi de la voie de signalisation pro-fibrotique SMAD, activée suite à la liaison de l'isoforme TGF $\beta$ 1, qui induit la transcription des gènes des

métalloprotéases et des protéides de la matrice extracellulaire, qui serait antagonisée partiellement par l'IFN $\gamma$  et le TNF $\alpha$ (113).

Son isoforme TGF $\beta$ 2 quant à elle exercerait également sur les fibroblastes de conjonctive humaine une activité pro-cicatricielle et pro-différentiation myofibroblastique via la stimulation par SMAD2/3 de la transcription des gènes de la fibronectine, des collagènes I et IV, et de l'actine lisse.

Cette activité du TGF $\beta$ 2 est dépendante de l'activation du complexe protéique de signalisation de la voie Hippo, YAP/TAZ, qui disparaît en présence de son inhibiteur biologique la vertéporfine(114).

De plus, l'hypofiltration qui résulte de la fibrose est aggravée par la diminution de la porosité des tissus secondaire à l'augmentation de la pression épisclérale par l'anatomie de la bulle qui « bombe » vers la face conjonctivale de la paupière supérieure, et pourrait être consécutive au flux d'humeur aqueuse au contact de la conjonctive par sa face interne(115)

L'étude AGIS 7 avait ainsi montré que les taux de fibrose conjonctivale étaient moindres chez les patients qui obtenaient une PIO post-opératoire comprise en 10 et 14 mmHg. Ceci satisfait à la fois le modèle de la différenciation myofibroblastique en réponse au flux d'humeur aqueuse contre les cellules épithéliales et les fibroblastes, mais aussi l'idée que ce courant influence directement la porosité tissulaire et donc de sa propre conductivité dans l'espace de filtration(31,116).

Le principal déterminant de la puissance du flux d'écoulement de l'humeur aqueuse sous conjonctival au travers du XEN est la PIO. Ce flux dépend du gradient pressionnel et s'accroît avec la PIO jusqu'à un plateau, déterminé par les caractéristiques du XEN qui assure une PIO

supérieure ou égale à 6mmHg pour éviter les complications de l'hypotonie, comme démontré par Sheybani et al.(20).

Ainsi on peut émettre l'hypothèse physiopathologique que les patients avec une PIO plus élevée pourraient augmenter la contrainte laminaire de l'humeur aqueuse au sein de la bulle de filtration au travers du XEN, et stimuleraient ainsi la prolifération et la différenciation fibroblastique selon les mécanismes que nous avons décrits.

## **CONCLUSION**

Dans les limites de nos effectifs et de notre recueil rétrospectif qui imposent une puissance limitée et des biais de sélection, la PIO préopératoire médiquée supérieure ou égale à 18 mmHg semble être un indicateur statistique de risque fibrotique. Ce résultat est cependant contesté dans la littérature et nécessite d'être réévalué sur un effectif plus important, idéalement dans le cadre d'un recueil prospectif. Il est à prendre en compte dans le design d'une étude future pour déterminer une PIO qui scinderait efficacement la population étudiée autour de ce paramètre. Ce facteur pourrait s'expliquer par l'augmentation de la contrainte laminaire du flux d'humeur aqueuse au contact de la face interne de la bulle de filtration conjonctivale.

Nous n'avons pas observé d'effet cliniquement pertinent de la durée et/ou du type de traitement médicamenteux hypotonisant préopératoire sur la survenue d'une fibrose de bulle, ce qui va à l'encontre de l'intuition et du bagage physiopathologique mais trouve écho dans les publications récentes.

L'analyse de la littérature permet de dresser un portrait du patient à risque de fibrose précoce dans les suites de l'implantation d'un XEN. Les facteurs de risque de fibrose de bulle qui semblent validés et consensuels sont le sexe masculin, le diabète et l'ethnie non caucasienne. Les forts risques relatifs de fibrose rapportés sur les chirurgies combinées chez les patients

atteints de GPAO cèdent à l'analyse multivariée, ce qui signe l'existence de facteurs confondants non identifiés à ce jour. Il est possible que l'inflammation induite par la phacoémulsification du cristallin, difficilement quantifiable en per-opératoire et volontiers variable selon les patients, joue un rôle dans ces résultats qui pourraient inciter à la prudence dans la pratique des chirurgies combinées. Nous l'avons signalé, certains centres préfèrent éviter les anesthésies locales sous-ténoniennes ou sous-conjonctivales qui semblent favoriser la fibrose. Quelques équipes ont pu décrire différents aspects de bulle de filtration en OCT de segment antérieur suite à la pose d'un XEN, et en retiennent certains comme prédictifs de succès(117–119) qui sont intéressants pour la pratique mais ne constituent pas des facteurs de risque de fibrose *stricto sensu*.

Bien que la connaissance de ces facteurs de risque et certains algorithmes de prédiction d'échec en fonction du résultat d'une première implantation(120,121) incitent à la prudence chez certains patients, les données actuelles de la science ne permettent pas de définir une contre-indication évidente à la pose du XEN. Nous pensons que l'accumulation de facteurs de risque doit orienter vers un suivi plus rapproché, notamment au cours des premiers mois, pour dépister précocement la survenue d'une fibrose et lutter contre celle-ci à l'aide d'un needling ou d'une réfection de bulle. En effet nos résultats semblent indiquer l'efficacité d'une politique très interventionniste sur les bulles en cours de fibrose.

Le taux élevé de geste(s) complémentaire(s) dans les suites d'une implantation de XEN est abondamment décrit et doit être explicité au patient dès la consultation préopératoire. L'excellent taux de succès des needlings et réfections de bulle encourage à poursuivre le traitement des glaucomes avec le dispositif XEN, qui continue d'être réinventé avec de nouvelles techniques de pose ab externo(107–109), et que certains spécialistes commencent

même à poser en lampe à fente à la consultation avec des taux de succès proches de 85%(122).

L'avenir de la chirurgie filtrante sous-conjonctivale nécessite de poursuivre le développement de méthodes originales de lutte contre la fibrose post-opératoire. Certaines études précliniques ouvrent la piste de la régulation épigénétique des métalloprotéases et collagénases avec le facteur OBP-801 qui montre des résultats prometteurs(123,124).

## BIBLIOGRAPHIE

1. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081-90.
2. Allison K, Patel D, Alabi O. Epidemiology of Glaucoma: The Past, Present, and Predictions for the Future. *Cureus*. 2020;12(11):e11686.
3. McMonnies CW. Glaucoma history and risk factors. *J Optom*. 2017;10(2):71-8.
4. Racette L, Wilson MR, Zangwill LM, Weinreb RN, Sample PA. Primary open-angle glaucoma in blacks: a review. *Surv Ophthalmol*. 2003;48(3):295-313.
5. Taubenslag KJ, Kammer JA. Outcomes Disparities between Black and White Populations in the Surgical Management of Glaucoma. *Semin Ophthalmol*. 2016;31(4):385-93.
6. Bonnemaier PWM, Lo Faro V, Sanyiwa AJ, Hassan HG, Cook C, GIGA study group, et al. Differences in clinical presentation of primary open-angle glaucoma between African and European populations. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2021;99(7):e1118-26.
7. Halawa OA, Jin Q, Pasquale LR, Kang JH, Lorch AC, Sobrin L, et al. Race and ethnicity differences in disease severity and visual field progression among glaucoma patients. *Am J Ophthalmol*. 2022;S0002-9394(22)00223-9.
8. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. *Lancet Lond Engl*. 2017;390(10108):2183-93.
9. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2002;120(6):701-13; discussion 829-830.
10. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2002;120(10):1268-79.
11. Gedde SJ, Herndon LW, Brandt JD, Budenz DL, Feuer WJ, Schiffman JC, et al. Postoperative complications in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study during five years of follow-up. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(5):804-814.e1.
12. Demailly P, Jeanteur-Lunel MN, Berkani M, Ecoffet M, Kopel J, Kretz G, et al. [Non-penetrating deep sclerectomy combined with a collagen implant in primary open-angle glaucoma. Medium-term retrospective results]. *J Fr Ophtalmol*. 1996;19(11):659-66.
13. Fea AM, Cattel F, Gandolfi S, Buseghin G, Furneri G, Costagliola C. Cost-utility analysis of trabecular micro-bypass stents (TBS) in patients with mild-to-moderate open-angle Glaucoma in Italy. *BMC Health Serv Res*. 2021;21(1):824.

14. Agrawal P, Bradshaw SE. Systematic Literature Review of Clinical and Economic Outcomes of Micro-Invasive Glaucoma Surgery (MIGS) in Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmol Ther.* 2018;7(1):49-73.
15. Pereira ICF, van de Wijdeven R, Wyss HM, Beckers HJM, den Toonder JMJ. Conventional glaucoma implants and the new MIGS devices: a comprehensive review of current options and future directions. *Eye Lond Engl.* 2021;35(12):3202-21.
16. Lewis RA. Ab interno approach to the subconjunctival space using a collagen glaucoma stent. *J Cataract Refract Surg.* 2014;40(8):1301-6.
17. Baiocchi S, Mazzotta C, Sgheri A, Di Maggio A, Bagaglia SA, Posarelli M, et al. In vivo confocal microscopy: qualitative investigation of the conjunctival and corneal surface in open angle glaucomatous patients undergoing the XEN-Gel implant, trabeculectomy or medical therapy. *Eye Vis Lond Engl.* 2020;7:15.
18. Widder RA, Kühnrich P, Hild M, Rennings C, Szumniak A, Rössler GF. Intraocular Degradation of XEN45 Gel Stent 3 Years After its Implantation. *J Glaucoma.* 2019;28(12):e171-3.
19. Vera V, Sheybani A, Wustenberg W, Romoda L, Camejo L, Liu X, et al. Compatibility and durability of the gel stent material. *Expert Rev Med Devices.* 2022;1-7.
20. Sheybani A, Reitsamer H, Ahmed IIK. Fluid Dynamics of a Novel Micro-Fistula Implant for the Surgical Treatment of Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(8):4789-95.
21. Breusegem C, Spielberg L, Van Ginderdeuren R, Vandewalle E, Renier C, Van de Veire S, et al. Preoperative nonsteroidal anti-inflammatory drug or steroid and outcomes after trabeculectomy: a randomized controlled trial. *Ophthalmology.* 2010;117(7):1324-30.
22. Bell K, de Padua Soares Bezerra B, Mofokeng M, Montesano G, Nongpiur ME, Marti MV, et al. Learning from the past: Mitomycin C use in trabeculectomy and its application in bleb-forming minimally invasive glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol.* 2021;66(1):109-23.
23. Klink T, Kann G, Ellinger P, Klink J, Grehn F, Guthoff R. The prognostic value of the wuerzburg bleb classification score for the outcome of trabeculectomy. *Ophthalmol J Int Ophthalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd.* 2011;225(1):55-60.
24. Vera V, Sheybani A, Lindfield D, Stalmans I, Ahmed IIK. Recommendations for the management of elevated intraocular pressure due to bleb fibrosis after XEN gel stent implantation. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2019;13:685-94.
25. Gedde SJ, Feuer WJ, Lim KS, Barton K, Goyal S, Ahmed II, et al. Postoperative Complications in the Primary Tube Versus Trabeculectomy (PTVT) Study During 5 Years of Follow-up. *Ophthalmology.* 2022;S0161-6420(22)00520-6.
26. Marcos-Parra MT, Mendoza-Moreira AL, Moreno-Castro L, Mateos-Marcos C, Salinas-López JA, Figuerola-García MB, et al. 3-year Outcomes of XEN Implant Compared to Trabeculectomy, With or Without Phacoemulsification for Open-angle Glaucoma. *J Glaucoma.* 2022;

27. Chen XZ, Liang ZQ, Yang KY, Lv K, Ma Y, Li MY, et al. The Outcomes of XEN Gel Stent Implantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med.* 2022;9:804847.
28. Skuta GL, Parrish RK. Wound healing in glaucoma filtering surgery. *Surv Ophthalmol.* 1987;32(3):149-70.
29. Aptel F, Aryal-Charles N, Giraud JM, El Chehab H, Delbarre M, Chiquet C, et al. Progression of visual field in patients with primary open-angle glaucoma - ProgF study 1. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2015;93(8):e615-620.
30. Damji KF, Behki R, Wang L, Target IOP Workshop participants. Canadian perspectives in glaucoma management: setting target intraocular pressure range. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol.* 2003;38(3):189-97.
31. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol.* 2000;130(4):429-40.
32. Laborda-Guirao T, Cubero-Parra JM, Hidalgo-Torres A. Efficacy and safety of XEN 45 gel stent alone or in combination with phacoemulsification in advanced open angle glaucoma patients: 1-year retrospective study. *Int J Ophthalmol.* 2020;13(8):1250-6.
33. Eraslan M, Özcan AA, Dericioğlu V, Çiloğlu E. Multicenter case series of standalone XEN implant vs. combination with phacoemulsification in Turkish patients. *Int Ophthalmol.* 2021;41(10):3371-9.
34. Sheybani A, Dick HB, Ahmed IIK. Early Clinical Results of a Novel Ab Interno Gel Stent for the Surgical Treatment of Open-angle Glaucoma. *J Glaucoma.* 2016;25(7):e691-696.
35. Wang B, Leng X, An X, Zhang X, Liu X, Lu X. XEN gel implant with or without phacoemulsification for glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med.* 2020;8(20):1309.
36. Lim SY, Betzler BK, Yip LWL, Dorairaj S, Ang BCH. Standalone XEN45 Gel Stent implantation versus combined XEN45-phacoemulsification in the treatment of open angle glaucoma-a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 2021;259(11):3209-19.
37. Yang X, Zhao Y, Zhong Y, Duan X. The efficacy of XEN gel stent implantation in glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol.* 2022;22(1):305.
38. Gabbay IE, Goldberg M, Allen F, Lin Z, Morley C, Pearsall T, et al. Efficacy and safety data for the Ab interno XEN45 gel stent implant at 3 Years: A retrospective analysis. *Eur J Ophthalmol.* 2021;11206721211014380.
39. Ventura-Abreu N, Dotti-Boada M, Muniesa-Royo MJ, Izquierdo-Serra J, González-Ventosa A, Millá E, et al. XEN45 real-life evaluation: Survival analysis with bleb needling and major revision outcomes. *Eur J Ophthalmol.* 2021;11206721211012848.
40. Lavin-Dapena C, Cordero-Ros R, D'Anna O, Mogollón I. XEN 63 gel stent device in glaucoma surgery: A 5-years follow-up prospective study. *Eur J Ophthalmol.* 2021;31(4):1829-35.



41. Reitsamer H, Vera V, Ruben S, Au L, Vila-Arteaga J, Teus M, et al. Three-year effectiveness and safety of the XEN gel stent as a solo procedure or in combination with phacoemulsification in open-angle glaucoma: a multicentre study. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2022;100(1):e233-45.
42. Gillmann K, Bravetti GE, Rao HL, Mermoud A, Mansouri K. Combined and stand-alone XEN 45 gel stent implantation: 3-year outcomes and success predictors. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2021;99(4):e531-9.
43. Fea AM, Bron AM, Economou MA, Laffi G, Martini E, Figus M, et al. European study of the efficacy of a cross-linked gel stent for the treatment of glaucoma. *J Cataract Refract Surg*. 2020;46(3):441-50.
44. Subaşı S, Yüksel N, Özer F, Yılmaz Tugan B, Pirhan D. A Retrospective Analysis of Safety and Efficacy of XEN 45 Microstent Combined Cataract Surgery in Open-Angle Glaucoma over 24 Months. *Turk J Ophthalmol*. 2021;51(3):139-45.
45. 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 Lond Engl*. 2019;33(3):469-77.
46. Rauchegger T, Angermann R, Willeit P, Schmid E, Teuchner B. Two-year outcomes of minimally invasive XEN Gel Stent implantation in primary open-angle and pseudoexfoliation glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2021;99(4):369-75.
47. Wałek E, Przeździecka-Dołyk J, Helemejko I, Misiuk-Hojło M. Efficacy of postoperative management with 5-fluorouracil injections after XEN Gel Stent implantation. *Int Ophthalmol*. 2020;40(1):235-46.
48. Widder RA, Dietlein TS, Dinslage S, Kühnrich P, Rennings C, Rössler G. The XEN45 Gel Stent as a minimally invasive procedure in glaucoma surgery: success rates, risk profile, and rates of re-surgery after 261 surgeries. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2018;256(4):765-71.
49. Buffault J, Baudouin C, Labbé A. [XEN® Gel Stent for management of chronic open angle glaucoma: A review of the literature (French translation of the article)]. *J Fr Ophtalmol*. 2019;42(4):391-403.
50. Arnljots TS, Kasina R, Bykov VJN, Economou MA. Needling With 5-Fluorouracil (5-FU) After XEN Gel Stent Implantation: 6-Month Outcomes. *J Glaucoma*. 2018;27(10):893-9.
51. Tan SZ, Walkden A, Au L. One-year result of XEN45 implant for glaucoma: efficacy, safety, and postoperative management. *Eye Lond Engl*. 2018;32(2):324-32.
52. Heidinger A, Schwab C, Lindner E, Riedl R, Mossböck G. A Retrospective Study of 199 Xen45 Stent Implantations From 2014 to 2016. *J Glaucoma*. 2019;28(1):75-9.
53. Midha N, Rao HL, Mermoud A, Mansouri K. Identifying the predictors of needling after XEN gel implant. *Eye Lond Engl*. 2019;33(3):353-7.

54. Kerr NM, Lim S, Simos M, Ward T. Primary Needling of the Ab Interno Gelatin Microstent Reduces Postoperative Needling and Follow-up Requirements. *Ophthalmol Glaucoma*. 2021;4(6):581-8.
55. Franco FGS, Branchetti M, Spagnuolo V, Piergentili M, Serino F, De Vitto ML, et al. Efficacy and safety of Ab interno XEN gel implant after a failed filtering surgery. *Romanian J Ophthalmol*. 2021;65(4):365-70.
56. Lewczuk K, Konopińska J, Jabłońska J, Rudowicz J, Laszewicz P, Dmuchowska DA, et al. XEN Glaucoma Implant for the Management of Glaucoma in Naïve Patients versus Patients with Previous Glaucoma Surgery. *J Clin Med*. 2021;10(19):4417.
57. Karimi A, Hopes M, Martin KR, Lindfield D. Efficacy and Safety of the Ab-interno Xen Gel Stent After Failed Trabeculectomy. *J Glaucoma*. 2018;27(10):864-8.
58. Bormann C, Schmidt M, Busch C, Rehak M, Scharenberg CT, Unterlauff JD. Implantation of XEN After Failed Trabeculectomy: an Efficient Therapy? *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2022;239(1):86-93.
59. Grover DS, Flynn WJ, Bashford KP, Lewis RA, Duh YJ, Nangia RS, et al. Performance and Safety of a New Ab Interno Gelatin Stent in Refractory Glaucoma at 12 Months. *Am J Ophthalmol*. 2017;183:25-36.
60. Midha N, Gillmann K, Chaudhary A, Mermoud A, Mansouri K. Efficacy of Needling Revision After XEN Gel Stent Implantation: A Prospective Study. *J Glaucoma*. 2020;29(1):11-4.
61. Kalina AG, Kalina PH, Brown MM. XEN® Gel Stent in Medically Refractory Open-Angle Glaucoma: Results and Observations After One Year of Use in the United States. *Ophthalmol Ther*. 2019;8(3):435-46.
62. V P, V N, Ja A. Comparative outcome analysis of bleb needling of fibrotic blebs in the clinic versus the operating room: a retrospective case series. *BMC Ophthalmol* [Internet]. 3;21(1).
63. Hohberger B, Welge-Lüssen UC, Lämmer R. MIGS: therapeutic success of combined Xen Gel Stent implantation with cataract surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2018;256(3):621-5.
64. Cutolo CA, Iester M, Bagnis A, Bonzano C, Negri L, Olivari S, et al. Early Postoperative Intraocular Pressure is Associated With Better Pressure Control After XEN Implantation. *J Glaucoma*. 2020;29(6):456-60.
65. Laroche D, Nkrumah G, Ng C. Real-World Retrospective Consecutive Study of Ab Interno XEN 45 Gel Stent Implant with Mitomycin C in Black and Afro-Latino Patients with Glaucoma: 40% Required Secondary Glaucoma Surgery at 1 Year. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2019;26(4):229-34.
66. Schlenker MB, Gulamhusein H, Conrad-Hengerer I, Somers A, Lenzhofer M, Stalmans I, et al. Efficacy, Safety, and Risk Factors for Failure of Standalone Ab Interno Gelatin Microstent Implantation versus Standalone Trabeculectomy. *Ophthalmology*. 2017;124(11):1579-88.

67. Sng CCA, Chew PTK, Htoon HM, Lun K, Jeyabal P, Ang M. Case Series of Combined XEN Implantation and Phacoemulsification in Chinese Eyes: One-Year Outcomes. *Adv Ther.* 2019;36(12):3519-29.
68. Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biol.* 2020;10(9):200223.
69. Lockwood A, Brocchini S, Khaw PT. New developments in the pharmacological modulation of wound healing after glaucoma filtration surgery. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13(1):65-71.
70. Broadway DC, Grierson I, Hitchings RA. Local effects of previous conjunctival incisional surgery and the subsequent outcome of filtration surgery. *Am J Ophthalmol.* 1998;125(6):805-18.
71. Schwartz AL, Van Veldhuisen PC, Gaasterland DE, Ederer F, Sullivan EK, Cyrlin MN. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 5. Encapsulated bleb after initial trabeculectomy. *Am J Ophthalmol.* 1999;127(1):8-19.
72. Lavin MJ, Wormald RP, Migdal CS, Hitchings RA. The influence of prior therapy on the success of trabeculectomy. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 1990;108(11):1543-8.
73. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 1994;112(11):1446-54.
74. Flach AJ. Does medical treatment influence the success of trabeculectomy? *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2004;102:219-23; discussion 223-224.
75. Fernández Argones L, Padilla González CM, Obret Mendive I, Piloto Díaz I, Fumero González FY. Prognostic factors for trabeculectomy failure in a Cuban population. *Arch Soc Espanola Oftalmol.* 2016;91(1):27-33.
76. AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 11. Risk factors for failure of trabeculectomy and argon laser trabeculoplasty. *Am J Ophthalmol.* 2002;134(4):481-98.
77. Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29(4):312-34.
78. Aguayo Bonniard A, Yeung JY, Chan CC, Birt CM. Ocular surface toxicity from glaucoma topical medications and associated preservatives such as benzalkonium chloride (BAK). *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(11):1279-89.
79. Nam M, Kim SW. Changes in Corneal Epithelial Thickness Induced by Topical Antiglaucoma Medications. *J Clin Med.* 2021;10(16):3464.
80. 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;28(6):501-10.

81. Datta S, Baudouin C, Brignole-Baudouin F, Denoyer A, Cortopassi GA. The Eye Drop Preservative Benzalkonium Chloride Potently Induces Mitochondrial Dysfunction and Preferentially Affects LHON Mutant Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(4):2406-12.
82. Baudouin C, Denoyer A, Desbenoit N, Hamm G, Grise A. In vitro and in vivo experimental studies on trabecular meshwork degeneration induced by benzalkonium chloride (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2012;110:40-63.
83. Rodrigues M de LV, Felipe Crosta DP da S, Soares CP, Deghaide NHS, Duarte R, Sakamoto FS, et al. Immunohistochemical expression of HLA-DR in the conjunctiva of patients under topical prostaglandin analogs treatment. *J Glaucoma*. 2009;18(3):197-200.
84. Filippelli M, Campagna G, Ciampa N, Fioretto G, Giannini R, Marino PF, et al. Ocular Tolerability of Bimatoprost 0.1 mg/mL Preservative-Free versus Bimatoprost 0.1 mg/mL with Benzalkonium Chloride or Bimatoprost 0.3 mg/mL Preservative-Free in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma. *J Clin Med*. 2022;11(12):3518.
85. Arici MK, Arici DS, Ozeç AV, Dursun A, Toker MI, Erdoğan H. Apoptotic effects of topical antiglaucoma medications on conjunctival epithelium in glaucoma patients. *Eur J Ophthalmol*. 2014;24(1):63-70.
86. Furtado JM, Paula JS, Soares EG, Dhegaide NHS, Rocha EM, Donadi E, et al. Conjunctival inflammation in patients under topical glaucoma treatment with indication to surgery. *Acta Cir Bras*. 2012;27(10):732-5.
87. Koh SWM, Coll TJ, Rose L, Matsumoto Y, Higginbotham EJ. Antiglaucoma eye drop pulses-increased interleukin-6 secretion by Tenon's capsule fibroblast cultures. *J Glaucoma*. 2004;13(3):200-9.
88. Liu Y, Liu Y, Xu D, Li J. Latanoprost-induced Cytokine and Chemokine Release From Human Tenon's Capsule Fibroblasts: Role of MAPK and NF-κB Signaling Pathways. *J Glaucoma*. 2015;24(9):635-41.
89. Mietz H, Esser JM, Welsandt G, Kociok N, Hueber A, Jousen A, et al. Latanoprost Stimulates Secretion of Matrix Metalloproteinases in Tenon Fibroblasts Both In Vitro and In Vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(12):5182-8.
90. DI Staso S, Agnifili L, Cecannecchia S, DI Gregorio A, Ciancaglini M. In Vivo Analysis of Prostaglandins-induced Ocular Surface and Periocular Adnexa Modifications in Patients with Glaucoma. *Vivo Athens Greece*. 2018;32(2):211-20.
91. Ziemanski JF, Wilson L, Barnes S, Nichols KK. Prostaglandin E2 and F2α Alter Expression of Select Cholesteryl Esters and Triacylglycerols Produced by Human Meibomian Gland Epithelial Cells. *Cornea*. 2022;41(1):95-105.
92. Souchier M, Buron N, Lafontaine PO, Bron AM, Baudouin C, Creuzot-Garcher C. Trefoil factor family 1, MUC5AC and human leucocyte antigen-DR expression by conjunctival cells in patients with glaucoma treated with chronic drugs: could these markers predict the success of glaucoma surgery? *Br J Ophthalmol*. 2006;90(11):1366-9.

93. Miki T, Naito T, Fujiwara M, Araki R, Kiyoi R, Shiode Y, et al. Effects of pre-surgical administration of prostaglandin analogs on the outcome of trabeculectomy. *PloS One*. 2017;12(7):e0181550.
94. Freedman J, Goddard D. Elevated levels of transforming growth factor beta and prostaglandin E2 in aqueous humor from patients undergoing filtration surgery for glaucoma. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol*. 2008;43(3):370.
95. Freedman J, Iserovich P. Pro-inflammatory cytokines in glaucomatous aqueous and encysted Molteno implant blebs and their relationship to pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(7):4851-5.
96. Baudouin C, Liang H, Hamard P, Riancho L, Creuzot-Garcher C, Warnet JM, 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;115(1):109-15.
97. Sherwood MB, Grierson I, Millar L, Hitchings RA. Long-term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and Tenon's capsule in glaucomatous patients. *Ophthalmology*. 1989;96(3):327-35.
98. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. I. The conjunctival cell profile. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1994;112(11):1437-45.
99. Cvenkel B, Kopitar AN, Ihan A. Correlation between filtering bleb morphology, expression of inflammatory marker HLA-DR by ocular surface, and outcome of trabeculectomy. *J Glaucoma*. 2013;22(1):15-20.
100. Furtado JM, Paula JS, Soares EG, Lira RC, Rocha AM, Dhegaide NHS, et al. Perioperative conjunctival inflammation and trabeculectomy outcome. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014;22(3):183-8.
101. Lorenz K, Wasielica-Poslednik J, Bell K, Renieri G, Keicher A, Ruckes C, et al. Efficacy and safety of preoperative IOP reduction using a preservative-free fixed combination of dorzolamide/timolol eye drops versus oral acetazolamide and dexamethasone eye drops and assessment of the clinical outcome of trabeculectomy in glaucoma. *PloS One*. 2017;12(2):e0171636.
102. Seong GJ, Park C, Kim CY, Hong YJ, So HS, Kim SD, et al. Mitomycin-C induces the apoptosis of human Tenon's capsule fibroblast by activation of c-Jun N-terminal kinase 1 and caspase-3 protease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(10):3545-52.
103. Occleston NL, Alexander RA, Mazure A, Larkin G, Khaw PT. Effects of single exposures to antiproliferative agents on ocular fibroblast-mediated collagen contraction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35(10):3681-90.
104. Denkel L, Hohberger B, Lämmer R. Influence of Mitomycin C on the Therapeutic Success of Stand-Alone Xen45 Gel Stents and Its Combination with Cataract Surgery in Open-Angle Glaucoma Patients. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2021;238(8):861-7.

105. Morgan WH, Quill B, Cringle SJ, House PH, Yu DY. Long-Term Results Using Gelatin Microfistulae Implantation without Antimetabolite. *Ophthalmology*. 2018;125(11):1828-9.
106. Panarelli JF, Yan DB, Francis B, Craven ER. XEN Gel Stent Open Conjunctiva Technique: A Practical Approach Paper. *Adv Ther*. 2020;37(5):2538-49.
107. Ruda R, Yuan L, Lai G, Raiciulescu S, Kim W. Clinical outcomes of ab interno placement versus ab externo placement of Xen 45 gel stents. *Ophthalmol Glaucoma*. 2022;S2589-4196(22)00114-4.
108. Gallardo MJ, Vincent LR, Porter M. Comparison of Clinical Outcomes Following Gel Stent Implantation via Ab-Externo and Ab-Interno Approaches in Patients with Refractory Glaucoma. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2022;16:2187-97.
109. Tan NE, Tracer N, Terraciano A, Parikh HA, Panarelli JF, Radcliffe NM. Comparison of Safety and Efficacy Between Ab Interno and Ab Externo Approaches to XEN Gel Stent Placement. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2021;15:299-305.
110. Miller KN, Blasini M, Shields MB, Ho CH. A comparison of total and partial tenonectomy with trabeculectomy. *Am J Ophthalmol*. 1991;111(3):323-6.
111. Liu Y, Ko JA, Yanai R, Kimura K, Chikama T ichiro, Sagara T, et al. Induction by latanoprost of collagen gel contraction mediated by human tenon fibroblasts: role of intracellular signaling molecules. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(4):1429-36.
112. Gater R, Ipek T, Sadiq S, Nguyen D, Jones L, El Haj A, et al. Investigation of Conjunctival Fibrosis Response Using a 3D Glaucoma Tenon's Capsule + Conjunctival Model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(2):605-14.
113. Mallone F, Costi R, Marengo M, Plateroti R, Minni A, Attanasio G, et al. Understanding Drivers of Ocular Fibrosis: Current and Future Therapeutic Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11748.
114. Futakuchi A, Inoue T, Wei FY, Inoue-Mochita M, Fujimoto T, Tomizawa K, et al. YAP/TAZ Are Essential for TGF- $\beta$ 2-Mediated Conjunctival Fibrosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(7):3069-78.
115. Pandav SS, Ross CM, Thattaruthody F, Nada R, Singh N, Gautam N, et al. Porosity of Bleb Capsule declines rapidly with Fluid Challenge. *J Curr Glaucoma Pract*. 2016;10(3):91-6.
116. Khaw PT, Bouremel Y, Brocchini S, Henein C. The control of conjunctival fibrosis as a paradigm for the prevention of ocular fibrosis-related blindness. « Fibrosis has many friends ». *Eye Lond Engl*. 2020;34(12):2163-74.
117. Dangda S, Radell JE, Mavrommatis MA, Lee R, Do A, Sidoti PA, et al. Open Conjunctival Approach for Sub-Tenon's Xen Gel Stent Placement and Bleb Morphology by Anterior Segment Optical Coherence Tomography. *J Glaucoma*. 2021;30(11):988-95.
118. Kan JTC, Betzler BK, Lim SY, Ang BCH. Anterior segment imaging in minimally invasive glaucoma surgery - A systematic review. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2022;100(3):e617-34.

119. Lenzhofer M, Strohmaier C, Hohensinn M, Hitzl W, Sperl P, Gerner M, et al. Longitudinal bleb morphology in anterior segment OCT after minimally invasive transscleral ab interno Glaucoma Gel Microstent implantation. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2019;97(2):e231-7.
120. Kiessling D, Rennings C, Hild M, Lappas A, Dietlein TS, Roessler GF, et al. Predictability of success and open conjunctival revision rates in the subsequent eye after XEN45 Gel Stent implantation according to lens status. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2022.
121. Kiessling D, Rennings C, Hild M, Lappas A, Dietlein TS, Roessler GF, et al. Correction to: Predictability of success and open conjunctival revision rates in the subsequent eye after XEN45 Gel Stent implantation according to lens status. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2022.
122. Gagné S, Yuen D, Cohen S. Transconjunctival XEN45 Implantation for Glaucoma Performed at the Slit Lamp: A Pilot Study. *J Glaucoma*. 2022.
123. Zada M, Pattamatta U, White A. Modulation of Fibroblasts in Conjunctival Wound Healing. *Ophthalmology*. 2018;125(2):179-92.
124. Yamamoto Y, Mukai A, Ikushima T, Urata Y, Kinoshita S, Hamuro J, et al. Pluripotent epigenetic regulator OBP-801 maintains filtering blebs in glaucoma filtration surgery model. *Sci Rep*. 2020;10(1):20936.





## **LISTE DES TABLEAUX**

|   |    |
|---|----|
| Tableau I : Caractéristiques générales de la population.....                                | 13 |
| Tableau II : Caractéristiques selon l'absence ou la survenue d'une fibrose à 6 mois .....   | 14 |
| Tableau III : Efficacité globale des procédures post-opératoires.....                       | 15 |
| Tableau IV : Caractéristiques post-opératoires précoces et tardives .....                   | 16 |
| Tableau V: Exposition conjonctivale selon l'absence ou la survenue d'une fibrose à 6 mois . | 17 |
| Tableau VI : Courbes de survie des bulles de filtration au cours des 6 premiers mois .....  | 19 |

# TABLE DES MATIERES

|  |           |
|--|-----------|
| <b>INTRODUCTION .....</b>  | <b>1</b>  |
| <b>PATIENTS ET MÉTHODES .....</b>  | <b>6</b>  |
| 1. Population étudiée .....  | 6         |
| 2. Procédure chirurgicale et procédures complémentaires.....   | 8         |
| 3. Analyses statistiques .....   | 9         |
| <b>RÉSULTATS .....</b>   | <b>11</b> |
| 1. Caractéristiques générales .....  | 11        |
| 2. Evaluation de la fibrose post-opératoire.....   | 11        |
| <b>DISCUSSION ET CONCLUSION .....</b>  | <b>20</b> |
| 1. Discussion des résultats .....  | 20        |
| 1.1. Diminution de la pression intraoculaire post-opératoire .....                                       | 20        |
| 1.2. Réduction du nombre de collyre hypotonisant .....   | 21        |
| 1.3. Recours aux gestes complémentaires .....  | 21        |
| 1.4. Nombre et intervalle moyen de recours au gestes complémentaires .....                               | 23        |
| 1.5. Efficacité des gestes complémentaires.....  | 24        |
| 1.6. Définition des succès chirurgicaux.....   | 25        |
| 1.7. Facteurs de risque de fibrose spécifiques au XEN.....   | 26        |
| 2. Revue complète de la littérature et actualisation de la physiopathologie de la fibrose de bulle ..... | 27        |
| 2.1. Le temps pré-opératoire .....   | 29        |
| 2.1.1. Facteurs de risque généraux de fibrose .....  | 29        |
| 2.1.2. Exposition conjonctivale aux collyres.....  | 30        |
| a) Toxicité liée aux conservateurs .....   | 31        |
| b) Toxicité liée au principe actif.....  | 32        |
| c) Causalité entre exposition aux collyres et fibrose .....  | 33        |
| 2.2. Le temps chirurgical .....  | 35        |
| 2.3. Le temps cicatriciel.....   | 37        |
| <b>CONCLUSION .....</b>  | <b>39</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>  | <b>42</b> |
| <b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>   | <b>53</b> |
| <b>TABLE DES MATIERES .....</b>  | <b>54</b> |



## Evaluation des facteurs de risque de fibrose précoce des dispositifs filtrants XEN45® en chirurgie de glaucome à angle ouvert

### RÉSUMÉ

**Introduction :** Le glaucome est la première pathologie cécitante irréversible dans le monde et sa prévalence augmente régulièrement, projetée vers 112 millions de malades en 2040. Les chirurgies mini-invasives, qui reposent sur l'implantation d'un dispositif oculaire filtrant, sont proposées en alternative aux chirurgies traditionnelles. Le XEN est un tube de gélatine inséré ab interno à travers le trabéculum vers l'espace sous-conjonctival où il forme une bulle de filtration qui évacue l'humeur aqueuse. Ce travail rétrospectif vise à identifier des facteurs de risque de fibrose précoce (<6 mois) de la bulle de filtration et à actualiser les connaissances sur la physiopathologie de cette complication.

**Sujets et Méthodes :** 64 yeux de 54 patients atteints de glaucome à angle ouvert ont été inclus au CHU d'Angers et au CH de Laval entre Novembre 2018 et Janvier 2022. Les données suivantes ont été recueillies : sexe, âge à la chirurgie, ethnique, durée de suivi préopératoire, antécédents chirurgicaux oculaires, date de la chirurgie, type de glaucome, côté opéré, sévérité du glaucome, nombre / type / ancienneté de collyres hypotonisants préopératoire, épaisseur cornéenne centrale, pression intra-oculaire préopératoire.

**Résultats :** La pression intra-oculaire préopératoire élevée >19mmHg en moyenne était statistiquement associée au risque de survenue d'une fibrose précoce de bulle de filtration dans notre cohorte ( $p=0.04$ ). Dans cette étude une PIO préopératoire médiquée inférieure à 18 mmHg divise par 4 le risque de survenue d'une fibrose post-opératoire précoce.

**Conclusion :** La multiplicité des facteurs de risque de fibrose de bulle chez un patient donné doit inciter à une surveillance post-opératoire rapprochée. Nous relevons ici un facteur de risque de fibrose potentiel non connu à ce jour : la PIO préopératoire. Ceci peut s'expliquer par l'augmentation de la pression du flux d'humeur aqueuse et de la contrainte sur les parois conjonctivales qui pourrait induire la prolifération et différenciation fibroblastique. D'autres études concordantes et plus puissantes sont nécessaires pour confirmer ce facteur de risque.

**Mots-clés :** MIGS, Glaucome, filtration, XEN, stent, gélatine, trabéculéctomie, fibrose, cicatrisation, collyres

## Evaluation of risk factors for early fibrosis of XEN45® filtering devices in open angle glaucoma surgery

### ABSTRACT

**Introduction :** Glaucoma is the leading irreversible blindness in the world and its prevalence is steadily increasing, projected to reach 112 million patients by 2040. Minimally invasive surgeries, based on the implantation of an ocular filtering device, are proposed as an alternative to traditional surgeries. The XEN is a gel stent inserted ab interno through the trabeculum into the subconjunctival space where it forms a filtering bleb that evacuates the aqueous humor. This retrospective study aims to identify risk factors for early fibrosis (<6 months) of the filtering bleb and to update knowledge on the pathophysiology of this complication.

**Subjects and Methods :** 64 eyes of 54 patients with open-angle glaucoma were included at Angers University Hospital and Laval Hospital between November 2018 and January 2022. The following data were collected: gender, age at surgery, ethnicity, duration of preoperative follow-up, ocular surgical history, date of surgery, type of glaucoma, side operated on, severity of glaucoma, number/type/duration of preoperative lowering eye-pressure drops, central corneal thickness, preoperative intraocular pressure.

**Results :** Elevated pre-operative intraocular pressure >19mmHg on average was statistically associated with the risk of occurrence of early filtration bleb fibrosis in our cohort ( $p=0.04$ ). In this study, medicated preoperative IOP under 18 mmHg lowers the risk of early fibrosis by four.

**Conclusion :** The multiplicity of risk factors for bleb fibrosis in a given patient should prompt close postoperative monitoring. We note here a potential fibrosis risk factor not known to date: pre-operative IOP. This can be explained by the increased pressure of the aqueous humour flow and the stress on the conjunctival walls which could induce fibroblastic proliferation and differentiation. Further, more powerful and consistent studies are needed to confirm this risk factor.

**Keywords :** MIGS, Glaucoma, XEN, gel stent, trabeculectomy, fibrosis, wound healing, eyedrops