

Revue générale

Indications résiduelles de la photothérapie dynamique en pratique de rétine médicale

RÉSUMÉ : En rétine médicale, l'utilisation de la photothérapie dynamique (PDT) a révolutionné la prise en charge des patients atteints de néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires exsudatifs : grâce à son effet photochimique sélectif sur les membranes néovasculaires sans destruction de la rétine sensorielle avoisinante, le pronostic fonctionnel visuel de ces patients pouvait être préservé.

Depuis l'avènement des anti-VEGF, même si elle bénéficie toujours d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la DMLA exsudative et le traitement des néovaisseaux du myope fort, la PDT a été reléguée au deuxième plan dans l'arsenal thérapeutique de ces affections. Elle garde pour autant une place très pertinente dans certaines indications qui sont hors AMM, telle la chorioretinite séreuse centrale.

La PDT peut être utilisée seule ou combinée avec les anti-VEGF, par exemple dans la vasculopathie polypôïdale. De nombreux travaux ont montré une meilleure tolérance d'une réalisation de la PDT en demi-fluence ou demi-dose sans perte d'efficacité, en particulier dans ces indications.



F. DE BATS^{1,2}, P.-L. CORNUT¹

¹ Centre Pôle Vision, Clinique du Val-d'Ouest, ÉCULLY.

² Service d'ophtalmologie, Hôpital de la Croix-Rousse, LYON.

La photothérapie dynamique (PDT) est une technique laser qui utilise un effet photochimique différent de l'effet thermique du laser Argon ou de l'effet mécanique du laser Yag. La PDT emploie l'énergie lumineuse d'un laser proche de l'infrarouge pour activer un photosensibilisant, la vertéporfine (Visudyne), en présence d'oxygène. Cette technique thérapeutique a marqué le début des années 2000 car elle permettait pour la première fois de traiter la forme rétrofovéolaire des néovaisseaux choroïdiens dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Bien qu'elle garde une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la DMLA pour les néovaisseaux choroïdiens à prédominance visible et dans le traitement des néovaisseaux choroïdiens secondaire à la myopie forte, son utilisation correspond surtout à des indications par défaut des injections intravitréennes d'anti-VEGF

(en cas de contre-indication à leur utilisation, échec thérapeutique ou refus des patients) ou en association avec ces injections d'anti-VEGF. C'est le cas, par exemple pour la vasculopathie polypôïdale choroïdienne idiopathique (VPCI).

Dans certaines indications hors AMM, par exemple la chorioretinite séreuse centrale (CRSC) ou les hémangiomes choroïdiens, que nous décrirons plus en détail dans la suite du texte, la PDT reste une option thérapeutique d'actualité et très efficace.

Technique de la PDT

Le principe thérapeutique repose sur l'excitation lumineuse d'un agent photosensibilisant, ce qui entraîne une cascade de réactions chimiques permettant l'occlusion des néovaisseaux choroïdiens

I Revues générales

ciblés. Cet agent photosensibilisant, la vertéporfine, dont la dose est calculée en fonction de la taille et du poids du patient, est injecté pendant 10 minutes, en général au niveau d'une veine de l'avant-bras. La vertéporfine est une molécule entourée par des liposomes qui vont se fixer préférentiellement sur les lipoprotéines LDL, très concentrées dans les néovaisseaux choroïdiens. Cinq minutes après la fin de la perfusion, la zone à traiter est irradiée par un spot de laser diode dont la longueur d'onde est de 690 nm (cible de la vertéporfine) et dont la taille est adaptée à la lésion cible mesurée en général sur le cliché d'angiographie au vert d'indocyanine.

1. PDT "pleine fluence"

La PDT est dite "pleine fluence" à 50 joules/cm², ce qui correspond à une irradiance de 300 mW/cm² pendant 83 secondes (fig. 1). En présence d'oxygène, des radicaux libres vont être libérés et créer un phénomène de thrombose de ces néovaisseaux choroïdiens [1]. Du fait de l'effet photosensibilisant et de la diffusion possible dans tout le corps de la vertéporfine après traitement, le patient devra éviter d'exposer ses yeux (port de lunettes filtrantes spécifiques) et sa peau (port de vêtements longs) à la lumière pendant les 48 heures qui suivent la séance; il évitera également les lumières halogènes et scialytiques. Les effets secondaires locaux de ce traitement sont dominés par la survenue d'hémorragies rétinocoroïdiennes, de déchirures de l'épithélium pigmentaire et d'une atrophie chorioretinienne qui atteint les tissus à proximité de la lésion traitée.

2. PDT "demi-fluence"

Afin de limiter ces effets néfastes, de nombreux travaux ont démontré une meilleure tolérance sans perte d'efficacité en ayant recours à une PDT dite "demi-fluence" à la puissance de 25 joules/cm² pendant 83 secondes ou "demi-dose" en divisant de moitié la dose de vertéporfine injectée. La pré-



Fig. 1 : Technique du laser PDT. **A :** Le produit de la Visudyne est reconstitué avec 7 mL d'eau pour préparation injectable. **B :** La dose à injecter est calculée en fonction du poids et de la taille du patient. **C :** Une voie pour injection intraveineuse est placée au niveau de l'avant-bras. **D :** La dose de produit est diluée avec du sérum glucose à 5 % afin de reconstituer une seringue de 30 mL. **E :** L'injection se fait pendant 10 min à l'aide d'un pousse-seringue à une vitesse de 180 mL/H. À la fin de l'injection, un rinçage au sérum glucosé 5 % est réalisé pour laver le produit de l'avant-bras. **F :** 5 minutes après la fin de l'injection, l'irradiation au laser Diode est réalisée à l'aide d'une lentille contact pendant 83 sec. **G :** à la fin du traitement, le patient est protégé de la lumière avec lunettes teintées, chapeau, manches longues, gants. Un bracelet signifiant qu'il a subi un laser PDT lui est placé au poignet pour 48 heures.

sence d'oxygène est indispensable à la réaction photochimique et à la production de radicaux libres, ce qui explique que le temps de tir laser soit constant (83 secondes) en pleine fluence, en demi-fluence ou en demi-dose. En cas de traitement insuffisant ou de récurrence de la maladie, une nouvelle séance peut être proposée, en général 3 mois après [2].

La PDT : les indications résiduelles en rétinopathie médicamenteuse

1. La DMLA exsudative

Sur la base des résultats des études TAP [3] et VIP [4, 5], l'AMM de la PDT dans la DMLA concerne le traitement des néovaisseaux choroïdiens à prédominance visible (en l'absence de décollement de l'épithélium pigmentaire, qui exposerait à un risque accru de déchirure induite). Cependant, depuis l'avènement des injections intravitréennes d'anti-VEGF, cette thérapeutique n'est plus utilisée en première intention. En effet, la PDT garde une place utile en cas de néovaisseaux rétrofovéolaires si le patient

présente une contre-indication aux anti-VEGF ou refuse les injections. De plus, la PDT peut être une option intéressante en cas de non-réponse aux anti-VEGF pour diminuer une exsudation résistante à une monothérapie d'anti-VEGF bien conduite. À noter qu'en France, les résultats défavorables de l'étude VIO [2] ont fait exclure de l'AMM la prise en charge des néovaisseaux occultes rétrofovéolaires.

2. La vasculopathie polypoïdale choroïdienne idiopathique (VPCI)

Les études Everest I et II [6, 7] comparant les gains d'acuité visuelle d'un traitement par monothérapie par ranibizumab et d'un traitement combiné PDT + ranibizumab étaient en faveur de la combithérapie. Cependant, récemment, dans l'étude Planet, ces résultats ont été remis en question par les bons scores du traitement par injection intravitréenne d'aflibercept en monothérapie. Il reste vrai que toute DMLA exsudative qui ne répond pas à un traitement par monothérapie d'anti-VEGF bien conduit doit mener à une recherche en imagerie multimodale incluant une angiogra-

phie au vert d'indocyanine, la présence de lésions polypoïdales associées afin de proposer un traitement plus adapté. Par exemple, un traitement combiné avec PDT demi-fluence et anti-VEGF ou laser focal et anti-VEGF, si la lésion est extrafovéolaire.

La **figure 2** propose une conduite à tenir thérapeutique pour la prise en charge de la VPCI. En cas de forme hémorragique initiale des polypes, un traitement par injection d'anti-VEGF permettra de

diminuer le saignement dans un premier temps, qui serait un obstacle à la focalisation du laser PDT sur la lésion ciblée. Si le patient présente une contre-indication aux injections d'anti-VEGF et/ou si le polype est isolé et situé à distance de la fovéa, la réalisation d'un laser photothermique Argon focal pourra permettre l'occlusion des polypes. Si une PDT est préférée, elle englobera dans son spot (un ou plusieurs selon la taille de la lésion) le réseau vasculaire choroïdien anormal et le(s) polype(s). Cette dernière pourra être

combinée aux injections intravitréennes d'anti-VEGF (**fig. 3**).

3. La myopie forte

La PDT qui a gardé une AMM dans le traitement des néovaisseaux rétrofovéolaires compliquant la myopie forte après les bons résultats de l'étude VIP 1 [5], est actuellement utilisée en deuxième intention après les anti-VEGF.

4. La choriorétinite séreuse centrale (CRSC)

En première intention, le traitement de toute première poussée de CRSC fait appel à la suppression des facteurs de risques, notamment l'éviction des corticoïdes si le patient est exposé [8]. Une surveillance pendant les 3 premiers mois permettra d'identifier la majorité des formes cliniques à récupération spontanée (90 % des patients). Le patient devra être informé du risque de récurrence pendant un an après cette première poussée. En cas de forme chronique à risque de baisse d'acuité visuelle irréversible par altération atrophique secondaire de l'épithélium pigmentaire, un traitement peut être légitimement proposé. Le patient devra être informé du caractère hors AMM de la PDT dans cette indication. Une imagerie multimodale avec la recherche d'un ou plusieurs points de fuite sur les clichés d'angiographies à la fluorescéine ou au vert d'indocyanine permettra d'adapter la prise en charge [9] :

- en cas de point de fuite extrafovéolaire, un laser focal peut être proposé pour l'occlure ;
- en cas de point de fuite rétrofovéolaire, un laser PDT "demi-fluence" ou "demi-dose" sera préféré en ciblant le(s) point(s) de fuite et la zone d'hyperperméabilité choroïdienne afin de préserver la vision centrale (**fig. 4**) ;
- si aucun point de fuite n'est visualisé, un traitement *per os* par anti-aldostérone peut être envisageable en l'absence de contre-indication à cette classe médicamenteuse et sous surveillance biologique, notamment de la kaliémie [10].

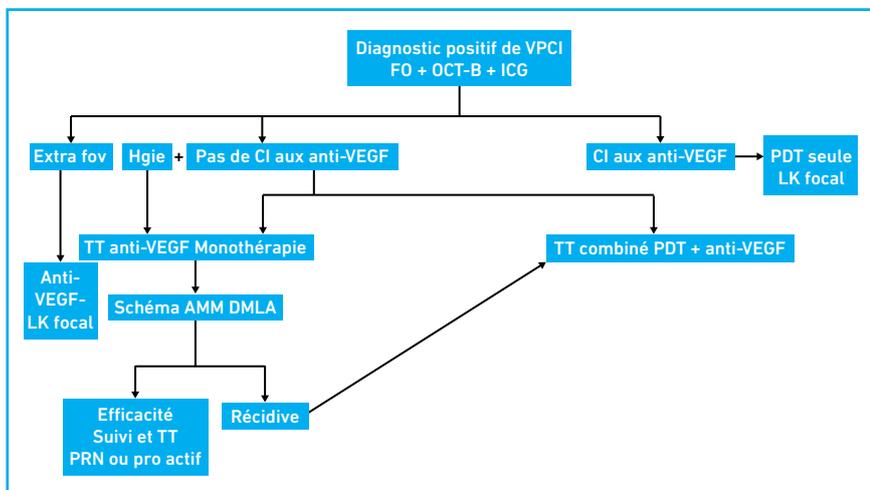


Fig. 2 : Organigramme de la conduite à tenir thérapeutique devant une VPCI.



Fig. 3 : **A :** Rétinographie couleur, cliché en angiographie au vert d'indocyanine aux temps intermédiaires et OCT B-scan montrant la présence de plusieurs polypes avec le réseau vasculaire anormal. Le cercle bleu sur l'angiographie correspond au spot de PDT réalisé. **B :** Rétinographie couleur, cliché en angiographie au vert d'indocyanine aux temps intermédiaires et OCT B-scan, 3 mois après le traitement par une séance de PDT combinée à 3 injections mensuelles d'anti-VEGF. On constate la disparition des polypes sur l'angiographie et la disparition de l'exsudation sur le B-scan.

Revue générale

POINTS FORTS

- La PDT repose sur l'effet photochimique en ayant recours à l'énergie lumineuse d'un laser de longueur d'onde proche de l'infrarouge, à 690 nm, qui va produire des radicaux libres en présence d'oxygène. Ces radicaux libres se concentrent surtout au niveau de la paroi des néovaisseaux choroïdiens, qui pourront ainsi être occlus.
- La PDT demi-fluence ou demi-dose permet de conserver l'efficacité du traitement en limitant les effets secondaires atrophiques sur l'épithélium pigmentaire.
- La PDT peut être utilisée en combithérapie avec les anti-VEGF pour traiter la vasculopathie choroïdienne idiopathique.
- De nos jours, la principale place de ce traitement se situe hors AMM dans la chorioretinite séreuse centrale, les hémangiomes choroïdiens circonscrits et en onco-ophtalmologie, notamment dans les métastases choroïdiennes.

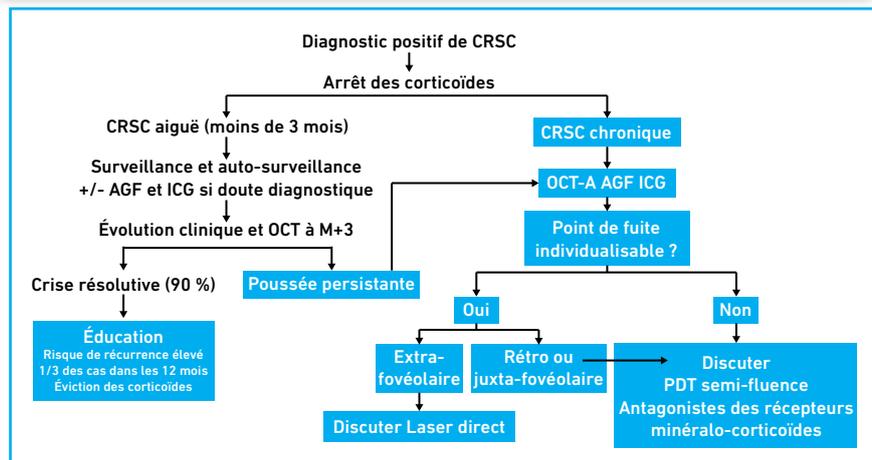


Fig. 4 : Organigramme de la conduite à tenir thérapeutique devant une CRSC.

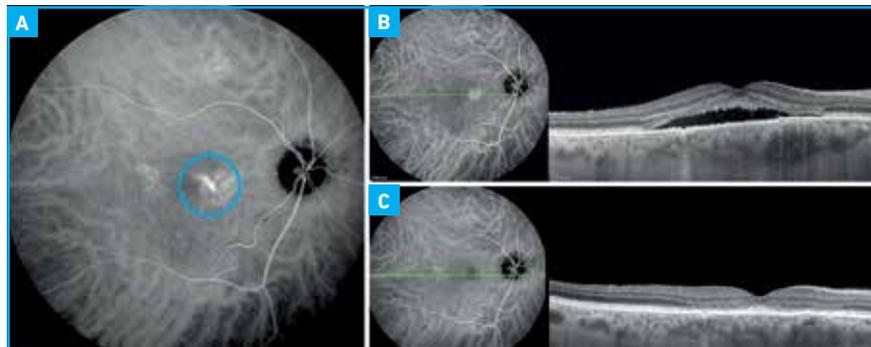


Fig. 5 : A : Cliché en angiographie au vert d'indocyanine aux temps intermédiaires et OCT B-scan montrant la présence d'un décollement séreux sous-rétinien rétrofovéolaire associé à une choroïde épaisse. Le cercle bleu sur l'angiographie correspond au spot de PDT réalisé. B : OCT B-scan 3 mois après le traitement par une séance PDT. L'exsudation sur le B-scan a disparu.

La **figure 5** propose une conduite à tenir thérapeutique pour la prise en charge de la CRSC.

5. L'hémangiome choroïdien circonscrit

En cas de lésion volumineuse, exsudative, qui entraîne une baisse d'acuité visuelle, un traitement de l'hémangiome est souvent proposé. Le traitement de cette lésion vasculaire choroïdienne par PDT a montré son efficacité dans la littérature et fait consensus malgré l'absence d'agrément dans cette indication (**fig. 6**). Compte tenu du caractère très vasculaire de ces lésions, le protocole de traitement est recommandé en "pleine fluence" avec une irradiation par le laser dès les temps artériels, c'est-à-dire juste après la fin de l'injection de vertéporfine, sans attendre les 5 minutes post-perfusion comme dans le protocole standard de la TAP study. Afin de traiter l'intégralité de l'hémangiome, qui est souvent de grande taille, plusieurs spots de laser PDT, non confluents, pourront être réalisés pendant la même séance [11]. La durée d'irradiation peut être doublée à 166 secondes en fonction des équipes de rétiniologues et de la taille de la lésion.

6. Les métastases choroïdiennes

La métastase choroïdienne est la plus fréquente des tumeurs malignes intra-oculaires. La survie limitée des patients atteints ainsi que les effets délétères locaux et systémiques des traitements classiquement proposés (radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie, énucléation) ont fait étudier l'intérêt de la PDT pour le traitement de ces lésions. De nombreux travaux [12] de la littérature ont montré une efficacité sur de petites séries de patients permettant une atrophie des lésions et une régression des signes exsudatifs sans effet secondaire pour le patient. Le laser PDT est déjà approuvé aux États-Unis par la FDA pour le traitement de certains cancers (cancers de la peau, du poumon non à petites cellules, de l'œsophage). L'efficacité reposerait sur un hypothétique effet direct cytotoxique sur les cellules tumorales ou

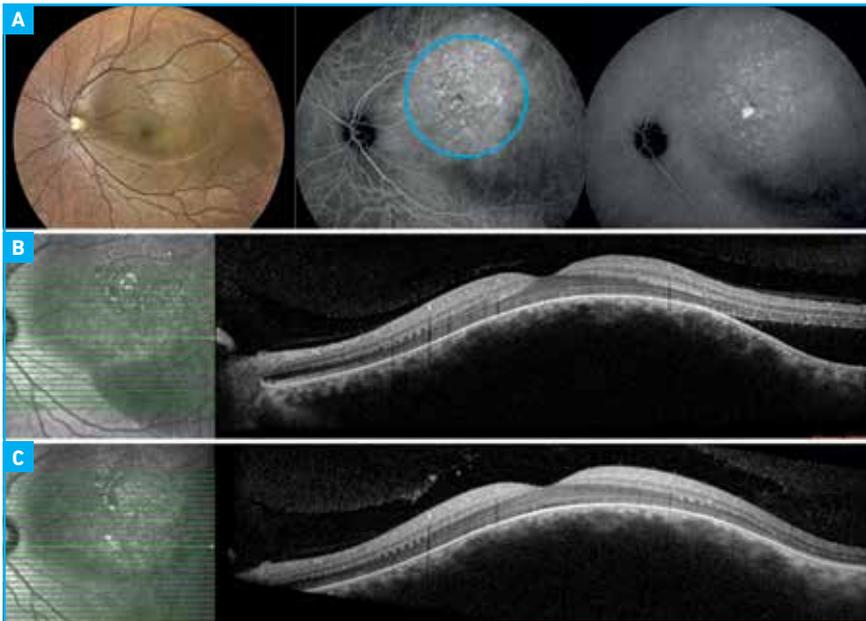


Fig. 6: A: Rétinophotographie couleur, cliché en angiographie au vert d'indocyanine (ICG) aux temps intermédiaires et tardifs montrant l'hémangiome circonscrit choroïdien supéromaculaire avec wash-out aux temps tardifs de l'ICG. Le cercle bleu sur l'angiographie correspond au spot de PDT réalisé. B: OCT B-scan montrant la présence d'une voussure choroïdienne liée à la tumeur choroïdienne associée à un décollement séreux sous-rétinien. C: OCT B-scan, 3 mois après le traitement par une séance PDT montrant la disparition de l'exsudation sur le B-scan.

sur une photothrombose des vaisseaux de suppléance tumorale.

Certains travaux [13] ont étudié également l'intérêt de la PDT comme alternative au traitement des petits mélanomes choroïdiens, mais cela reste une pratique très controversée qui semble moins efficace que le traitement standard par radiothérapie ou protonthérapie.

Conclusion

Encore aujourd'hui, le laser PDT fait partie de l'arsenal thérapeutique en pratique courante de rétine médicale. Les injections intravitréennes d'anti-VEGF l'ont relégué à la seconde place dans la DMLA exsudative et la myopie forte. Ses principales indications se situent hors AMM: appliquées au traitement des CRSC chroniques ou des hémangiomes choroïdiens circonscrits exsudatifs. Des études récentes, notamment les résultats de l'étude Planet, montrent la place intéressante et efficace des injections intravitréennes d'aflibercept

en monothérapie ou couplées à la PDT dans la prise en charge des vasculopathies polyépithéliales. Le traitement par PDT reste beaucoup plus discuté en oncologie, avec moins d'efficacité sur les métastases que les traitements classiques recommandés, telle la radiothérapie.

BIBLIOGRAPHIE

1. REIBALDI M, CARDASCIA N, LONGO A *et al.* Standard-fluence versus low-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy: a non randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol*, 2010 ;149:307-315.
2. KAISER PK. Verteporfin PDT for subfoveal occult CNV in AMD: two-year results of a randomized trial. *Curr Med Res Opin*, 2009;25:1853-1860.
3. TAP II. BRESSLER NM. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-years results of 2 randomized clinical trials-tap report 2. *Arch Ophthalmol*, 2001;119:198-207.
4. VIP II. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-years results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization-verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol*, 2001;131:541-560.
5. VIP I. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial-VIP report no 1. *Ophthalmology*, 2001;108:841-852.
6. KOH A, LEE WK, CHEN LJ *et al.* EVEREST study: efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*, 2012;32:1453-1464.
7. KOH A, LAI TYY, TAKAHASHI K *et al.* EVEREST II study group. Efficacy and safety of ranibizumab with or without verteporfin photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*, 2017;1;135:1206-1213.
8. LIU B, DENG T, ZHANG J. Risk factors for central serous chorioretinopathy : a systematic review and meta-analysis. *Retina*, 2016;36:9-19.
9. INOUE, SAWA M, TSUJIKAWA M *et al.* Association between the efficacy of photodynamic therapy and indocyanine green angiography findings for central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*, 2010;149:441-446.
10. DARUICH A, MATET A, DIRANI A *et al.* Oral mineralocorticoid-receptor antagonists: real-life experience in clinical subtypes of nonresolving central serous chorioretinopathy with chronic epitheliopathy. *Transl Vis Sci Technol*, 2016;4:5:2.
11. PILOTTO E, URBAN F, PARROZZANI R *et al.* Standard versus bolus photodynamic therapy in circumscribed choroidal hemangioma: functional outcomes. *Eur J Ophthalmol*, 2011;21:452-458.
12. GHODASRA DH, DEMIRCI H. Photodynamic therapy for choroidal metastasis. *Am J Ophthalmol*, 2016;161:104-109.
13. FABIAN ID, STACEY AW, PAPA-STEFANOU V *et al.* Primary photodynamic therapy with verteporfin for small pigmented posterior pole choroidal melanoma. *Eye (Lond)*, 2017;31:519-528.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.