Brèves

Laser et œdème maculaire diabétique

Dans la plupart des pays, l'avènement des anti-VEGF et leur efficacité à diminuer l'œdème maculaire diabétique a largement réduit les indications des photocoagulations. En France, la prise en charge à 100 % des anti-VEGF a probablement accentué cette tendance. Les études RISE et RIDE ont en effet démontré la supériorité d'injections mensuelles de ranibizumab par rapport au placebo pour traiter l'œdème maculaire et améliorer l'acuité visuelle. L'étude RESTORE a montré la supériorité de ces injections par rapport aux traitements par laser [1]. Enfin, l'étude DRCR.net a montré que l'association ranibizumab et laser (immédiat ou retardé) apportait un meilleur résultat visuel que le laser utilisé seul.

Pourtant, même en France, certains éléments concernant les photocoagulations restent discutés. Il reste par exemple des indications de traitement par laser pour les œdèmes maculaires de faible importance. Les indications des photocoagulations sont surtout réservées à la composante focale de l'œdème avec des impacts ciblant les points de fuite et les éventuelles zones d'œdème localisées. Si la localisation de l'œdème est jugée dangereuse par l'opérateur, l'indication des photocoagulations n'est pas retenue. Enfin, on considère qu'il convient d'éviter une *zone sanctuaire* centrale de la taille d'une surface papillaire autour de la fovéola [2].

Ces indications de photocoagulation avaient d'abord été basées sur les études de la MPS. Elles ont été révisées après l'analyse des études validant les indications des anti-VEGF. Dans l'étude RESTORE, on peut ainsi considérer que, dans le sous-groupe des patients ayant un œdème peu important avec une épaisseur maculaire évaluée en OCT *time domain* à moins de 300 µm, les groupes laser et ranibizumab + laser ont une évolution peu différente de celle du groupe ranibizumab seul (***fig. 1***) [1]. Dans l'étude de phase II READ-2, les patients bénéficiant de photocoagulations ou de photocoagulations + ranibizumab ont, à 24 mois, un bénéfice visuel du même ordre de grandeur que les patients du groupe ranibizumab seul. En revanche, dans ces deux groupes, le nombre d'injections nécessaires a été moindre (4,4 dans le groupe laser initial, 4,9 dans le groupe laser initial + ranibizumab et 9,3 dans le groupe ranibizumab seul) [3]. La ***figure 2*** montre l'amélioration fonctionnelle plus retardée du groupe avec laser initial.

Le caractère peu sélectif des photocoagulations et l'induction de cicatrices étendues, à la neurorétine comme à la choriocapillaire, représentent l'inconvénient principal de la technique. La destruction de photorécepteurs est associée à des microscotomes et des altérations de la vision des couleurs. La tendance à l'agrandissement des cicatrices des photocoagula-

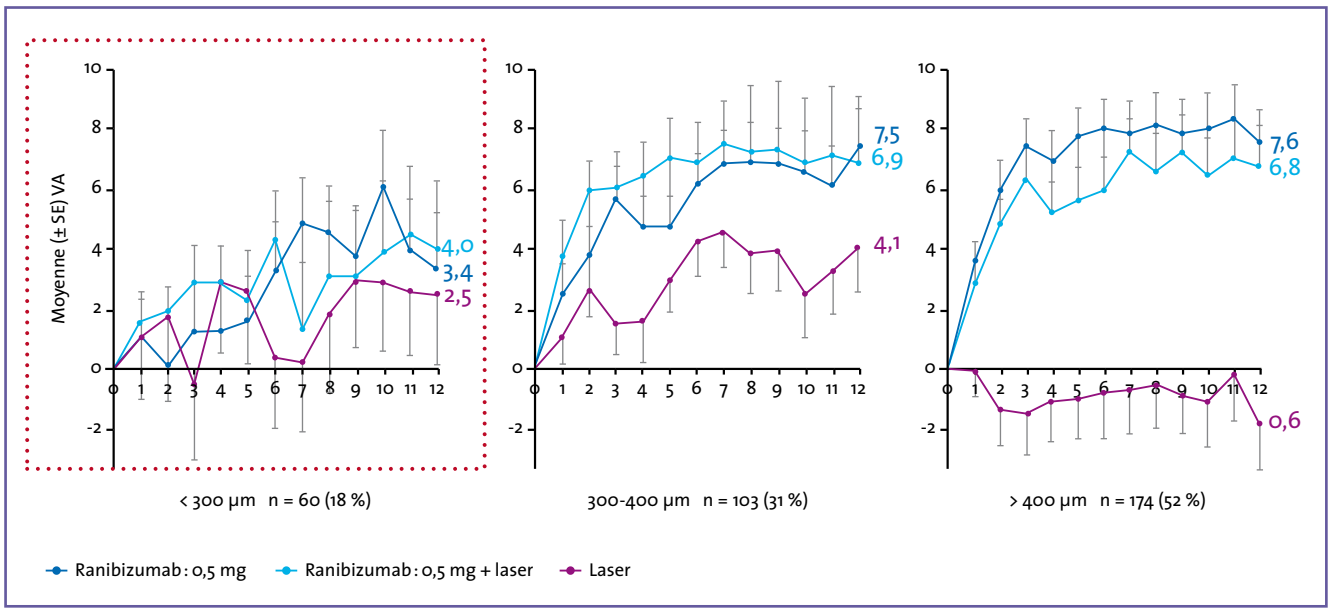


Fig. 1 : Étude RESTORE : répartition des sous-groupes suivant l'épaisseur rétinienne. Le groupe des œdèmes peu importants (moins de 300 µm en regard de la zone centrale en TD-OCT) voit une évolution assez comparable du bras traité par laser par rapport aux groupes ranibizumab seul et laser + ranibizumab.

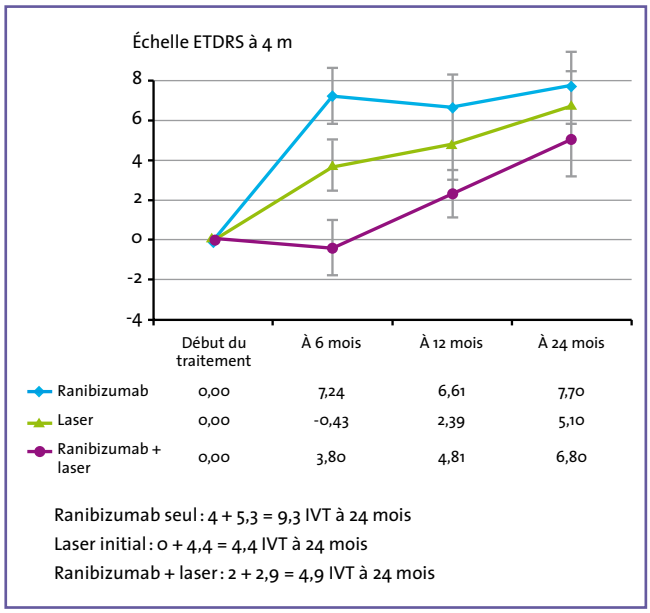


Fig. 2 : READ-2 : étude de phase II reproduisant des prises en charge *types*. L'amélioration fonctionnelle du groupe bénéficiant initialement des photocoagulations (conventionnelles) est retardée mais, à 2 ans, elle est du même ordre que celle des autres groupes. On note que les groupes ayant bénéficié de photocoagulations ont eu moins d'injections intravitréennes d'anti-VEGF dans la période PRN [3].

tions augmente avec la durée des tirs [4, 5]. Le laser PASCAL (*semiautomated patterned scanning laser*), développé depuis une dizaine d'années, utilise des tirs de 10 à 20 ms pour limiter l'extension des cicatrices. Pour mémoire, le protocole classiquement recommandé pour les photocoagulations maculaires douces était de 100 ms, 100 mW et 100 µm en argon vert (puis YAG doublé à 532 nm).

Deux techniques de laser maculaire basées sur une réduction de la durée des impacts vers des micropulses et des nanopulses avec un dosage infraliminaire semblent garder un intérêt, voire présenter de nouveaux développements dans le contexte de la démocratisation des traitements par anti-VEGF. Ces techniques visent à réduire l'étendue du dommage thermique dans le sens axial comme dans le sens vertical.

La cascade des événements déclenchés par une photocoagulation au laser et conduisant à la résolution de l'œdème maculaire n'est pas entièrement comprise. On pensait initialement que l'absorption de l'énergie laser à l'intérieur des capillaires rétiniens avait un effet direct sur les fuites à partir des microanévrismes. Les premières études cliniques visaient alors un traitement focal des microanévrismes. Plus récemment, il a été observé que les effets thérapeutiques passaient par des altérations des cellules de l'épithélium pigmentaire (EP). Ce concept a amené l'idée des traitements en grille (ou quinconce). La libération d'enzymes (métalloprotéinases matricielles ou MPM) par les cellules de l'EP facilitent la détersion des débris de membrane de Bruch et facilitent les processus de transport [6, 7]. La division de cellules de l'EP est elle-même associée à la libération de cytokines qui déclenchent des divisions des cellules endothéliales des capillaires. On expliquerait ainsi qu'une hyperexpression des MPM faciliterait la résorption des fluides rétiniens. Compte tenu de ces éléments, les cliniciens ont progressivement diminué le niveau d'énergie et la durée des tirs des lasers à visée maculaire pour induire des brûlures minimales, tendant à respecter les photorécepteurs et limiter l'effet thermique aux cellules de l'EP. La ***figure 3*** illustre le profil de température produit par une irradiation micropulse au niveau de l'EP, d'une part, et au niveau de la rétine neurosensorielle et de la choriocapillaire, d'autre part. Plusieurs études cliniques non randomisées et sur de faibles effectifs avaient comparé l'effet des photocoagulations micropulses et conventionnelles [8, 9]. Ces études avaient montré une efficacité équivalente sur l'œdème maculaire avec moins d'effets secondaires anatomiques ou fonctionnels. La ***figure 4*** montre un cas dû à l'amabilité du Dr Victor Chang.

Une autre technique, la 2RT (*retinal rejuvenation therapy*), comporte deux éléments importants. D'abord, la durée de l'impulsion laser est diminuée à 3 ns, ce qui vise à provoquer des phénomènes de cavitation au niveau de l'EP plutôt qu'un effet thermique avec diffusion au pourtour. Ensuite, le rapport signal/bruit a été abaissé pour permettre l'induction d'un nombre réduit de *points chauds* dans le faisceau laser afin de ne léser qu'un faible nombre de cellules de l'EP [10], chaque cellule détruite restant bordée de cellules non affectées par l'impulsion laser. Cette notion vise à favoriser la survie des photorécepteurs sus-jacents tout en *stimulant* globalement l'EP [11, 12].

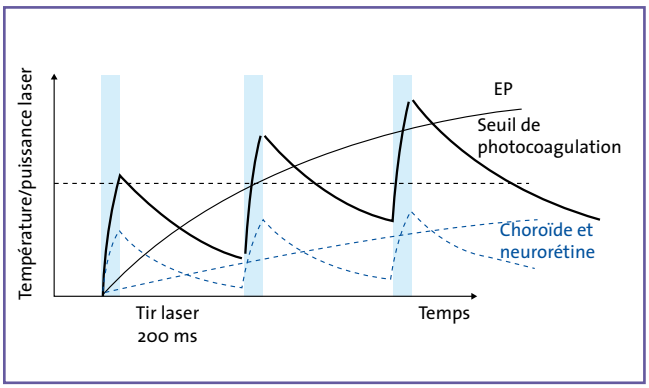
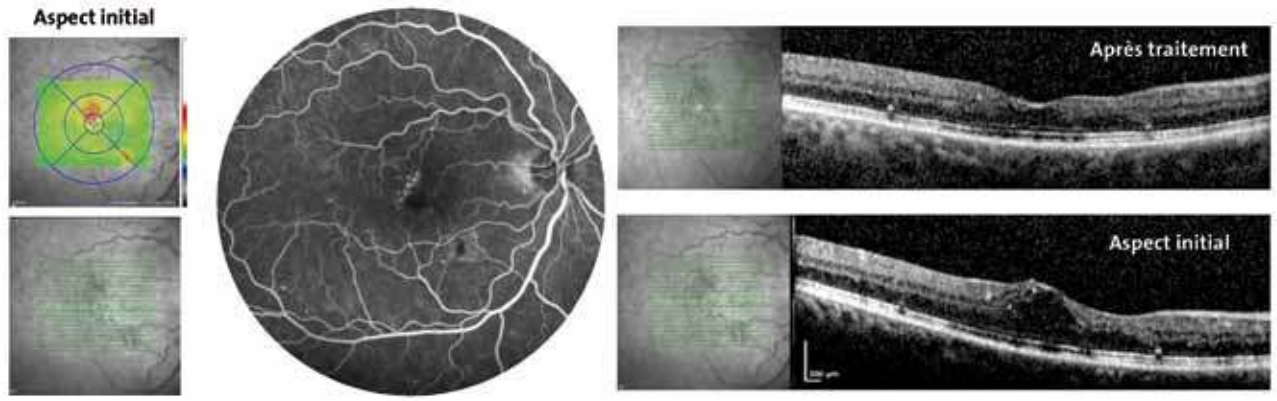


Fig. 3 : Confinement relatif du dommage thermique à l'épithélium pigmentaire lors de tirs laser micropulse infraliminaires.

Brèves



Avant et après traitement laser micropulse
(100 µm, 200 ms – DC 5 % : 0,1 ms *on* et 1,9 ms *off*/enveloppe de 2 ms)

Fig. 4 : Cas clinique montrant une réponse favorable à un traitement par laser micropulse étendu près de la zone centrale (cas dû à l'amabilité du Dr Victor Chang, Eye Hospital, Oxford, GB).

Trois articles récents permettent de discuter les notions sur les micropulses :

Luttrull JK, Sinclair SH. Safety of transfoveal subthreshold diode micropulse laser for fovea-involving diabetic macular edema in eyes with good visual acuity. *Retina*, 2014 [Epub ahead of print].

Avec Roider et Birngruber en Allemagne, Jeffrey Lutrull est l'un des premiers auteurs à avoir publié des données sur les traitements par laser micropulse de l'œdème maculaire diabétique. Dans cette étude, les auteurs ont analysé rétrospectivement les données de 39 yeux (27 patients, âge moyen 69 ans) suivis entre 3 et 36 mois (11 mois en moyenne), ayant bénéficié de photocoagulations maculaires infraliminaires pour un œdème maculaire étendu à la macula. Ces patients présentaient un œdème trop proche de la zone de fixation pour pouvoir bénéficier de photocoagulations conventionnelles. Les auteurs montrent l'absence de dommage observé en autofluorescence ou en OCT alors que l'acuité était améliorée entre la mesure au 4e mois et celle au 7e mois et que, de façon parallèle, l'épaisseur maculaire moyenne était diminuée. Les auteurs concluent à l'efficacité et à la sécurité de ce type de traitement pour des œdèmes maculaires proches de la zone de fixation.

Nicolò M, Musetti D, Traverso CE. Yellow micropulse laser in diabetic macular edema: a short-term pilot study. *Eur J Ophthalmol*, 2014 [Epub ahead of print].

Les auteurs évaluent l'intérêt d'un laser micropulsé jaune. La longueur d'onde à 577 nm a l'intérêt au moins théorique de mieux respecter le pigment maculaire xanthophylle que le vert à 532 nm. Il s'agit également d'une petite série rétrospective comportant l'analyse à 6 mois des données de 22 yeux de 17 patients qui présentaient un œdème maculaire persistant. Les auteurs montrent une diminution significative de l'épaisseur maculaire chez l'ensemble des patients. Dans le sous-groupe des patients naïfs, les auteurs montrent une amélioration parallèle de l'acuité visuelle. L'étude a l'intérêt de confirmer le rôle du laser jaune à 577 nm, maintenant commercialisé par de nombreux fabricants. Bien que l'effectif et le suivi soient réduits, elle confirme aussi la notion suivant laquelle le laser est surtout efficace initialement.

Othman IS, Eissa SA, Kotb MS *et al.* Subthreshold diode-laser micropulse photocoagulation as a primary and secondary line of treatment in management of diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*, 2014;8: 653-659.

L'article de ces auteurs égyptiens peut refléter la persistance d'un rôle du laser dans un pays où la prise en charge des anti-VEGF n'est pas aussi étendue que dans les pays occidentaux.

Cette étude prospective sans tirage au sort comporte 220 yeux traités par photocoagulations micropulses infraliminaires avec un laser diode 810 nm. Les photocoagulations étaient éventuellement répétées après un intervalle de 3 à 4 mois. Un traitement additionnel par triamcinolone intravitréen pouvait aussi être associé. Enfin, certains patients ont bénéficié d'une vitrectomie. Le suivi moyen était de 14 mois ± 2,8.

Les auteurs ont observé une stabilisation de l'acuité visuelle après 3 à 4 mois, de même qu'une réduction de l'épaisseur maculaire en OCT. Les impacts étaient à peine visibles en biomicroscopie et repérés en angiographie à la fluorescéine dans 3,3 % des cas après le premier traitement et dans 5,7 % des cas lorsque le laser avait été répété.

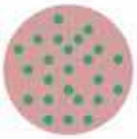
IRIDEX Elegantly simple solutions™	Quantel medical	ellex 2RT
Micropulse	Micropulse	Nanopulse
Infrarouge (810 nm) Jaune (577 nm) Vert (532 nm)	Jaune (577 nm) Vert (532 nm)	Vert (532 nm) Q-switched 3 ns
		Retinal rejuvenation therapy (2RT) 

Fig. 5 : Tableau exposant les principaux fabricants de lasers infraliminaires.

Les auteurs concluent à l'efficacité et à la sécurité des photocoagulations micropulses dans cette indication. Ils envisagent un rôle complémentaire de ces photocoagulations infraliminaire avec les traitements anti-VEGF.

Conclusion

Dans nos schémas de traitement de l'œdème maculaire, la place du laser est actuellement réduite, peut-être un peu trop, comme semblent le montrer les nombreuses études utilisant les lasers infraliminaires.

Il persiste de nombreuses inconnues concernant ces traitements. L'utilisation du vert, du jaune ou de l'infrarouge par des équipes différentes ne facilite pas la comparaison des techniques. De nombreuses publications montrent l'intérêt du micropulse, mais l'utilisation du nanopulse demeure (encore) confidentielle (***fig. 5***). Les études sur les anti-VEGF ont surtout été conçues pour rechercher la meilleure efficacité de ces molécules. Aucune de ces études pivots ne comporte de bras traité par micro ou nanopulse.

Enfin, malgré les progrès apportés par les anti-VEGF comme par ces photocoagulations à dosage infraliminaire, l'œdème maculaire du diabétique reste une pathologie de prise en charge difficile au quotidien. Les difficultés sont en partie associées à l'observance relative des traitements par les patients diabétiques. L'œdème ne représente en tous cas qu'une part du retentissement rétinien d'une maladie qui est générale. L'intérêt d'équilibrer la glycémie et la pression artérielle reste bien sûr au premier plan.

Bibliographie

1. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U *et al.* The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2011;118:615-625.
2. Bandello F, Cunha-Vaz J, Chong NV *et al.* New approaches for the treatment of diabetic macular oedema: recommendations by an expert panel. *Eye (Lond)*, 2012;26:485-493.
3. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA *et al.* Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*, 2010;117:2146-2151.
4. Blumenkranz MS, Yellachich D, Andersen DE *et al.* Semiautomated patterned scanning laser for retinal photocoagulation. *Retina*, 2006;26:370-376.
5. Jain A, Blumenkranz MS, Paulus Y *et al.* Effect of pulse duration on size and character of the lesion in retinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol*, 2008;126:78-85.
6. Roider J, Hillenkamp F, Flotte T *et al.* Microphotocoagulation: selective effects of repetitive short laser pulses. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993;90:8643-8647.
7. Marshall J, Clover G, Rothery S. Some new findings on retinal irradiation by krypton and argon lasers. *Doc Ophthalmol Proc Ser*, 1984;36:21-37.
8. Vujosevic S, Bottega E, Casciano M *et al.* Microperimetry and fundus autofluorescence in diabetic macular edema: subthreshold micropulse diode laser versus modified early treatment diabetic retinopathy study laser photocoagulation. *Retina*, 2013;30:908-916.
9. Yu AK, Merrill KD, Truong SN *et al.* The comparative histologic effects of subthreshold 532- and 810-nm diode micropulse laser on the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013;54:2216-2224.
10. Pelosini L, Hamilton R, Mohamed M *et al.* Retina rejuvenation therapy for diabetic macular edema: a pilot study. *Retina*, 2013;33:548-558.
11. Chidlow G, Shibeeb O, Plunkett M *et al.* Glial cell and inflammatory responses to retinal laser treatment: comparison of a conventional photocoagulator and a novel, 3-nanosecond pulse laser. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013;54:2319-2332.
12. Wood JP, Shibeeb O, Plunkett M *et al.* Retinal damage profiles and neuronal effects of laser treatment: comparison of a conventional photocoagulator and a novel 3-nanosecond pulse laser. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013;54:2305-2318.

T. DESMETTRE
Centre de rétine médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE.