

# Quelle place pour la PDT en 2021 ?

**RÉSUMÉ :** L'essor des anti-VEGF a relégué la photothérapie dynamique (PDT) à la 2<sup>e</sup> voire 3<sup>e</sup> intention dans le traitement des néovaisseaux maculaires. Cependant, de nombreuses études ont montré son efficacité sur la néovascularisation et sur l'exsudation. Elle garde actuellement une place dans le traitement des néovaisseaux maculaires en cas de contre-indication aux injections intravitréennes d'anti-VEGF (DMLA, myopie forte...), de la CRSC et en oncologie oculaire (hémangiome choroïdien, ostéome choroïdien, nævus symptomatique...). Nous réalisons une cinquantaine de PDT par an aux centres Explore Vision Paris et Rueil-Malmaison dans ces indications.

Par ailleurs, la pénurie mondiale de vertéporfine a été à l'origine de difficultés thérapeutiques pour certains de nos patients, montrant bien l'importance de la PDT dans notre arsenal thérapeutique du fait de l'absence d'alternative dans certains cas. Nous attendons ainsi, début 2022, le retour à la normale de l'approvisionnement en vertéporfine.

La pandémie de COVID-19 a également mis en évidence la nécessité d'un traitement plus pérenne, notamment pour les patients pour qui les déplacements sont peu ou pas possibles. Ainsi, il nous paraît important de garder cet outil thérapeutique en tête, de connaître ses indications et de continuer à se former à cette technique pour en maîtriser la réalisation.

→ P. ASTROZ<sup>1, 2</sup>, M. STREHO<sup>1, 3, 4</sup>

<sup>1</sup> Centre Explore Vision, PARIS et RUEIL-MALMAISON;

<sup>2</sup> Institut Arthur Vernes, PARIS;

<sup>3</sup> Hôpital Lariboisière, PARIS;

<sup>4</sup> HIA Bégin, SAINT-MANDÉ.

## ■ Généralités

La photothérapie dynamique (PDT) est apparue dans les années 1990, initialement développée pour le traitement de tumeurs cutanées. Actuellement, elle est utilisée en ophtalmologie pour traiter des lésions choroïdiennes. Il s'agit d'un traitement peu invasif, pendant lequel un produit photosensibilisant (la vertéporfine) est injecté par voie intraveineuse et est activé par la suite, sur la zone à traiter, par une lumière. La vertéporfine va se fixer de manière sélective sur les lipoprotéines LDL, très présentes

au niveau des cellules de l'endothélium vasculaire, notamment au niveau de l'épithélium pigmentaire rétinien.

Le traitement se déroule donc en 2 étapes : la première est l'injection intraveineuse de vertéporfine, en général dans une veine de l'avant-bras, pendant 10 minutes, puis la deuxième étape est l'activation de la vertéporfine par une lumière rouge non thermique (de longueur d'onde  $689 \pm 3$  nm). La lumière est délivrée par un laser diode à l'aide d'une fibre optique, d'une lampe à fente et d'une lentille de contact appropriée.

La PDT pleine dose correspond à une dose de vertéporfine de 6 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, diluée dans 30 mL de solution pour perfusion. La PDT demi-dose correspond à la moitié de la dose de vertéporfine injectée, donc à 3 mg/m<sup>2</sup>

de surface corporelle. La PDT pleine fluence correspond à l'utilisation d'une intensité lumineuse de 600 mW/cm<sup>2</sup>, pour laquelle 83 secondes sont nécessaires pour délivrer la dose lumineuse requise de 50 J/cm<sup>2</sup>. La PDT demi-fluence correspond à l'utilisation d'une intensité lumineuse de 300 mW/cm<sup>2</sup>, pour laquelle 83 secondes sont également nécessaires mais pour délivrer une dose lumineuse de 25 J/cm<sup>2</sup>. Le diamètre du spot lumineux est défini avant le traitement selon la localisation et la taille de la lésion sur l'imagerie multimodale.

La vertéporfine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité au produit, de porphyrie et d'insuffisance hépatique grave. Après injection de vertéporfine, le patient est photosensible pendant 48 heures, raison pour laquelle des précautions doivent être prises : il faut

éviter l'exposition à la lumière solaire et aux lumières fortes d'intérieur (vêtements protecteurs pour la peau et lunettes de soleil de haute protection pour les yeux).

## ■ Indications de la PDT

### 1. DMLA néovasculaire

La photothérapie dynamique avec injection de vertéporfine a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) au début des années 2000 pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire avec néovaisseaux à prédominance visible [1, 2]. Avec l'avènement des injections intravitréennes (IVT) d'anti-VEGF, les indications de la PDT restent rares dans cette pathologie. En effet, les anti-VEGF sont le traitement de première intention d'un néovaisseau maculaire actif. L'utilisation de la PDT reste limitée aux contre-indications des IVT d'anti-VEGF, en cas de refus du patient des injections ou d'absence de réponse thérapeutique aux anti-VEGF avec une acuité visuelle basse.

### 2. Myopie forte

La photothérapie dynamique a obtenu l'AMM pour le traitement des néovaisseaux secondaires à la myopie forte au début des années 2000. [3] Cependant, comme pour la DMLA, les injections intravitréennes d'anti-VEGF sont actuellement le traitement de 1<sup>re</sup> intention et la PDT peut être envisagée en cas de contre-indication aux anti-VEGF, de refus du patient des injections ou de non-réponse thérapeutique aux anti-VEGF avec une acuité visuelle basse.

### 3. Vasculopathie polypoïdale choroïdienne ou néovaisseau de type 1 anévrysmal

Une nouvelle appellation de la vasculopathie polypoïdale choroïdienne (VPC) a été proposée en 2017: le néovaisseau

de type 1 anévrysmal. La VPC peut être idiopathique ou secondaire à certaines pathologies comme la DMLA et la choroïdopathie séreuse centrale (CRSC) chronique néovasculaire ou à la radiothérapie, entre autres. La PDT est efficace dans le traitement de la VPC (polype et *branching vascular network* ou néovaisseau de type 1; **fig. 1**).

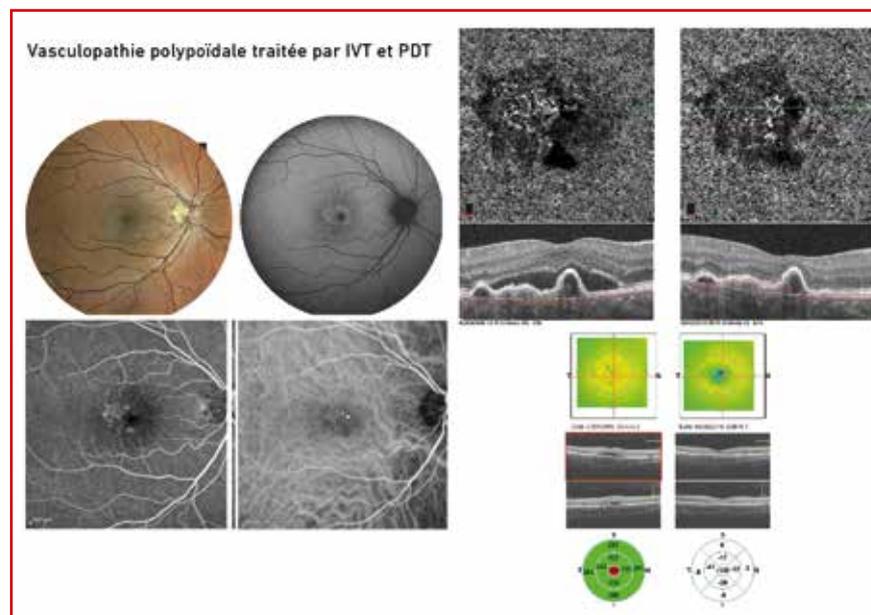
L'étude EVEREST II a étudié l'efficacité et la tolérance à 24 mois d'un traitement combiné IVT (ranibizumab) et PDT pleine fluence lors de la 1<sup>re</sup> IVT de la phase d'induction, comparé à une monothérapie par IVT (ranibizumab) [4]. Cette étude a montré une régression complète des polypes à 24 mois dans 56,6 % des cas dans le groupe traitement combiné vs 26,7 % dans le groupe IVT en monothérapie, et une médiane de 6 IVT dans le groupe traitement combiné et de 12 dans le groupe IVT en monothérapie.

L'étude PLANET a comparé l'efficacité d'un traitement par IVT en monothérapie (aflibercept) à un traitement IVT (aflibercept) combiné à une PDT dite "de secours", à 96 semaines, sur une série de 318 patients [5]. Après la phase

d'induction, l'indication d'une PDT de secours était évaluée selon l'acuité visuelle, la présence de fluide en OCT et l'activité de la VPC en ICG: 12,1 % (19 patients) ont eu une PDT de secours *sham* dans le groupe monothérapie et 14,3 % (23 patients) ont eu une PDT de secours active dans le groupe traitement combiné. Cette étude conclut à une non-infériorité de l'aflibercept seul par rapport à l'aflibercept avec PDT de secours. Si le traitement de secours n'était pas indiqué, le rythme était d'une injection toutes les 8 semaines. En revanche, s'il y avait l'indication d'un traitement PDT de secours, le rythme passait à 4 semaines dans les 2 groupes.

### 4. Choroïdite séreuse centrale

La PDT est indiquée dans la choroïdite séreuse centrale chronique avec décollement séreux (DSR) maculaire central symptomatique, responsable de baisse d'acuité visuelle. La PDT est faite en demi-fluence ou demi-dose ou demi-temps pour limiter le risque d'effets secondaires fovéolaires liés à la PDT, en ayant la même efficacité que la PDT "pleine fluence-dose-temps".



**Fig. 1:** Illustration de l'efficacité d'un traitement combiné (anti-VEGF et PDT) dans le cas d'une vasculopathie polypoïdale choroïdienne.

## POINTS FORTS

- La PDT est utilisée en ophtalmologie pour traiter des lésions choriorétiniennes.
- Il s'agit d'un traitement peu invasif pendant lequel un produit photosensibilisant est injecté par voie intraveineuse et est activé par la suite, sur la zone à traiter, par une lumière.
- Après injection de vertéporfine, le patient est photosensible pendant 48 heures (éviter l'exposition à la lumière solaire et aux lumières fortes d'intérieur).
- La vertéporfine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité au produit, de porphyrie et d'insuffisance hépatique grave.
- La PDT avec injection de vertéporfine a eu l'AMM pour le traitement de la DMLA néovasculaire avec néovaisseaux à prédominance visible et pour les néovaisseaux de la myopie forte.
- Avec l'avènement des injections intravitréennes d'anti-VEGF, les indications de la PDT restent rares dans ces 2 pathologies.
- La PDT est utilisée dans les CRSC avec diminution de l'épaisseur choroïdienne, ce qui suggère qu'elle pourrait diminuer l'hyperperméabilité choroïdienne.
- Elle a des indications dans le traitement des tumeurs bénignes oculaires.
- Il existe actuellement une pénurie mondiale de vertéporfine qui devrait durer au moins jusqu'à fin 2021.

Le traitement est efficace sur la résolution du DSR et l'amélioration de l'acuité visuelle. Une diminution de l'épaisseur choroïdienne a aussi été décrite, ce qui suggère que la PDT pourrait diminuer l'hyperperméabilité choroïdienne, un des mécanismes principaux de la maladie (*fig. 2*).

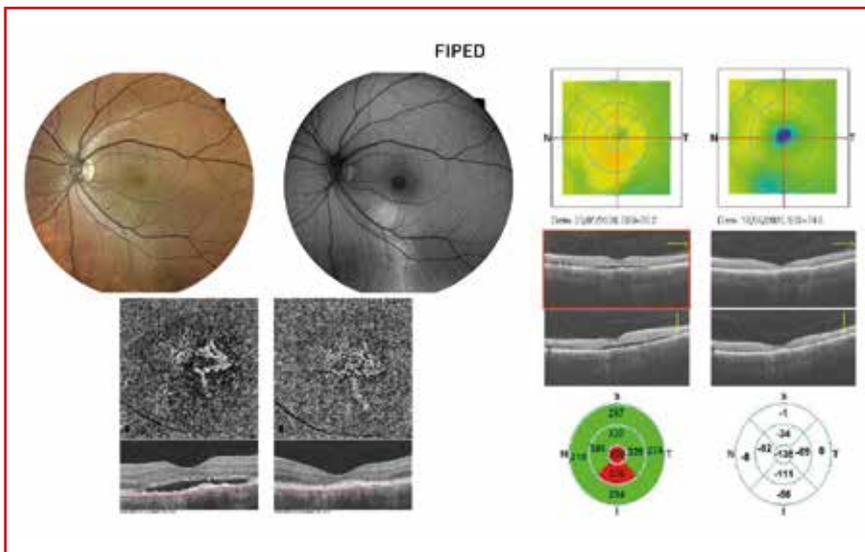
L'étude PLACE a comparé un traitement par laser micropulsé sous-seuil à la PDT demi-dose dans la CRSC chronique et a trouvé une supériorité de la PDT demi-dose sur la résolution du DSR, l'amélioration de l'acuité visuelle et la sensibilité rétinienne en micro-périmétrie [6]. L'étude SPECTRA a comparé la PDT demi-dose guidée par l'ICG à l'épléérone par voie orale pendant 12 semaines dans la CRSC chronique et a montré une supériorité à 3 mois de la PDT demi-dose sur la résolution du DSR et la sensibilité rétinienne en micro-périmétrie, mais pas de différence statistiquement significative concernant l'acuité visuelle [7].

### 5. Hémangiome choroïdien

L'hémangiome choroïdien est une tumeur bénigne rétro-équatoriale qui peut se compliquer de fluide sous- et intrarétinien, responsable de baisse d'acuité visuelle. Shields *et al.* ont montré que le traitement des hémangiomes choroïdiens à l'ère de la PDT permettait une amélioration de l'acuité visuelle significativement supérieure à celle de l'ère pré-PDT (traitement par photocoagulation au laser argon, thérapie transpupillaire, radiothérapie par plaque, radiothérapie externe, énucléation et surveillance) [8].

### 6. Nævus symptomatique

Lepointdujour-Lim *et al.* ont montré que la PDT est un traitement efficace des nævi choroïdiens avec fluide sous-rétinien sous-fovéolaire, avec une disparition du fluide sous-rétinien dans 87 % des cas (60 % de résolution complète et 27 % de résolution partielle) [9].



**Fig. 2 :** Illustration de l'efficacité d'une seule séance de PDT demi-fluence sur un cas de néovascularisation maculaire sur chorioretinopathie séreuse centrale. La surveillance ultérieure montrera l'absence de récurrence de phénomènes exsudatifs.

## 7. Ostéome choroïdien

La PDT est indiquée dans le traitement des ostéomes choroïdiens extrafovéolaires pour limiter la progression de la tumeur et le risque d'atteinte fovéolaire [10].

## 8. Métastases choroïdiennes

La PDT est efficace dans le traitement des métastases choroïdiennes avec des effets secondaires faibles, notamment par rapport aux alternatives thérapeutiques. Dans l'étude de *Shields et al.*, la PDT a été efficace dans 71 % des cas avec 1 seule séance et dans 7 % des cas avec 2 séances, et inefficace dans 22 % des cas [11]. Dans cette étude, l'acuité visuelle s'est améliorée ou est restée stable dans 70 % des cas et a diminué dans 30 % des cas à cause d'une cicatrice fovéolaire, de la persistance de fluide sous- ou intrarétinien, d'une maculopathie d'irradiation et de métastases cérébrales.

## 9. Petit mélanome choroïdien

Turkoglu *et al.* ont analysé 12 patients avec un petit mélanome choroïdien, achrome (83 %) ou peu pigmenté (17 %), traité par PDT pleine fluence. Ils ont montré une régression complète de la tumeur dans 25 % des cas après 1 séance, 25 % des cas après 2 séances et 17 % des cas après 3 séances, avec une moyenne de 56 mois de suivi [12]. Cependant, en cas de mélanome avéré, la PDT n'a actuellement pas sa place et un traitement de référence sera décidé en réunion de concertation pluridisciplinaire.

## ■ Place de la PDT en 2021

Au vu de toutes les indications de la PDT, même si les anti-VEGF ont largement supplanté la plupart de celles-ci, il reste en 2021 une réelle place à la PDT. Plusieurs éléments viennent renforcer ces indications.

D'abord, la pandémie de COVID-19 a mis en avant des patients ne pouvant pas ou plus se déplacer pour les séances d'IVT. La pénurie mondiale de vertéporfine illustre également l'absence d'alternative thérapeutique dans certaines indications, nous laissant totalement au dépourvu pour ces patients. Globalement, la place de la PDT en 2021 reste le traitement de certaines tumeurs symptomatiques ou menaçant la macula et le traitement des néovaisseaux maculaires ou péripapillaires, en traitement combiné ou en alternative aux anti-VEGF. En effet, la personne qui ne souhaitera plus faire d'IVT ou qui aura une contre-indication (antécédent d'endophtalmie, accident vasculaire cérébral récent, phobie) pourra bénéficier d'une PDT.

Par ailleurs, il est important de tenir compte des effets secondaires locaux possibles de la PDT, notamment l'apparition d'atrophie et de néovaisseaux sur la zone traitée. La PDT demi-fluence, demi-dose ou demi-temps peut remplacer dans certains cas la PDT pleine fluence et limiter ainsi le risque d'apparition d'effets secondaires locaux.

Les principales difficultés pour réaliser une PDT actuellement restent la disponibilité du produit et du laser, qui nécessite en plus un entretien et un calibrage régulier. Aussi, une organisation au sein de la consultation est nécessaire, notamment concernant la disponibilité d'une infirmière IDE pour la préparation et la perfusion du produit. Enfin, la moindre utilisation par les jeunes générations de rétiniologues explique une diminution progressive de la maîtrise de cette technique, tandis que les ophtalmologues spécialisés en oncologie connaissent et utilisent régulièrement la PDT dans des indications bien précises et sans alternative thérapeutique.

Le **tableau I** résume la place de la PDT en 2021.

<b>DMLA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Contre-indications vraies aux IVT</li> <li>● Contre-indications vraies aux anti-VEGF</li> <li>● Inefficacité des IVT mensuelles</li> <li>● Problème d'observance majeur...</li> </ul>
<b>CRSC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● DSR résiduel &gt; 6 mois avec AV &lt; 6/10</li> <li>● Néovascularisation (FIPED)</li> <li>● Gêne visuelle invalidante...</li> </ul>
<b>Tumeurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Hémangiome choroïdien</li> <li>● Néovascularisation ou exsudation sur tumeur</li> <li>● Palliatif...</li> </ul>

**Tableau I :** Principales indications de la PDT en 2021 (non exhaustif). AV : acuité visuelle ; CRSC : chorio-rétinopathie séreuse centrale ; DSR : décollement séreux rétinien ; DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge ; FIPED : flat irregular pigment epithelium detachment ; IVT : injection intravitréenne ; VEGF : vascular endothelial growth factor.

## ■ Conclusion

Il est intéressant de rappeler que la PDT garde une place importante en ophtalmologie. En effet, elle est indiquée dans le traitement des polypes et de la CRSC, et est le traitement de 1<sup>re</sup> intention pour les tumeurs choroïdiennes bénignes. Suite à l'essor des IVT d'anti-VEGF, la PDT a été reléguée au deuxième plan mais reste une alternative thérapeutique dans le traitement des néovaisseaux maculaires, quand le traitement par anti-VEGF n'est pas envisageable. Cela pose donc le problème de sa disponibilité et de l'apprentissage de sa bonne utilisation. Il apparaît donc, au travers de la littérature et de notre expérience, que la PDT garde et gardera une place mineure mais indispensable dans l'arsenal thérapeutique.

Le retour à la normale de la disponibilité de la vertéporfine est très attendu car la PDT demeure dans certains cas un traitement de 1<sup>re</sup> intention et une

alternative thérapeutique, il n'y aurait donc qu'avantage à ce que tous les rétinologues et tout particulièrement les plus jeunes puissent continuer à y être formés.

## BIBLIOGRAPHIE

1. BRESSLER NM, TAP Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-tap report 2. *Arch Ophthalmol*, 2001;119:198-207.
2. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year 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.
3. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. 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.
4. LIM TH, LAI TYY, TAKAHASHI K *et al*. Comparison of ranibizumab with or without verteporfin photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy: The EVEREST II randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*, 2020;138:935-942.
5. LEE WK, IIDA T, OGURA Y *et al*.; PLANET Investigators. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy in the PLANET study: A randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*, 2018;136:786-793.
6. VAN DIJK EHC, FAUSER S, BREUKINK MB *et al*. Half-dose photodynamic therapy versus high-density subthreshold micropulse laser treatment in patients with chronic central serous chorioretinopathy: The PLACE trial. *Ophthalmology*, 2018;125:1547-1555.
7. VAN RIJSSEN TJ, VAN DIJK EHC, TSONAKA R *et al*. Half-dose photodynamic therapy versus eplerenone in chronic central serous chorioretinopathy (SPECTRA): a randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol*, 2021:S0002-9394(21)00345-7.
8. SHIELDS CL, DALVIN LA, LIM LS *et al*. Circumscribed choroidal hemangioma: visual outcome in the pre-photodynamic therapy era versus photodynamic therapy era in 458 cases. *Ophthalmol Retina*, 2020;4:100-110.
9. POINTDUJOUR-LIM R, MASHAYEKHI A, SHIELDS JA *et al*. Photodynamic therapy for choroidal nevus with subfoveal fluid. *Retina*, 2017;37:718-723.
10. MAZLOUMI M, DALVIN LA, ANCONALEZAMA D *et al*. Photodynamic therapy for extrafoveal choroidal osteoma. *Retina*, 2020;40:966-971.
11. SHIELDS CL, KHOO CTL, MAZLOUMI M *et al*. Photodynamic therapy for choroidal metastasis tumor control and visual outcomes in 58 cases: the 2019 Burnier International Ocular Pathologie Society lecture. *Ophthalmol Retina*, 2020;4:310-319.
12. TURKOGLU EB, POINTDUJOUR-LIM R, MASHAYEKHI A *et al*. Photodynamic therapy as primary treatment for small choroidal melanoma. *Retina*, 2019;39:1319-1325.



**P. ASTROZ<sup>1, 2</sup>,  
M. STREHO<sup>1, 3, 4</sup>**

<sup>1</sup> Centre Explore Vision, PARIS et RUEIL-MALMAISON;

<sup>2</sup> Institut Arthur Vernes, PARIS;

<sup>3</sup> Hôpital Lariboisière, PARIS;

<sup>4</sup> HIA Bégin, SAINT-MANDÉ.

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