

I Revues générales

Photobiomodulation : une nouvelle approche thérapeutique dans la DMLA atrophique débutante

RÉSUMÉ : La photobiomodulation est un procédé innovant apportant pour la première fois un traitement validé dans certaines formes de DMLA atrophique. Il s'agit d'un traitement basé sur une émission de lumière avec des longueurs d'ondes spécifiques ayant un effet moléculaire notamment sur la cytochrome c oxydase au niveau rétinien. Le traitement nécessite un protocole strict qui est simple et totalement sûr. L'idéal est de traiter les patients aux stades précoces avant une atteinte centrale. Les premières études, notamment l'étude LIGHTSITE, ont montré une amélioration des paramètres fonctionnels et anatomiques avec des profils de réponse variables selon les patients. Nous présentons ici de manière détaillée le principe de la photobiomodulation, son déroulement, les principales études sur le sujet ayant validé le traitement, notre expérience et les pistes de développement à venir.



**M. STREHO, L. RIVAILLE,
M.-J. BOVIS**
Centre Explore Vision,
PARIS et RUEIL-MALMAISON,
Hôpital Lariboisière, PARIS,
HIA Bégin, SAINT-MANDÉ.

Principe de la photobiomodulation

1. Généralités

La photobiomodulation (PBM) ou lumniothérapie à bas niveau est une exposition des cellules à une lumière de faible intensité où des diodes électroluminescentes (LED) sont utilisées pour stimuler une fonction menant à des effets chimiques puis cliniques bénéfiques (variant en fonction de la longueur d'onde utilisée).

La PBM apparaît dans les années 1960, peu après l'avènement du laser. Les premières études montrent différents résultats positifs *in vitro* puis *in vivo* comme l'augmentation de la croissance des cheveux et la cicatrisation des plaies chez la souris, mais également le traitement des ulcères cutanés chez l'homme [1]. Depuis, les applications de la PBM se sont étendues à plusieurs spécialités médicales comme la dermatologie, la rhumatologie, la neurologie (ulcère diabétique, douleurs neurologiques, lésions

nerveuses périphériques...), etc. et plus récemment au domaine de l'ophtalmologie et aux maladies rétinienne, avec des résultats chez les animaux sur différentes pathologies telles que la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), la rétinopathie pigmentaire, la rétinopathie diabétique (RD) ou la rétinopathie du prématuré, montrant une amélioration de l'électrorétinogramme (ERG) et une diminution de l'inflammation et de la perte cellulaire [2].

Attention à ne pas confondre la PBM avec le laser argon ou encore la photothérapie dynamique transpupillaire, car la PBM n'a pas d'effet thermique.

2. Photobiomodulation appliquée à la DMLA

La photobiomodulation peut s'avérer être un traitement efficace contre la DMLA car elle est connue pour augmenter le métabolisme cellulaire, le processus d'approvisionnement en énergie et la réparation métabolique. Le mécanisme derrière ces avantages réside

Revue générale

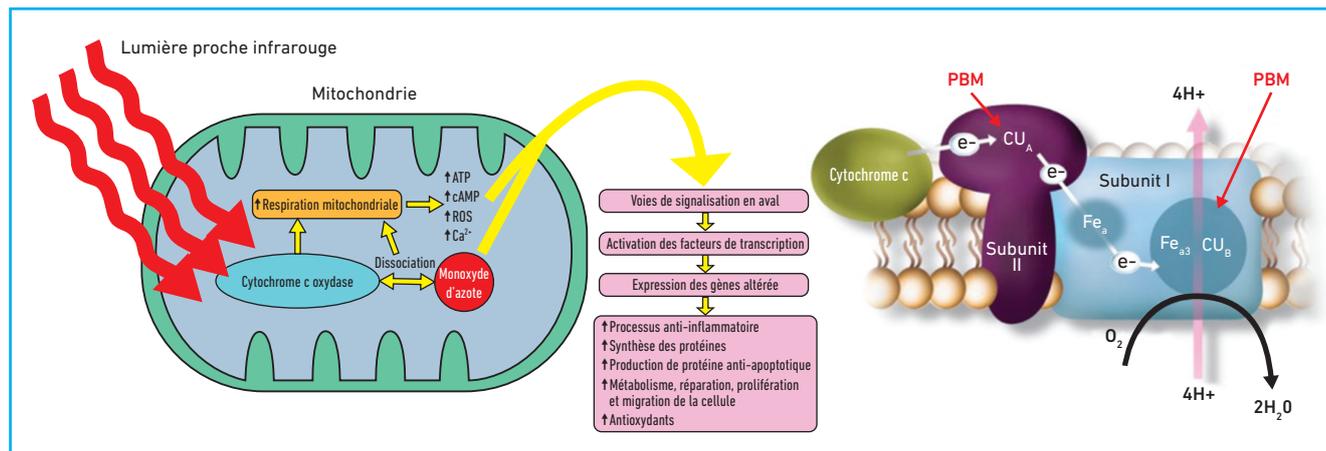


Fig. 1 : Effet cellulaire de la PBM en ciblant la cytochrome C oxydase.

dans le fait que l'enzyme mitochondriale cytochrome c oxydase (CCO) est un photorécepteur clé de la lumière dans le spectre du rouge à l'infrarouge (activation entre 650 et 810 nm). En ciblant la CCO, la photobiomodulation module le transfert d'électrons dans la réduction de l'oxygène au cours de la respiration mitochondriale, augmentant ainsi le potentiel membranaire mitochondrial et la synthèse d'ATP (fig. 1). En fin de compte, cela déclenche et améliore le processus et le métabolisme de la réparation cellulaire dans les photorécepteurs, la choroïde et l'épithélium pigmentaire [3].

3. Valeda par LumiThera

Valeda est un système à LED et à longueurs d'onde multiples à utiliser dans le traitement de l'œil par PBM. Il fournit un traitement prédéfini de PBM à l'œil et au tissu rétinien du patient en utilisant trois LED pour générer une lumière de 590, 670 et 850 nm, conditionnée par une série d'optiques pour produire un faisceau uniforme et non cohérent de 30 mm de diamètre. Ces trois longueurs d'onde ont été choisies selon leurs effets bénéfiques dans la prévention du stress oxydatif. Le tableau I résume leurs effets thérapeutiques. Le faisceau est dirigé par des miroirs réglables pour permettre le traitement de l'un ou l'autre œil sans repositionner le patient. De plus, l'appareil

teste la bonne longueur d'onde tout le long du traitement afin d'assurer une sécurité optimale.

L'interface opérateur est très simple d'utilisation et se compose d'un écran

tactile, de boutons-poussoirs de démarrage et d'arrêt, ainsi que d'un joystick permettant de centrer le faisceau sur l'œil du patient (fig. 2). Un port USB est utilisé pour charger les crédits de traitement Valeda dans le système.

Longueur d'onde	Effets
590 nm	Inhibe l'expression du VEGF et élimine les dépôts cellulaires
670 nm	Favorise la liaison de l'O ₂ (CuB) au CCO et stimule le métabolisme activité (ATP), inhibe l'inflammation et la mort cellulaire
850 nm	Favorise le transfert d'électrons (CuA) vers le CCO et stimule le métabolisme activité (ATP), inhibe l'inflammation et la mort cellulaire

Tableau I : Effet thérapeutique des 3 longueurs d'onde délivrées par le Valeda. CCO : cytochrome c oxydase ; VEGF : vascular endothelial growth factor.

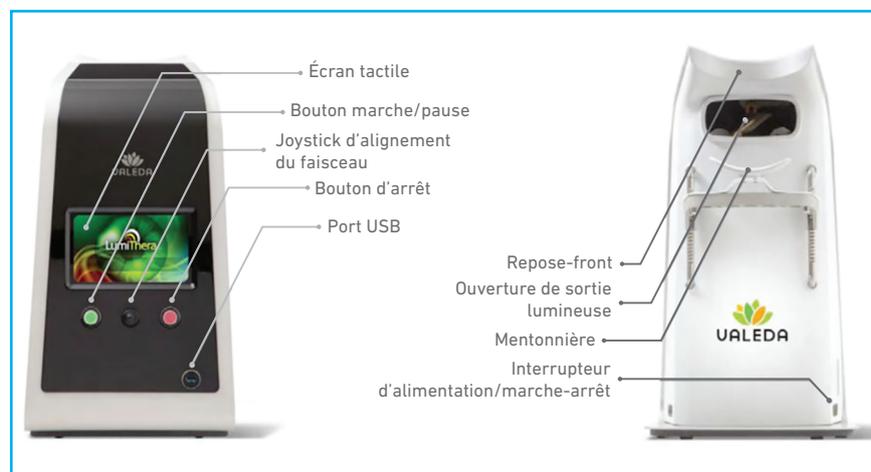


Fig. 2 : Face avant et arrière du Valeda.

Après avoir sélectionné le ou les deux yeux à traiter (**fig. 3**) et installé le patient sur la mentonnière (**fig. 4**), le traitement est constitué de 4 phases :

1. le traitement commence avec 35 s de lumières jaune et à proche infrarouge (RPI) pulsées, l'œil ouvert ;
2. il est suivi par 90 s de lumière rouge continue, l'œil fermé ;
3. le traitement se répète avec 35 s supplémentaires de lumières jaune et RPI pulsées, l'œil ouvert ;
4. le traitement se termine enfin par 90 s de lumière rouge continue, l'œil fermé.

Cette séquence est répétée deux fois en cas de traitement des deux yeux, pour un total de 8 à 9 min.

Photobiomodulation dans les études

1. TORPA I et TORPA II

L'étude TORPA I (étude animale) est la première étude sur le sujet, réalisée à Toronto [4]. Il s'agit d'une étude pilote prospective sur 22 yeux, avec un traitement réalisé 3 fois par semaine durant 6 semaines. Celle-ci a permis de démontrer une amélioration significative de l'acuité visuelle (AV, **fig. 5**), de la vision du contraste et ce, de manière statistiquement significative à 1 an post-traitement, tout en montrant qu'il s'agit d'un traitement sûr et efficace. L'étude TORPA II (42 yeux) a permis de confirmer les résultats de l'étude TORPA I tout en réduisant les traitements à 3 fois par semaine durant 3 semaines [5].

2. LIGHTSITE I

L'étude LIGHTSITE I a été la première étude randomisée *versus* placebo sur la PBM [6]. Elle a eu pour but d'évaluer la sécurité ainsi que la tolérance des longueurs d'onde multiples chez les sujets présentant une DMLA sèche, d'évaluer l'efficacité clinique des longueurs d'onde multiples chez des sujets avec DMLA sèche avec la meilleure acuité

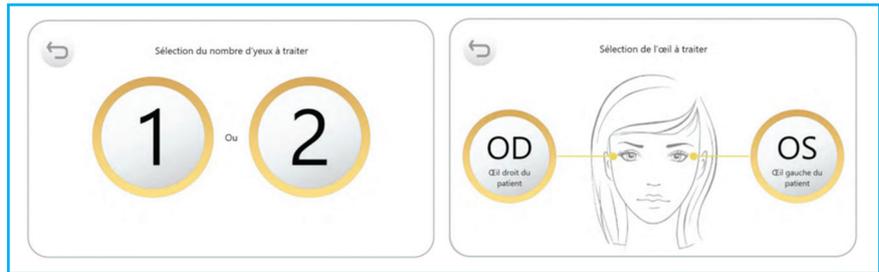


Fig. 3 : Visualisation de l'écran tactile permettant de sélectionner le côté et le nombre d'yeux à traiter.



Fig. 4 : Patiente en cours de traitement. Noter la lumière jaune pulsée (œil ouvert) pour la phase 1 et 3 et la lumière rouge continue (œil fermé) pour la phase 2 et 4.

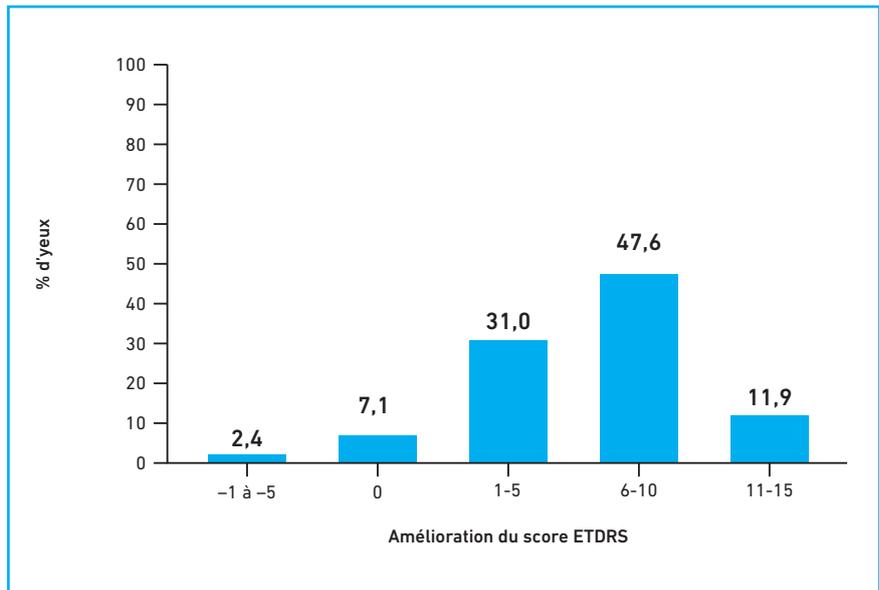


Fig. 5 : Gain d'AV de 6 à 10 lettres dans 47,6 % des yeux dans l'étude TORPA I (d'après [4]).

visuelle corrigée et, enfin, d'évaluer l'impact des longueurs d'onde sur les modifications anatomiques de la rétine à l'aide de l'OCT et de l'autofluorescence.

L'étude a été réalisée sur 30 sujets répartis en deux groupes, un groupe ayant reçu le traitement placebo et l'autre groupe ayant été traité par PBM avec

Revue générale

l'appareil Valeda. 9 traitements ont été réalisés durant 3 semaines et répétés à 6 mois (24 visites au total sur un an). Les patients sélectionnés présentaient une DMLA sèche à un stade précoce, une acuité visuelle comprise entre 20/40 et 20/200 (ETDRS) et un âge supérieur ou égal à 50 ans. Étaient exclus les patients avec DMLA néovasculaires, opacités/troubles des milieux, ayant subi une chirurgie oculaire invasive et ayant d'autres pathologies oculaires associées. Pour chaque patient, un questionnaire VFQ-25 et un questionnaire PQQ visant à évaluer l'influence de la vision sur la qualité de vie, le bien-être émotionnel et le fonctionnement social ont été remplis.

Différentes données ont été relevées :

- l'acuité visuelle (meilleure acuité visuelle corrigée en ETDRS) ;
- la sensibilité aux contrastes ;
- la micropérimétrie ;
- le volume des drusen centraux ainsi que leur épaisseur ;
- la mesure de l'aire d'atrophie.

Les résultats de cette étude ont démontré une amélioration de l'acuité visuelle à la suite du traitement, une amélioration de la sensibilité au contraste et une réduction du volume des drusen centraux, tout en validant cette méthode comme étant sûre et totalement sécurisée (fig. 6). Cette efficacité est corrélée au stade précoce de la DMLA sèche sans implication fovéolaire, ce qui permet d'améliorer de manière plus efficace les résultats cliniques post-PBM. Un retraitement est toutefois nécessaire pour un effet bénéfique à long terme.

Photobiomodulation : expérience à Explore Vision

1. Notre expérience

Nous réalisons depuis novembre 2019 une étude prospective multicentrique (centres Explore Vision Paris et Rueil-Malmaison) afin d'évaluer l'effet du traitement par PBM ainsi que sa sécurité, notamment sur la densité du flux perimaculaire visua-

lisé en OCT-angiographie (OCT-A). Nous avons inclus à ce jour 19 patients ayant reçu 9 traitements durant 3 semaines avec répétition à 6 mois. Nos patients sélectionnés présentent une DMLA sèche avec épargne centrale. Les critères d'inclusion et exclusion sont identiques à ceux de l'étude LIGHTSITE I.

Les premiers résultats de cette étude ont démontré une stabilité de l'AV mesurée (ETDRS) et, chez un patient, une réelle réduction du volume des drusen centraux a été observée (fig. 7). Globalement, sur l'efficacité, nous retrouvons donc les mêmes résultats que dans l'étude LIGHTSITE I. Nous savons, grâce à cette dernière, qu'un retraitement est toutefois nécessaire pour un effet bénéfique à long terme, c'est pourquoi il est actuellement en cours chez nos patients (7 patients en phase II).

2. OCT-A et PBM

Durant notre étude, nous nous sommes également intéressés à l'éventuel impact

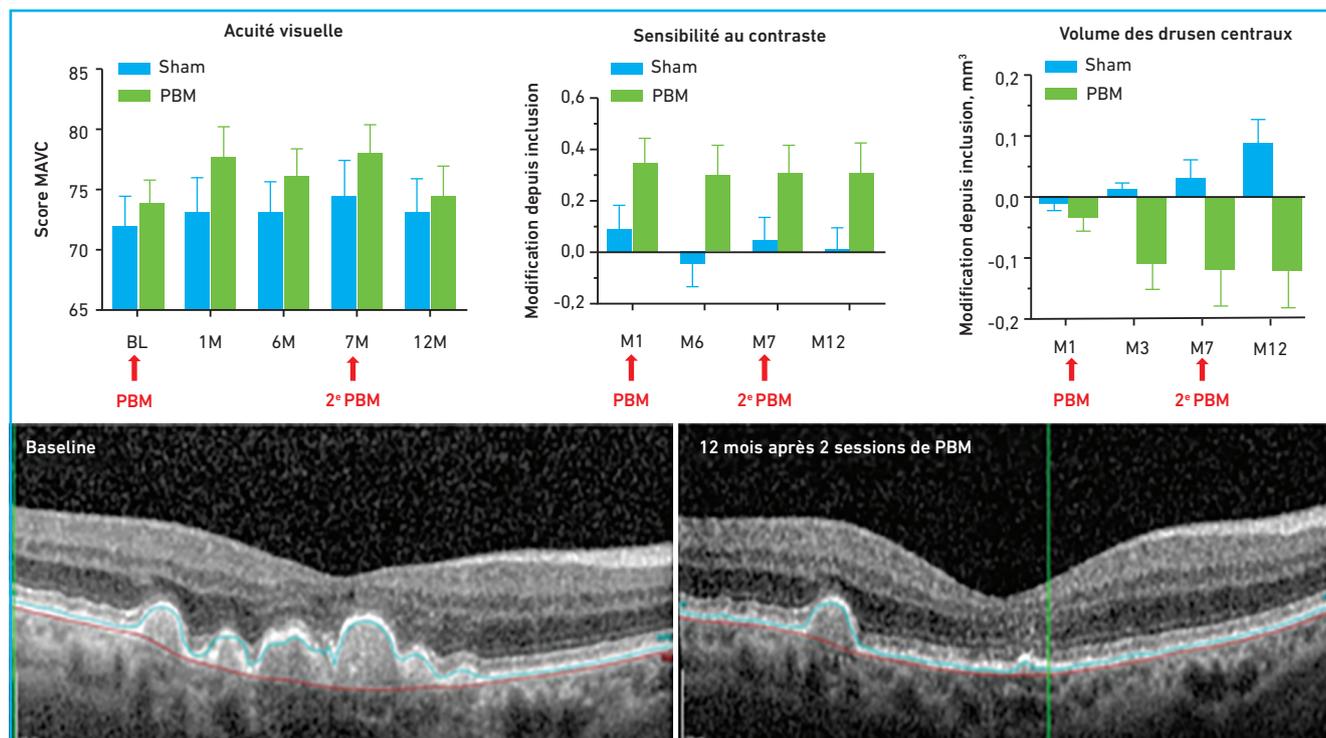


Fig. 6 : Gains d'AV, amélioration de la sensibilité au contraste, diminution des volumes des drusen et un cas idéal de réduction des drusen en OCT dans l'étude LIGHTSITE I (d'après [6]).

de la PBM sur le flux périmaculaire en OCT-A. Pour cela, nous avons réalisé lors de chaque contrôle OCT chez nos patients un OCT-A HD 3 × 3 mm (OCT Angiovue XR Avanti). Suite à une étude statistique (test t de Student), il n'a pas été démontré de réduction significative du flux périmaculaire superficiel ainsi que du flux périmaculaire profond. Cela nous conforte d'autant plus dans la parfaite sûreté de ce traitement.

Photobiomodulation : perspectives et avenir

1. Rétinopathie diabétique

Des études réalisées sur des rongeurs diabétiques ont démontré que le traitement quotidien par longueur d'onde de 670 nm inhibait les processus moléculaires et physiologiques impliqués dans la pathogenèse de la RD précoce et de l'œdème maculaire diabétique (OMD) chez un petit groupe de sujets. Cette indication est en cours de développement avec des études et des résultats à venir.

2. LIGHTSITE II

L'étude LIGHTSITE II est une étude prospective multicentrique à double masque randomisée post-commercialisation qui a débuté début 2019 (le recrutement est actuellement terminé). Le but est d'étudier l'effet de la PBM sur des patients atteints de DMLA sèche. Environ 100 patients ont été recrutés en Europe (environ 10 centres sélectionnés) et l'étude porte sur 1 an afin d'évaluer l'efficacité du traitement par

PBM sur l'AV, la sensibilité aux contrastes, la réduction des dépôts de drusen ainsi que l'innocuité du traitement.

Les patients sélectionnés sont divisés en deux groupes : un groupe recevra le traitement placebo et l'autre le traitement par PBM. Chaque groupe recevra

3 traitements par semaine pendant 3 à 5 semaines et recommencera au 4^e et 8^e mois. L'efficacité sera évaluée en fonction de l'AV (ETDRS), de la sensibilité aux contrastes, des rétinophotographies du fond d'œil, de l'OCT et de l'autofluorescence. Chaque sujet répondra également au questionnaire

POINTS FORTS

- La photobiomodulation (PBM) ou l'aminothérapie à bas niveau est une exposition des cellules à une lumière de faible intensité menant à des effets chimiques puis cliniques bénéfiques.
- Attention à ne pas confondre la PBM avec le laser argon ou la photothérapie dynamique transpupillaire.
- La photobiomodulation, en ciblant la cytochrome c oxydase, module le transfert d'électrons dans la réduction de l'oxygène au cours de la respiration mitochondriale, augmentant ainsi le potentiel membranaire mitochondrial et la synthèse d'ATP.
- L'appareil Valeda délivre 3 longueurs d'onde différentes : 590, 670 et 850 nm.
- Le procédé est simple, non contact, fiable, reproductible et dure moins de 9 min pour le traitement des deux yeux.
- Le protocole LIGHTSITE nécessite 9 séances de PBM réalisées durant 3 semaines et répétées à 6 mois pour avoir le meilleur résultat fonctionnel et anatomique.
- L'étude LIGHTSITE I dans la DMLA atrophique débutante a montré une amélioration de l'acuité visuelle à la suite du traitement, une amélioration de la sensibilité au contraste et une réduction du volume des drusen centraux, tout en validant cette méthode comme étant sûre et totalement sécurisée.
- De nouvelles études sont en cours dans la DMLA atrophique (LIGHTSITE II et III) mais également dans la rétinopathie et la maculopathie diabétique.

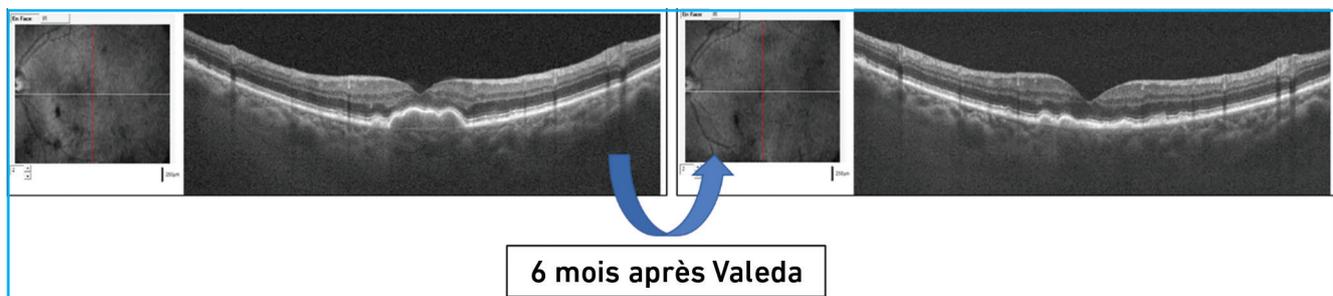


Fig. 7 : OCT de l'évolution avant et après traitement par PBM des drusen séreux confluent.

I Revues générales

VFQ-25 à des intervalles de temps sélectionnés.

Les critères d'inclusion et d'exclusion sont les mêmes que pour l'étude LIGHTSITE I.

3. LIGHTSITE III

L'étude LIGHTSITE III est une étude prospective multi-sites (États-Unis) à double masque, à conception parallèle et simulée sur l'utilisation de la PBM comme traitement de la déficience visuelle chez les sujets avec DMLA sèche. Les sujets recevront des traitements simulés ou PBM répétés à plusieurs moments tout au long de l'étude de 2 ans. Le recrutement est actuellement en cours.

4. ELECTROLIGHT

L'étude ELECTROLIGHT est une étude pilote prospective ouverte visant à évaluer la fonction rétinienne par ERG après un traitement par PBM des yeux atteints de DMLA sèche. L' enrôlement cible est de 15 sujets dans un maximum de deux sites aux États-Unis. Tous les sujets recevront un traitement par PBM, soit 3 traitements PBM par semaine pendant 3 semaines pour un total de 9 sessions sur 3 semaines.

L'analyse principale examinera les changements de fonction de l'ERG multifocal entre l'inclusion et à 1 mois. Les analyses secondaires examineront le changement de fonction de l'ERG multifocal entre l'inclusion et les 3^e et 6^e mois. D'autres paramètres comprendront d'autres fonctions de l'ERG, de l'acuité visuelle ETDRS, du test de sensibilité aux contrastes, de la périmétrie, de la vision des couleurs et du test de grille d'Amsler.

■ Conclusion

Actuellement, aucun traitement efficace n'a été développé afin de traiter ou stopper l'évolution de la DMLA atrophique. Le traitement Valeda est le premier et le seul traitement approuvé au monde utilisant la photobiomodulation pour traiter cette dernière au stade précoce (sans atteinte centrale). Les différentes études réalisées à l'heure actuelle montrent de bons résultats anatomiques et fonctionnels chez les patients ayant reçu un traitement par PBM, ce qui est encourageant en ce qui concerne l'évolution des traitements pour la DMLA atrophique. D'autres études sont en cours afin de trouver la meilleure fréquence ainsi que les meilleures indications de traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. HEISKANEN V, HAMBLIN MR. Photobiomodulation: lasers vs. light emitting diodes? *Photochem Photobiol Sci*, 2018;17:1003-1017.
2. GENEVA II. Photobiomodulation for the treatment of retinal diseases: a review. *Int J Ophthalmol*, 2016;9:145-152.
3. BEGUM R, POWNER MB, HUDSON N *et al*. Treatment with 670 nm light up regulates cytochrome c oxidase expression and reduces inflammation in an age-related macular degeneration model. *PLoS One*, 2013;8:e57828.
4. MERRY G, DOTSON R, DEVENYI R *et al*. Photobiomodulation as a new treatment for dry age related macular degeneration: results from the Toronto and Oak Ridge photobiomodulation study in AMD (TORPA). *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012;53:2049.
5. MERRY GF, MUNK MR, DOTSON RS *et al*. Photobiomodulation reduces drusen volume and improves visual acuity and contrast sensitivity in dry age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*, 2017;95:e270-e277.
6. MARKOWITZ SN, DEVENYI RG, MUNK MR *et al*. A double-masked, randomized, sham-controlled, single-center study with photobiomodulation for the treatment of dry age-related macular degeneration. *Retina*, 2020;40:1471-1482.

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