

■ Revues générales

Rebond exsudatif après PDT : le rôle de l'inflammation ?

RÉSUMÉ : Les protocoles à impact réduits de la thérapie photodynamique (PDT) visent à préserver les effets bénéfiques de la technique tout en minimisant le risque d'effet secondaire. Il est apparu que ces protocoles pouvaient être associés à des effets rebonds exsudatifs associés à un décollement de la couche bacillaire rétinienne (BALAD). Ces rebonds exsudatifs sont associés à une baisse de vision transitoire, mais importante, qui peut inquiéter le patient comme le médecin. Nous discutons ici les mécanismes qui peuvent être en cause pour expliquer ces rebonds exsudatifs après PDT.



T. DESMETTRE

Centre de rétine médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE.

■ Historique

La thérapie photodynamique (PDT) standard comporte l'injection intraveineuse de 6 mg/m² de vertéporfine suivie d'une irradiation au laser infrarouge de fluence 50 J/cm² (690 nm) du site de traitement [1]. La technique a initialement été introduite pour traiter les néovaisseaux maculaires de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et de la myopie pathologique, des affections aujourd'hui traitées principalement par anti-VEGF. Actuellement, la PDT est principalement utilisée pour traiter la chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC) chronique, la vasculopathie choroïdienne polypoïdale (PCV) et les hémangiomes choroïdiens. Les rares néovaisseaux maculaires de la DMLA résistants aux anti-VEGF seuls peuvent parfois bénéficier de l'adjonction d'une PDT.

Au début des années 2000, l'équipe de L. Yannuzzi a montré l'intérêt de la PDT pour le traitement des formes chroniques de la CRSC [2]. Cet intérêt a été confirmé par la suite dans de nombreuses études pilotes. Au milieu des années 2000, des protocoles de PDT à "impacts réduits" comportant une dose de photosensibilisant et/ou une fluence réduite ont été mis au point pour diminuer le risque d'effets indésirables de la PDT, notamment l'is-

chémie choroïdienne avec baisse de vision [3]. Ces protocoles en demi-fluence ont été utilisés indépendamment ou en combinaison.

Récemment, aux États-Unis, la production de vertéporfine a été interrompue, ce qui a entraîné une pénurie mondiale de ce médicament [4]. Cette pénurie a eu un impact planétaire sur les options thérapeutiques, avec une utilisation restreinte de la PDT et un recours accru aux procédures demi-dose-demi-fluence pour préserver les stocks de vertéporfine disponibles.

Il semble que ces protocoles puissent être associés à des effets rebonds exsudatifs associés à un décollement de la couche bacillaire rétinienne (BALAD) [5]. La prévalence de ces rebonds exsudatifs est probablement sous-estimée parce que les visites de suivi ne sont généralement programmées que six à huit semaines après la PDT et que les patients peuvent tolérer la baisse de vision transitoire associée au rebond exsudatif.

■ Décollement de la couche bacillaire rétinienne (BALAD)

De petites augmentations transitoires de l'exsudation peuvent se produire dans les premiers jours suivant la PDT, quelle que

Revue générale

soit l'affection rétinienne traitée, mais les augmentations importantes de l'exsudation et de la formation de BALAD après la PDT sont plus rares (**fig. 1**).

Ces BALAD n'ont pas de caractère spécifique et peuvent survenir dans de nombreuses affections inflammatoires, infectieuses, néoplasiques, dégénéra-

tives et toxiques [7] (**fig. 2**). Leur origine a été attribuée à une exsudation fibrineuse choroïdienne hyperaiguë fulminante pour contenir l'espace

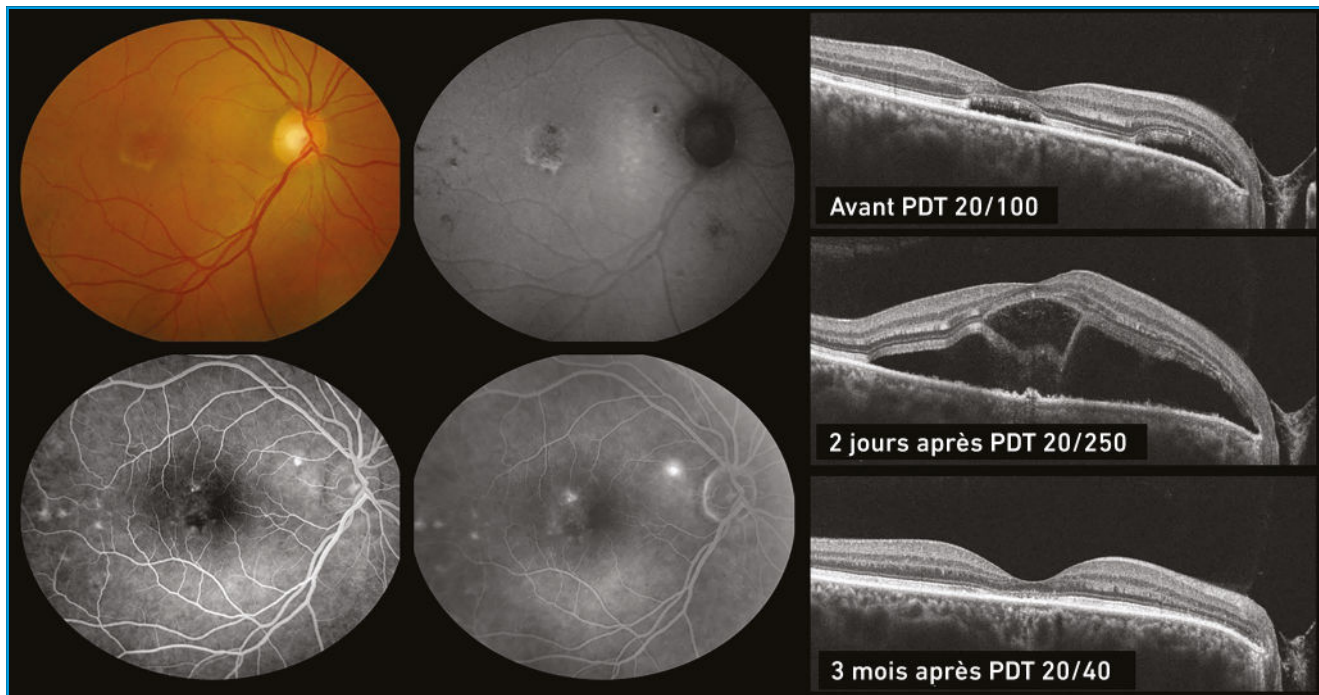


Fig. 1 : Forme chronique de CRSC traitée en PDT à demi-dose et suivie d'un BALAD après quelques jours. D'après Ledesma-Gill [6].

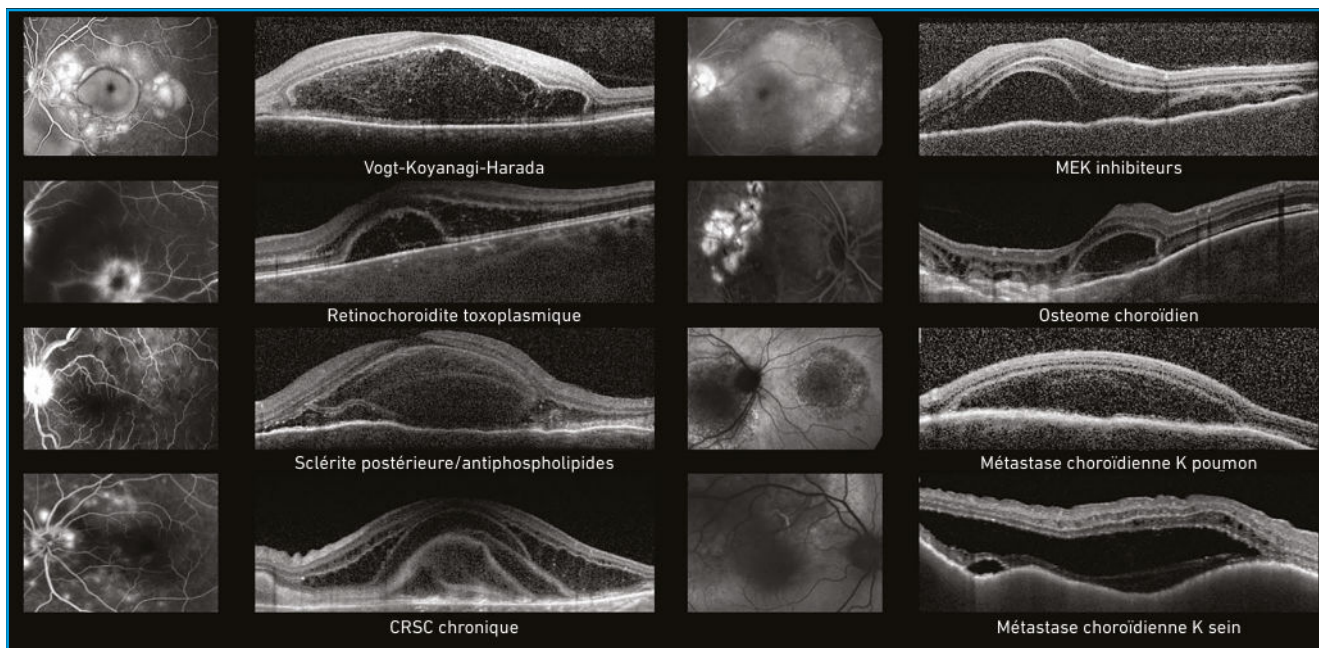


Fig. 2 : Scission présumée de la rétine entre la zone ellipsoïde des photorécepteurs (EZ) et la zone myoïde (MZ), Caractéristique fréquente des inflammations aiguës. D'après Cicinelli [7].

Revue générale

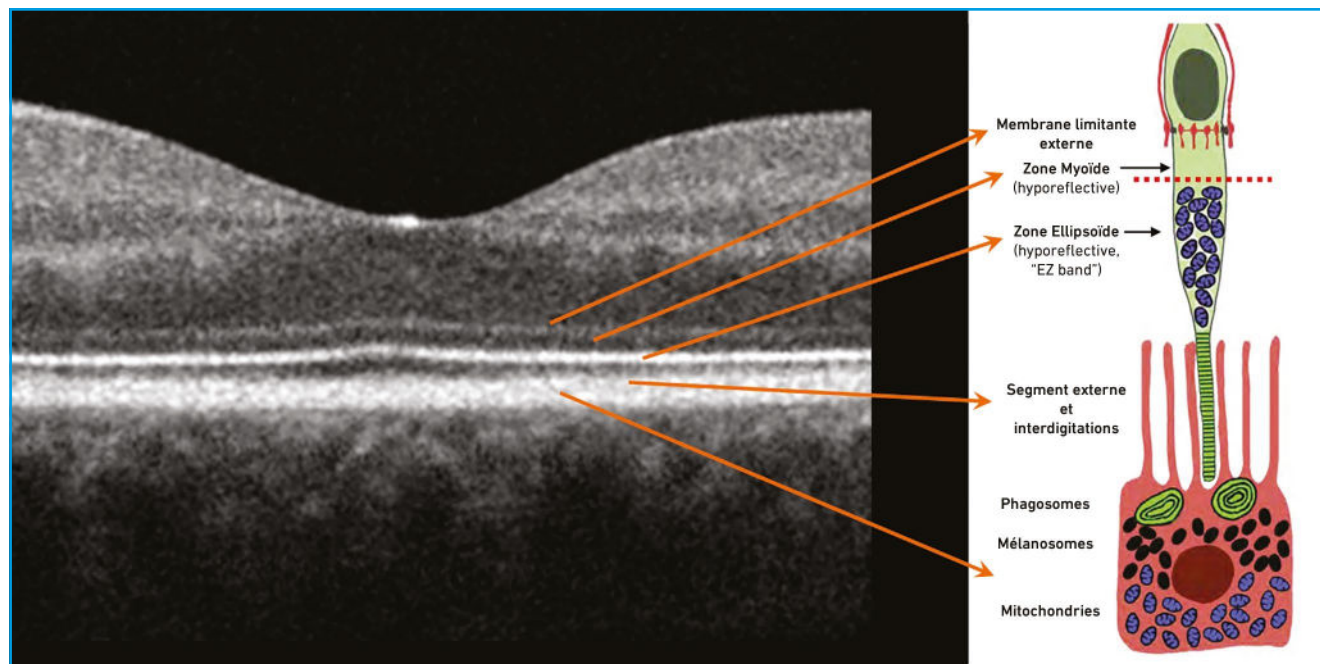


Fig. 3 : Couche bacillaire de la rétine repérée en pointillés rouges sur l'image à droite d'après Cuenca [8].

sous-rétinien, qui sépare la myoïde des zones ellipsoïdes des segments internes des photorécepteurs lorsque les forces mécaniques intrarétiniennes dépassent la résistance à la traction de la zone myoïde (fig. 3).

Mécanisme de la PDT

La production d'espèces oxygénées réactives lors de la PDT provoque des lésions des cellules endothéliales et des tissus collatéraux [1-9] (fig. 4).

Des facteurs multiples, cellulaires, vasculaires et immunologiques sont impliqués et leurs effets relatifs dépendent du tissu cible, du photosensibilisant et des paramètres de traitement. La PDT provoque aussi une production de cytokines, dont le VEGF et le PDGF [10]. Elle peut également endommager les cellules de l'épithélium pigmentaire et leurs jonctions serrées intercellulaires, altérant ainsi la barrière hématorétinienne externe, au moins de manière transitoire [11].

Une altération transitoire de la barrière hématorétinienne externe pourrait expliquer l'emballement exsudatif après PDT. Nous supposons que les protocoles à impact réduit diminuent les lésions tissulaires directes et la nécrose, mais augmentent au contraire les cytokines pro-inflammatoires à l'origine du BALAD [12].

Incidence de ces rebonds exsudatifs ?

Les rebonds exsudatifs après PDT ont reçu plusieurs dénominations : "décollement séreux transitoire de la rétine", "maculopathie exsudative aiguë" et "maculopathie exsudative aiguë induite par la PDT (PAEM)".

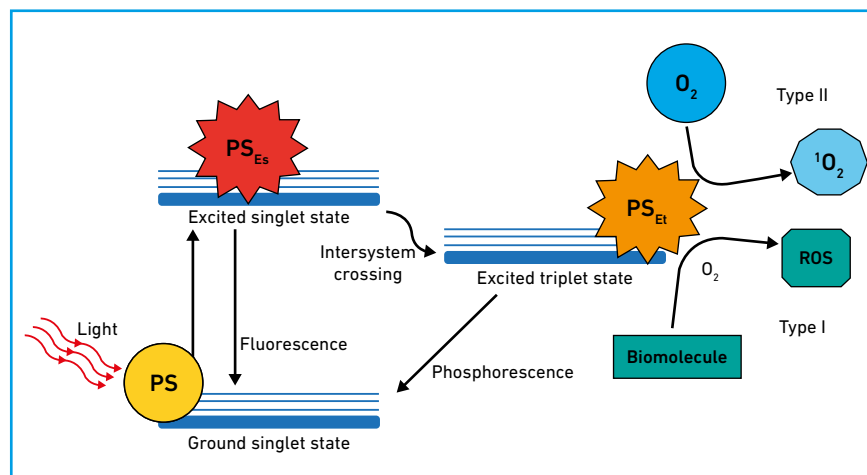


Fig. 4 : Mécanismes de la PDT. Le photosensibilisant, excité par la lumière parvient à un état triplet et interagit avec l'oxygène présent dans la circulation ou avec des biomolécules pour produire des espèces oxygénées réactives. D'après [9].

POINTS FORTS

- Les protocoles de PDT à impacts réduits (demi-dose et/ou demi-fluence) diminuent le risque d'occlusion vasculaire choroïdienne, mais peuvent majorer le risque de rebond exsudatif au décours de la procédure.
- Un décollement de la couche bacillaire rétinienne (BALAD) est une scission de la rétine entre la zone ellipsoïde des photorécepteurs (EZ) et la zone myoïde (MZ). Cette lésion n'est pas spécifique d'une affection, mais elle caractérise les inflammations aiguës.
- Il est important de prévenir les patients qui bénéficient d'une PDT à impact réduit du risque de baisse de vision importante, mais transitoire après l'intervention.

Leur incidence a été estimée avec des résultats très variables suivant les séries. Dans une étude prospective portant sur 75 patients traités par PDT à dose standard, demi-fluence, avec un spot de 4000 µm pour les CRSC chroniques, Fernández-Vigo rapporte une exsudation aiguë dans 30 % des cas et un BALAD dans 14 % des cas (5).

Les auteurs conduisent souvent leur analyse en fonction de l'indication de la PDT plus qu'en fonction du protocole de réalisation de la PDT. À l'évidence l'incidence des rebonds exsudatifs est sous-estimée parce que les visites de contrôle sont rarement réalisées dans les suites immédiates de la PDT.

■ En pratique

Dans la littérature comme dans la petite série que nous avons publié l'augmentation de l'exsudation et la formation de BALAD ont été transitoires et n'ont pas causé de dommages aux photorécepteurs pendant la période de surveillance ultérieure [12]. Les effets à long terme des BALAD résolus, s'il y en a, restent à déterminer. En pratique les patients qui

bénéficient d'une PDT à impact réduit en demi-fluence et/ou en demi-dose doivent être informés qu'une baisse peu fréquente, mais importante de la vision peut survenir après l'opération et il est utile de leur proposer de revenir pour une évaluation plus approfondie si cela se produit.

BIBLIOGRAPHIE

1. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Archives of ophthalmology*, 1999;117:1329-1345.
2. YANNUZZI LA, SLAKTER JS, GROSS NE *et al.* Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina*, 2003;23:288-298.
3. LIU CF, CHEN LJ, TSAI SH *et al.* Half-dose verteporfin combined with half-fluence photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics: the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 2014;30:400-405.
4. SIRKS MJ, VAN DIJK EHC, ROSENBERG N *et al.* Clinical impact of the worldwide shortage of verteporfin (Visudyne®) on ophthalmic care. *Acta ophthalmologica*, 2022;100:e1522-e1532.
5. FERNANDEZ-VIGO JI, MORENO-MORILLO FJ, VALVERDE-MEGIAS A *et al.* Acute exudative maculopathy and bacillary layer detachment in patients with central serous chorioretinopathy after photodynamic therapy. *Retina*, 2022;42:859-866.
6. LEDESMA-GILG, DESMETTRE T, MAINSTER MA. Bacillary layer detachment after photodynamic therapy for central serous chorioretinopathy. *Retinal cases & brief reports*, 2023;17:239-241.
7. CICINELLI MV, GIUFFRÉ C, MARCHESE A *et al.* The Bacillary detachment in posterior segment ocular diseases. *Ophthalmology Retina*, 2020;4:454-456.
8. CUENCA N, ORTUNO-LIZARAN I, PINILLA I. Cellular characterization of OCT and outer retinal bands using specific immunohistochemistry markers and clinical implications. *Ophthalmology*, 2018;125:407-422.
9. CALIXTO GM, BERNEGOSI J, DE FREITAS LM *et al.* Nanotechnology-based drug delivery systems for photodynamic therapy of cancer: A review. *Molecules*, 2016;21:342.
10. SCHMIDT-ERFURTH U, HASAN T. Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. *Survey of ophthalmology*, 2000;45:195-214.
11. MENNEL S, PETER S, MEYER CH *et al.* Effect of photodynamic therapy on the function of the outer blood-retinal barrier in an in vitro model. *Graefes's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 2006;244:1015-1021.
12. DESMETTRE T, MAINSTER MA, LEDESMA-GILG. Half-Fluence, half-dose photodynamic therapy: less direct damage but more inflammation? *Pharmaceuticals*, 2023;16:494.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.