

# Thérapie photodynamique et DMLA en 2000

T. Desmettre (1, 2, 3), S. Y. Cohen (2, 4), S. Mordon (3)

(1) Centre Ophtalmologique d'Imagerie, de Laser et de Réadaptation Basse Vision, 59130 Lambersart.

(2) Service d'Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, 2, rue A. Paré, 75010 Paris.

(3) UPRES EA 2689 INSERM IFR22, Pavillon Vancostenobel, CHU Lille, 59037 Lille Cedex.

(4) Centre Ophtalmologique d'Imagerie & Laser, rue A. Bourdelle, 75014 Paris.

Correspondance : T. Desmettre, UPRES EA 2689 INSERM IFR22, Pavillon Vancostenobel, CHU Lille, 59037 Lille Cedex. E-mail : desmettre@lille.inserm.fr

## Photodynamic therapy and age-related macular degeneration in 2000

### INTRODUCTION

#### BACKGROUND

##### ENERGY LEVELS

##### PHOTODYNAMIC PROCESS AND MOLECULAR IMPACT

##### VERTEPORFIN AND OPHTHALMOLOGY

#### PRACTICE

##### VERTEPORFIN INFUSION

##### LASER IRRADIATION

#### CLINICAL STUDIES ABOUT VERTEPORFIN IN OPHTHALMOLOGY

##### PHASE I & II STUDIES

##### PHASE III STUDIES

##### The TAP study

##### The VIP study

#### RESULTS

##### The TAP study

##### The VIP study

#### SIDES EFFECTS

#### OTHER MEDICAL TREATMENTS

##### TRANSPUPILLARY THERMOTHERAPY

##### DYE ENHANCED PHOTOCOAGULATION (ICG)

##### QUESTIONABLE THERMAL EFFECT DURING PDT

#### OTHER ISSUES

#### CONCLUSION

##### CURRENT INDICATIONS OF PDT AMONG THE OTHER TREATMENTS

##### THE FUTURE

**Key-words:** Photodynamic Therapy, AMD, retina, laser, transpupillary thermotherapy.

### INTRODUCTION

#### MÉCANISMES D'ACTION

##### NIVEAUX ÉNERGÉTIQUES

##### PROCESSUS PHOTODYNAMIQUE ET CIBLE BIOLOGIQUE AU NIVEAU MOLÉCULAIRE

##### LA VERTEPORFIN ET L'OPHTHALMOLOGIE

#### ASPECTS PRATIQUES

##### PERFUSION DE VERTEPORFIN

##### IRRADIATION LASER

#### LES ÉTUDES CLINIQUES SUR LA VERTEPORFIN EN OPHTHALMOLOGIE

##### LES ÉTUDES CLINIQUES DE PHASE I ET II

##### LES ÉTUDES CLINIQUES DE PHASE III

##### Étude TAP

##### Étude VIP

##### LES RÉSULTATS DES ÉTUDES CLINIQUES

##### Étude TAP

##### Étude VIP

##### LA TOLÉRANCE DU PRODUIT

#### LES TRAITEMENTS MÉDICAUX « CONCURRENTS »

##### LA THERMOTHÉRAPIE TRANSPUPILLAIRE

##### LA PHOTOCOAGULATION RENFORCÉE PAR COLORANT (ICG)

##### LES CONTROVERSES CONCERNANT UN EFFET THERMIQUE AU COURS DE LA PDT

##### AUTRES CONTROVERSES

#### SYNTHÈSE, PERSPECTIVES

##### LA PLACE DE LA PDT PARMI LES AUTRES TRAITEMENTS DE LA DMLA

##### LES PERSPECTIVES

**Mots-clés :** Thérapie photodynamique, DMLA, rétine, laser, thérapie transpupillaire.

## INTRODUCTION

Le terme de Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge recouvre plusieurs formes cliniques entre la simple présence de drusen, la présence de plaques d'atrophie de la rétine, et les formes graves associant des membranes néovasculaires et leurs complications exsudatives et hémorragiques [1]. En effet, en l'absence d'une étiologie connue ou d'une physiopathologie bien définie, la définition de la DMLA (ou des DMLAs) assimile l'ensemble des lésions de la région maculaire, dégénératives, survenant sur un œil auparavant normal, apparaissant après l'âge de 50 ans et entraînant une altération de la fonction maculaire et de la vision centrale. Elles associent diversément des anomalies de l'épithélium pigmentaire et de la rétine sensorielle et/ou des drusen et des néovaisseaux choroïdiens [1]. La classification initiale de la DMLA séparait deux formes : la DMLA dite « sèche » ou « non exsudative » caractérisée par la présence des zones atrophiques, et la DMLA dite « exsudative » correspondant au développement de néovaisseaux.

Les différences concernant à la fois les protocoles d'étude et les définitions de la dégénérescence maculaire liée à l'âge rendent difficiles les comparaisons des résultats des études épidémiologiques qui concernent cette pathologie [2]. La prévalence de la DMLA augmente cependant avec l'âge dans toutes les études de population avec des taux variables entre 0,1 % des individus à la cinquantaine, 2 % de la population entre 54

et 64 ans, entre 5,5 % [3] et 7 % [4] après 75 ans, et pour certains auteurs jusqu'à 28 % entre 65 et 85 ans [5, 6]. La DMLA apparaît bien comme la principale cause de cécité légale dans la population âgée d'origine caucasienne [5, 7, 8] et son incidence augmente progressivement. Sur la base des études épidémiologiques américaines et à partir des données de l'INSEE, on pourrait estimer à plus de deux millions le nombre de sujets âgés de plus de 65 ans atteints de DMLA en France, et à 400 000 le nombre de patients présentant une DMLA exsudative dans cette tranche d'âge.

En dehors de l'observation de drusen lors d'un examen systématique du fond d'œil, la principale circonstance de découverte de cette pathologie est la perception de métamorphopsies, souvent associée à une baisse de l'acuité visuelle. Ces deux signes fonctionnels évoquent la présence d'une membrane néovasculaire sous-rétinienne. Dans cette circonstance, l'examen du fond d'œil confirme la présence d'un décollement séreux rétinien de couleur grisâtre associé à des drusen séreux, à des remaniements pigmentaires, à une accumulation de matériel au niveau de la rétine. C'est surtout l'angiographie à la fluorescéine, depuis les travaux de Gass, au milieu des années 1960, qui permet de détecter les lésions précoces, de réaliser une surveillance précise de l'évolution et de guider les traitements par laser. En effet, l'angiographie à la fluorescéine permet d'identifier les néovaisseaux visibles caractérisés par une hyperfluorescence intense et précoce, les néovaisseaux occultes sous la forme d'une hyperfluorescence tardive d'origine indéterminée, les décollements séreux rétiens (DSR), les décollements de l'épithélium pigmentaire (DEP) vascularisés, les déchirures de l'épithélium pigmentaire de la région maculaire [9, 10]. Plus récemment, au cours des années 1990, l'angiographie au vert d'indocyanine est venu représenter un complément indispensable à l'angiographie à la fluorescéine, tout au moins pour certaines

formes de DMLA telles que les néovascularisations occultes et les DEP vascularisés [11-20].

Dans les formes exsudatives avec néovascularisation choroïdienne visible, la photocoagulation au laser a longtemps représenté la seule modalité de traitement ayant fait la preuve de son efficacité [8, 21-25]. De nombreux auteurs ont montré l'importance de la photocoagulation des néovaisseaux choroïdiens, en particulier les néovaisseaux visibles, avant qu'ils ne s'étendent vers la fovéola [21, 22, 25].

La photocoagulation est une technique qui utilise principalement le gradient de température initié au niveau de l'épithélium pigmentaire pour occlure les néovaisseaux qui sont situés à distance, au niveau de la choroïde [26-28]. Cette technique a l'inconvénient d'un manque de sélectivité et la destruction des photorécepteurs immédiatement sus jacents à l'épithélium pigmentaire se traduit par un scotome [29-31].

Chez les patients présentant des néovaisseaux choroïdiens en relation avec une DMLA, les indications de la photocoagulation ont été codifiées en fonction du type de néovascularisation (classique ou occulte) et en fonction de la localisation des néovaisseaux choroïdiens par rapport à la région fovéolaire, juxta fovéolaire ou extrafovéolaire [1]. Le caractère non sélectif représente bien entendu un obstacle à la photocoagulation des néovaisseaux de la région fovéolaire puisque leur destruction impliquerait dans le même temps la photocoagulation de la fovéola. La photocoagulation périfovéolaire qui a été développée par le professeur Coscas à Créteil a longtemps représenté la seule alternative pour les néovaisseaux rétrofovéolaires de la DMLA dont l'acuité visuelle avait chuté sous 2/10 Parinaud 10 [32].

Dans ce contexte, il est apparu nécessaire de développer un traitement permettant de traiter les néovaisseaux de la région rétrofovéolaire tout en respectant le couple épithélium pigmentaire/photorécepteurs. Plusieurs techniques sont aujourd'hui proposées en complément ou en remplace-

ment de la photocoagulation. Il s'agit essentiellement de la photocoagulation à des doses infracliniques (essentiellement orientée vers la photocoagulation des drusen), de la thérapie photodynamique (PDT), de la thermothérapie transpupillaire (TTT), de la photocoagulation renforcée par colorant (vert d'indocyanine) (essentiellement développée vers la photocoagulation des vaisseaux nourriciers des membranes néovasculaires). À l'occasion de l'octroi récent en France d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) de la Verteporfin (Visudyne®), qui est maintenant proposée comme traitement standard pour les néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires à prédominance visibles avec relative conservation de l'acuité visuelle, nous reprenons ici les notions fondamentales et cliniques sur la thérapie photodynamique en ophtalmologie.

## MÉCANISMES D'ACTION

La thérapie photodynamique repose sur l'irradiation lumineuse de faible intensité d'un tissu préalablement marqué par un photosensibilisant. Ce photosensibilisant n'induit des processus cytotoxiques que lorsqu'il est irradié. Cette technique illustre un concept nouveau en ophtalmologie qui est l'utilisation de médicaments photoactivables.

### Niveaux énergétiques

Toute molécule peut se présenter sous différents états énergétiques. À l'état fondamental, une molécule présente une énergie minimale. Une absorption de lumière va la porter à des niveaux d'énergie supérieure (fig. 1). La lumière véhicule en effet une énergie qui est en relation inverse avec sa longueur d'onde, la lumière bleue étant plus énergétique que la rouge. Seuls les photons correspondant à certaines longueurs d'onde pourront être absorbés par une molécule. À chaque molécule correspond donc un spectre d'absorption composé de bandes caractéristiques [33-35].

Ces notions amènent deux contraintes pour que la photoactivation d'une molécule soit efficace en ophtalmologie pour le traitement des néovaisseaux sous-rétiniens : i) cette molécule doit pouvoir être excitée dans le rouge ou l'infrarouge car seules ces longueurs d'onde pénètrent suffisamment en arrière de l'épithélium pigmentaire, ii) il faut disposer d'une source lumineuse spécifique, capable d'exciter la molécule.

La molécule excitée par la lumière est portée dans différents états excités. Ces états sont nommés états singulets (fig. 1). La molécule à l'état excité possède un excès d'énergie qu'elle va perdre rapidement. Les états singulets supérieurs ( $S_2, S_3, \dots$ ) se désactivent très rapidement vers l'état singulet excité de plus basse énergie  $S_1$ . Ce dernier état, relativement plus stable que les précédents mais dont la durée de vie n'est pas supérieure à quelques milliardièmes de seconde, peut perdre son énergie selon trois processus :

- restitution de l'énergie sous forme de chaleur au milieu environnant,
- émission de fluorescence,
- passage à un état intermédiaire dit état triplet. Le déclin de l'état triplet vers l'état fondamental est beaucoup plus lent que celui de l'état singulet. C'est à l'état triplet que la molécule de photosensibilisant aura le temps d'interagir avec d'autres molécules du milieu tissulaire (fig. 2)

**Processus photodynamique et cible biologique au niveau moléculaire**

Des processus chimiques peuvent être induits grâce à l'excès d'énergie de l'état triplet selon deux voies principales. Dans les mécanismes de type I, le photosensibilisant va réagir chimiquement avec des molécules en interaction directe. Des réactions d'oxydoréduction conduisent à des espèces radicalaires, et par des processus complexes faisant généralement intervenir l'oxygène, à la dégradation des molécules avoisinantes. Le photosensibili-

sant est le plus souvent détruit au cours de ces réactions.

Dans les mécanismes de type II un transfert d'énergie à l'oxygène amène celui-ci à l'état singulet,  $^1O_2$  (fig. 1). Le photosensibilisant revient à son état fondamental et il est prêt à une nouvelle collecte d'énergie lumineuse. L'oxygène singulet est une espèce oxydante. Les acides aminés, certaines bases nucléiques et, à un moindre degré, les chaînes lipidiques composant les membranes sont particulièrement sensibles à son action.

Les mécanismes de type II sont prépondérants dans le processus photodynamique. Le stress oxydatif pourrait être relayé par un mécanisme d'apoptose agissant à la fois sur les membranes cellulaires et sur la mitochondrie [36].

**La Verteporfin et l'ophtalmologie**

Bien que d'autres substances soient à l'étude, la première substance pour laquelle un intérêt pour la préservation d'une perte sévère d'acuité visuelle a été démontrée en ophtalmologie a été la Verteporfin. Outre l'intérêt d'un spectre d'absorption comportant un pic dans les rouges et la disponibilité de sources laser correspondant au pic (fig. 3), cette substance a pour une utilisation en ophtalmologie l'intérêt d'une élimination rapide par voie hépatique dans les 24 heures, ce qui permet de limiter la durée des risques de photosensibilisation cutanée [37].

La Verteporfin est administrée sous la forme de liposomes. La paroi des liposomes est constituée d'une bicou-

84

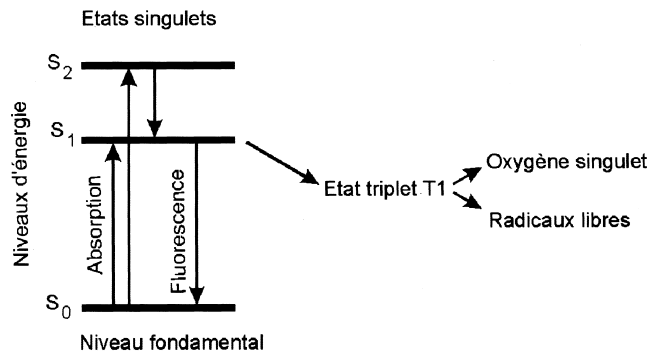


Figure 1 : Diagramme représentant les niveaux d'énergie d'une molécule et les différentes voies conduisant à l'émission de fluorescence et aux processus de photosensibilisation (Illustration d'après Brault [34]).

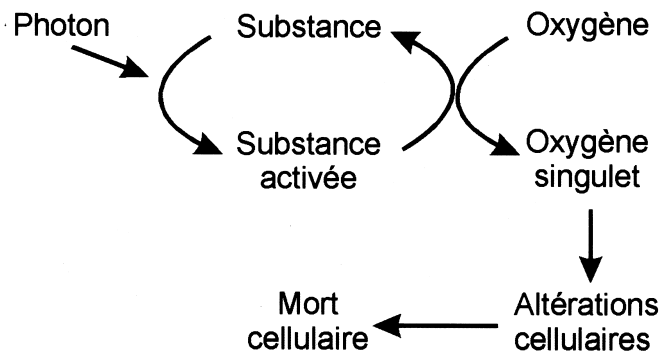
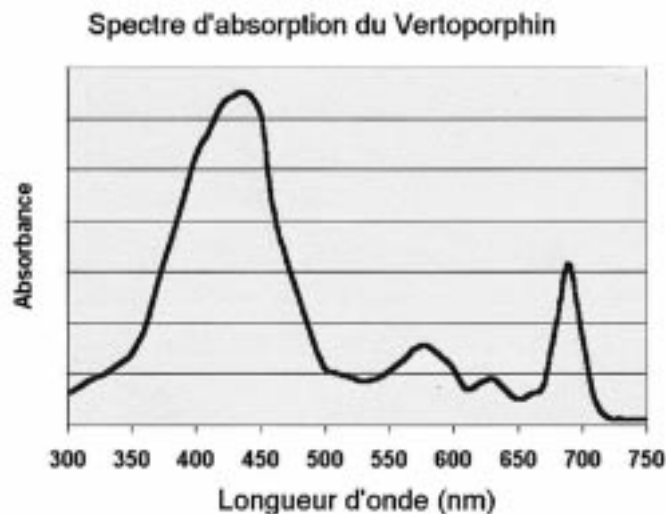


Figure 2 : Mécanisme de type II prépondérants dans les processus photodynamiques (Illustration d'après Brault [34])



**Figure 3** : Spectre d'absorption du Verteporphin : Le pic principal d'absorption est situé dans le domaine visible, il existe cependant un autre pic à 690 nm. Le succès de ce photosensibilisant en ophtalmologie est le résultat de plusieurs coïncidences : (i) il possède un pic dans les rouges, (ii) des sources lasers sont disponibles correspondant à ce pic (iii) sa forme pharmacologique permet de diminuer sa demi-vie et les réactions de photosensibilisation ne dépassent pas les 24 heures après l'administration. (Illustration des auteurs).

che phospholipidique. Ces phospholipides ont une extrémité hydrophobe et une extrémité hydrophile, ils se disposent donc en bicouche, les parties hydrophobes (acides gras) se faisant face. Ce type d'incorporation confère aux liposomes le rôle d'un vecteur pharmacologique qui permet une certaine protection du photosensibilisant contre les mécanismes enzymatiques de dégradation [38]. Ce vecteur permet également de créer des complexes avec d'autres structures lipophiles telles que les LDL (*low density lipids*) présents dans le sérum. La présence de nombreux récepteurs aux LDL au niveau des néovaisseaux pourrait expliquer la relative sélectivité de la Verteporphin pour les néovaisseaux choroïdiens [39, 40].

## ASPECTS PRATIQUES

### Le matériel nécessaire

Il est nécessaire de disposer d'un laser dont la longueur d'onde d'émission corresponde au pic d'excitation du photosensibilisant : dans le cas de la verteporphin il s'agit d'un laser 690 nm émettant en tir continu. Pour corres-

pondre aux paramètres qui ont été utilisés dans les études de phase III, les appareils commercialisés délivrent de façon automatique une fluence de 50 J/cm<sup>2</sup> pendant 83 secondes. Outre le laser, un kit de perfusion, un pousse-seringue électrique et une ampoule de photosensibilisant sont également nécessaires. Une paire de lunettes de protection sera fournie au patient au décours de la séance.

### La perfusion de Verteporphin

Le kit de perfusion qui est actuellement commercialisé contient les éléments nécessaires à la perfusion du photosensibilisant (une aiguille montée avec mandrin, un filtre, 3 seringues de 10 ml, 4 aiguilles, une ligne de perfusion spécifique). L'injection de 7 ml d'eau ppi dans le flacon de verteporphin permet de reconstituer 7,5 ml de solution (correspondant à 15 mg). La dose à injecter est de 6 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle.

Une abaque permet de connaître la surface corporelle en fonction de la taille et du poids et de calculer la dose de photosensibilisant.

On dilue ensuite la solution dans un volume complémentaire de sérum glucosé à 5 % pour obtenir un vo-

lume de 30 ml. On branche successivement : la tubulure d'extension, le filtre, une aiguille comme présenté sur la figure 4.

Après avoir posé la ligne de perfusion spécifique, on teste la veine en reflux puis avec l'injection de quelques millilitres de sérum glucosé. Ensuite, l'aiguille fixée sur le filtre est introduite à l'extrémité de la ligne de perfusion. Lorsque le pousse-seringue électrique est démarré, on enclenche le *timer* du laser. L'infusion du produit dure 10 minutes. L'irradiation laser commence 15 minutes après le début de la perfusion. Lorsque la perfusion est terminée, on rince soigneusement la veine avec une seringue de sérum glucosé à 5 %.

### Irradiation au laser 690 nm

Par rapport au plus grand diamètre de la lésion rétinienne (néovaisseaux + matériel + hémorragies) on ajoute 1 000  $\mu$ m de façon à déborder de 500  $\mu$ m les bords de cette lésion.

L'irradiation au laser commence 15 minutes après le début de la perfusion (soit 5 minutes après l'arrêt de celle-ci). Ce délai de 5 minutes permet d'installer le patient devant la lampe à fente du laser et d'instiller les gouttes d'anesthésique topique. La fluence de 50 J/cm<sup>2</sup> et la durée de l'irradiation de 83 secondes sont déterminés de façon automatique. Les faisceaux des lasers commercialisés pour la thérapie photodynamique sont relativement parallèles. Pour cette raison et également parce qu'il s'agit de photons rouges (plus diffusants que les photons verts), la focalisation n'est pas un élément important de la réalisation de la thérapie photodynamique.

## LES ÉTUDES CLINIQUES SUR LA VERTEPORPHIN EN OPHTALMOLOGIE

### Les études cliniques de phase I et II

Les premiers éléments apportés par les essais cliniques de phase I et II ont

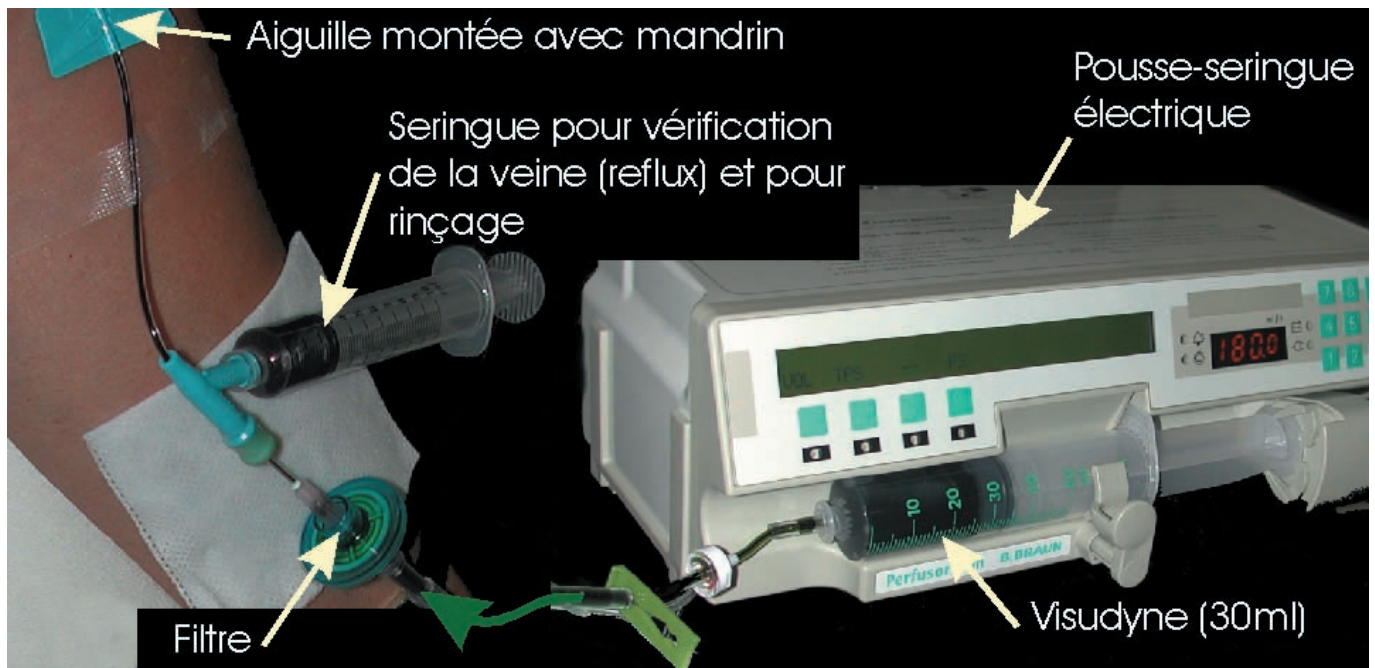


Figure 4 : Perfusion de Verteporfin (Visudyne®). On remarque le débit du pousse seringue électrique réglé sur 180 ml/h (30 ml en 10 min). (Illustration des auteurs).

86

été la nécessité de retraiter les patients. En effet, après 12 semaines en moyenne les auteurs constataient une reprise des diffusions en angiographie à la fluorescéine [33, 41, 42]. Il est alors apparu logique d'étudier l'innocuité de traitements itératifs lors d'essais cliniques [43].

Lors de ces traitements itératifs, la surface de reprise des diffusions en angiographie à la fluorescéine apparaissait plus petite après chaque retraitement et les auteurs ont alors pensé qu'un certain nombre de retraitements était nécessaire pour que la Verteporfin permette de prémunir les patients d'une baisse d'acuité visuelle sévère [43, 44]. Pour cette raison la possibilité d'effectuer des retraitements a été incluse dans les protocoles des études de phase III.

### Les études cliniques de phase III

Deux principales études cliniques randomisées multicentriques avec placebo, ont été débutées en ophtalmologie : il s'agit de l'étude TAP (*treatment of Age Related Macular Degeneration with Photodynamic therapy*) et de l'étude VIP (*Visudyne in photodynamic therapy*).

### Étude TAP

L'étude TAP a inclus 609 patients. Cette étude incluait de façon prépondérante des patients présentant des néovaisseaux de type visibles (« classiques ») de la DMLA avec une acuité visuelle diminuée (*tableau I*) (*fig. 5*)

### Étude VIP

L'étude VIP (*Visudyne in photodynamic therapy*) a inclus 339 patients présentant des néovaisseaux choroïdiens qui ne pouvaient pas être inclus dans l'étude TAP, en particulier des patients présentant des néovaisseaux à prédominance occulte de la DMLA et des myopes forts (*fig. 6*). Il s'agit d'une étude prospective multicentrique avec groupe placebo. La durée prévue pour cette étude est de 24 mois [45, 46].

### Les résultats des études cliniques

#### Étude TAP

Les premiers résultats de l'étude TAP ont été publiés en septembre et octobre 1999 [41, 43, 47] (*tableau II*). Ils constituaient la première publica-

tion à propos d'un traitement efficace pour la prévention d'une baisse d'acuité visuelle chez des patients présentant des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA depuis les années 1980. Cette efficacité a été surtout démontrée dans le sous-groupe des néovaisseaux visibles.

Bien que l'acuité visuelle des deux groupes de patients (PDT et placebo) ait progressivement diminué, à 12 mois parmi les patients du groupe traité par PDT, 61 % avaient perdu moins de 3 lignes (15 lettres d'acuité visuelle sur une échelle ETDRS) contre 46 % dans le groupe des patients du groupe placebo. Dans le sous-groupe des patients présentant exclusivement des néovaisseaux visibles (n 242) la proportion des patients ayant perdu moins de 3 lignes était de 67 % dans le groupe PDT contre 39 % dans le groupe placebo [41, 47, 48] (*tableau III*).

Selon une autre présentation des résultats, dans le groupe PDT, 38,8 % des yeux seulement avaient perdu 3 lignes d'acuité ou plus, contre 53,5 % dans le groupe placebo. Soit un bénéfice attribuable au traitement en terme de moindre perte d'AV sévère dans 15 % des cas.

**Tableau I**

Critère d'inclusion et d'exclusion dans l'étude TAP.

Critères d'inclusion
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence de néovaisseaux choroïdiens, quelle que soit la cause</li> <li>• Néovaisseaux choroïdiens de topographie rétrofovéolaire</li> <li>• Présence de néovaisseaux visibles (classiques) (la présence de néovaisseaux choroïdiens occultes n'est pas indispensable)</li> <li>• Diamètre de la plage des néovaisseaux choroïdiens n'excédant pas 5 400 µm</li> <li>• Bord nasal de la plage des néovaisseaux situé à plus de 500 µm du bord temporal de la papille optique</li> <li>• Dans le cas de néovaisseaux récidivants après photocoagulation la fovéola ne doit pas avoir été inclus dans l'aire de photocoagulation</li> <li>• Meilleure acuité visuelle corrigée inférieure ou égale à 5/10</li> <li>• Âge supérieur ou égal à 50 ans</li> </ul>
Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Déchirure de l'épithélium pigmentaire maculaire lors de la visite de pré-inclusion</li> <li>• Dystrophie pseudo-vitelliforme</li> <li>• Chorio-rétinite séreuse centrale</li> <li>• Décollement de l'Épithélium Pigmentaire (DEP) drusénoïde isolé</li> <li>• Pathologie vasculaire rétinienne associée compromettant le pronostic visuel de l'œil étudié</li> <li>• Traitement par des médicaments à l'étude, par des corticoïdes par voie générale, par des cytokines ou par des médicaments photosensibilisants au cours des 3 mois précédents</li> <li>• Pathologies hépatiques, rénale ou neurologique invalidantes</li> <li>• Pathologie cardiovasculaire de classe III or IV (selon les critères de la New York Heart Association)</li> <li>• Porphyrie, allergie aux dérivés de la porphyrine, hypersensibilité au soleil ou la lumière artificielle intense</li> <li>• Traitement pour un cancer</li> <li>• Pathologie aiguë lors de la visite d'inclusion, ou fièvre le jour du traitement, avant la perfusion de verteporfin</li> <li>• Hypertension artérielle non contrôlée</li> <li>• Chirurgie oculaire durant les 3 mois avant le traitement prévu dans l'étude</li> </ul>

Des résultats complémentaires ont été présentés au symposium de Lausanne, en avril 2000 ainsi qu'au congrès de l'ARVO : au terme des 24 mois de l'étude TAP, les résultats favorables ont été confirmés dans le sous-groupe de patients présentant des néovaisseaux rétrofovéaux de la DMLA à prédominance « classique ». En outre, le nombre moyen des traitements nécessaires (qui était de 3,4 lors des résultats à 12 mois de cette étude) est passé à 2,1 au terme de la deuxième année de suivi [49].

### Étude VIP

#### Néovaisseaux « non classiques » ou occultes de la DMLA

Les résultats à 12 mois ne montrent pas de bénéfice significatif pour la préservation de l'acuité visuelle de ces patients (*tableau IV*).

Les patients seront encore suivis pendant 1 an dans le cadre de cette étude [45, 46].

### La tolérance du produit

L'effet secondaire qui a été rapporté le plus fréquemment était la douleur au point d'injection (13,4 %). Pour limiter cet effet secondaire, les auteurs conseillent d'éviter les aiguilles épicroïennes et d'utiliser l'aiguille spécifique avec mandrin du kit de perfusion.

Des douleurs du bas du dos survenant exclusivement pendant la perfusion ont été signalées dans 2,2 %. Ces douleurs ont toujours cessé dès l'arrêt de l'injection.

Enfin, sur les plus de 3 400 traitements effectués lors des études de phase III, des réactions de photosensibilité n'ont été reportées que pour moins de 0,6 % des cas. La tolérance

du produit est donc généralement bonne.

## LES TRAITEMENTS MÉDICAUX « CONCURRENTS »

Plusieurs traitements qui respectent également le couple photorécepteur – épithélium pigmentaire peuvent représenter des « concurrents » à la thérapie photodynamique, notamment parce que leur mécanisme d'action est proche ou peut intervenir au cours de la PDT. Ces traitements peuvent aussi entrer dans le cadre d'indications complémentaires pour le traitement de néovascularisations choroïdiennes de la région rétrofovéolaire. Nous reprenons brièvement les principes de la thérapie transpupillaire, de la photocoagulation renforcée par colorant (en particulier sur les néovaisseaux nourriciers ou afférents des membranes néovasculaires).

### La thérapie transpupillaire

La thérapie (TTT) consiste en l'induction d'une élévation thermique de l'ordre de 4 à 9 °C par rapport à la température basale. Il s'agit d'une modalité thérapeutique d'abord utilisée pour certains mélanomes [50-54]. Elle a ensuite été utilisée pour le traitement des néovaisseaux choroïdiens de type occulte de la DMLA [55]. Encore plus récemment, la technique a été évaluée pour le traitement d'autres types de néovaisseaux pour lesquels une photocoagulation conventionnelle ne peut pas être proposée (néovaisseaux choroïdiens visibles rétrofovéolaires ou néovaisseaux rétrofovéolaires du myope) [56]. L'élévation de température est provoquée par un laser infrarouge (diode à 810 nm) qui est appliqué à travers l'orifice pupillaire avec une taille de spot et une durée d'irradiation qui sont spécifiques (1,2 mm, 2 mm ou 3 mm, pendant une minute). L'une des particularités de ce traitement est l'absence de modification des propriétés optiques des tissus. En particu-

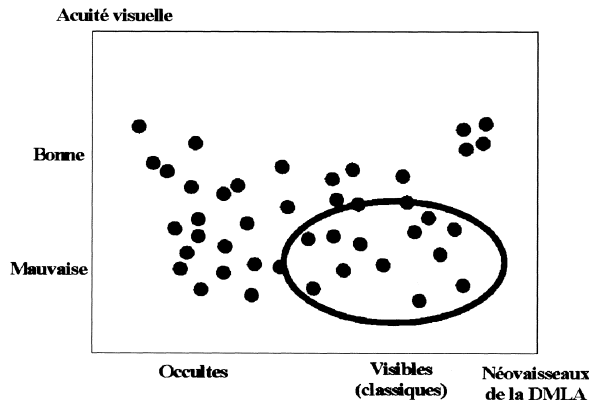


Figure 5 : Schématisation du type de patients inclus dans l'étude TAP (Illustration d'après M. Sickenberg).

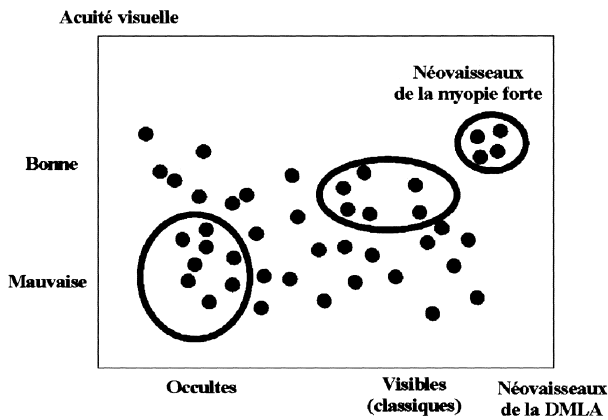


Figure 6 : Schématisation du type de patients qui était inclus dans l'étude VIP (Illustration d'après M. Sickenberg).

lier, la thermothérapie transpupillaire ne provoque pas de blanchiment de la neurorétine. Les résultats cliniques ont été évalués à la fois sur le plan fonctionnel (acuité visuelle) et sur le plan anatomique (exsudation à partir des néovaisseaux). Le mécanisme précis de l'action thérapeutique au niveau tissulaire ou au niveau cellulaire reste actuellement non précisé. Les cellules ayant un haut métabolisme, telles que les cellules endothéliales des néovaisseaux sous-rétiniens, pourraient être plus sensibles à l'hyperthermie que les autres cellules. Inversement, les cellules normales seraient capables d'hyper exprimer des protéines de résistance au stress hyperthermique telles que les *heat shock proteins*. Un mécanisme de coagulation pourrait être déclenché au niveau de l'endothélium des vaisseaux choroïdiens.

Actuellement, l'efficacité de ce traitement a été montrée sur les phénomènes exsudatifs liés aux néovascularisations occultes de la DMLA lors d'études pilotes [55, 56]. Aucune donnée n'est par contre disponible sur le devenir à long terme des patients ayant bénéficié de ce traitement. La piste clinique la plus pertinente est une étude randomisée multicentrique est en cours aux USA (*ttt4cnv*). Sur le plan fondamental des travaux visant à évaluer l'effet biologique de cette faible élévation de température permettront peut-être de préciser les mécanismes en jeu lors de la thermothérapie transpupillaire et de différencier des doses de laser pour des indications particulières.

### La photocoagulation renforcée par colorant (ICG)

L'une des spécificités de l'ICG est la correspondance entre le spectre d'absorption de la molécule et la longueur d'onde d'émission des lasers à diodes actuellement commercialisés [57, 58]. Cette spécificité a été étudiée par plusieurs auteurs, en particulier pour une éventuelle application clinique utilisant l'ICG en temps que chromophore. Pour cette application la photocoagulation ne dépend pas des caractéristiques d'absorption du tissu

Tableau II

Étude TAP — 609 yeux (402 traités ; 207 placebo) présentant des néovaisseaux à prédominance visible.

Acuité visuelle	Traités	Placebo
Amélioration (≥ 3 lignes)	6,0 %	2,4 %
Amélioration (1 à 2 lignes)	10,4 %	4,8 %
Stable	21,6 %	16,4 %
Baisse (1 à 2 lignes)	23,1 %	22,7 %
Baisse (3 à 5 lignes)	24,1 %	30,0 %
Baisse (≥ 6 lignes)	14,7 %	23,7 %
Nombres de séances (à 12 mois)	3,4	3,7



**Tableau III**

Sous-groupe des patients présentant des néovaisseaux rétrofovéaux de la DMLA à prédominance visible (« classique ») : résultats à 1 an.

Sous-groupe de 242 patients	Groupe verteporfin	Groupe placebo	
Yeux ayant perdus moins de 3 lignes d'acuité (moins de 15 lettres sur une échelle ETDRS)	67 %	39 %	p < 0,001

**Tableau IV**

Sous-groupe des patients présentant des néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires à prédominance occulte dans le cadre de la DMLA, inclus dans l'étude VIP.

Groupe de 339 patients	Groupe verteporfin	Groupe placebo	
Yeux ayant perdus moins de 3 lignes d'acuité (moins de 15 lettres sur une échelle ETDRS)	49,3 %	45,6 %	Différence non significative

**Tableau V**

Doses moyennes des lasers au cours de la thérapie transpupillaire (TTT) et de la thérapie photodynamique (PDT). La puissance utilisée en thérapie transpupillaire varie suivant le diamètre du spot, c'est cependant le plus souvent un spot de 3 mm qui est utilisé pour pouvoir « déborder » de la plage de néovaisseaux occultes.

	TTT	PDT
Longueur d'onde (nm)	810	689
Puissance (mW)	800	variable
Durée d'irradiation (s)	60	83
Diamètre du spot (cm)	0,3	Variable
Surface (cm <sup>2</sup> )	0,07	Variable
Fluence (J/cm <sup>2</sup> )	679	50
Irradiance (W/cm <sup>2</sup> )	11,32	0,60

cible mais de la présence d'un chromophore absorbant la lumière laser au sein du tissu. Les applications pourraient concerner l'ophtalmologie avec les néovaisseaux sous rétiniens de la DMLA [59-61] et d'autres spécialités telles que la dermatologie avec les angiodyplasies.

La diffusion de l'ICG à partir des néovaisseaux et le caractère relatif de la fixation du colorant au niveau de ces vaisseaux rend cependant difficile la sélectivité et la reproductibilité

lors de cette application [62]. Surtout la courte demi vie plasmatique du chromophore est un inconvénient de la technique. Dans l'étude clinique publiée par Reichel et Puliafito la photocoagulation était réalisée entre 2 et 5 minutes après l'injection d'ICG. La séance durait 2 à 3 minutes.

Plusieurs techniques ont été proposées pour prolonger le renforcement de la photocoagulation au cours du temps [63-66]. Ces techni-

ques posent le plus souvent le problème d'un agrément pour une utilisation chez l'homme. Enfin, Flower a très récemment montré l'intérêt de cette technique pour le traitement de néovaisseaux afférents de membrane néovasculaire choroïdienne à partir de l'étude d'un modèle de néovascularisation chez le lapin. Une occlusion sélective des néovaisseaux a pu être obtenue sans dommage au niveau du neuroépithélium. Par contre, la sélectivité de la méthode diminuait au cours du temps, probablement en relation avec le passage de molécules d'ICG vers la paroi du vaisseau, puis vers le tissu interstitiel. L'originalité de ce travail tient d'une part à l'application de cette technique de photocoagulation renforcée non pas à l'ensemble de la membrane néovasculaire mais à ses vaisseaux afférents et d'autre part à l'injection du vert d'indocyanine par une série de bolus [67].

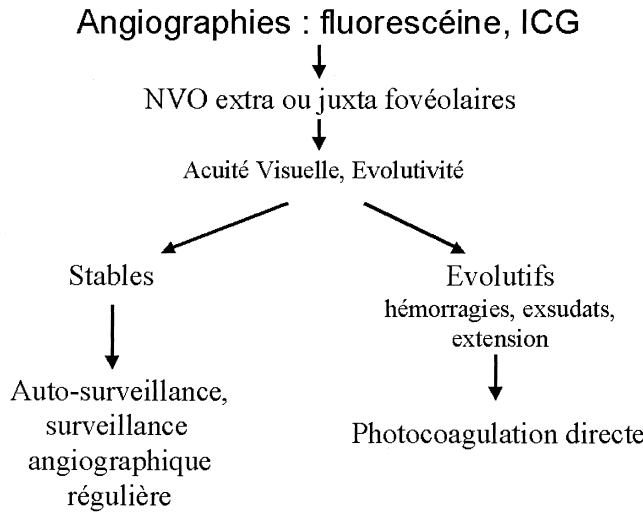
### Les controverses concernant un effet thermique au cours de la PDT

Les notions apportées par les études pilotes sur la thérapie transpupillaire font poser le problème d'un éventuel effet thermique du laser ajouté à l'effet photochimique de la thérapie photodynamique. En effet, compte tenu des paramètres utilisés avec le laser rouge, une élévation supérieure à 43 °C pendant 2 minutes est tout à fait plausible (la durée du tir est de 83 secondes, auxquels il faut ajouter le temps de décroissance de la température après l'arrêt du laser) (tableau V). L'évolution relativement bonne de l'acuité visuelle du groupe placebo de l'étude TAP (groupe « laser » sans injection de photosensibilisant) peut également plaider en faveur de cette hypothèse.

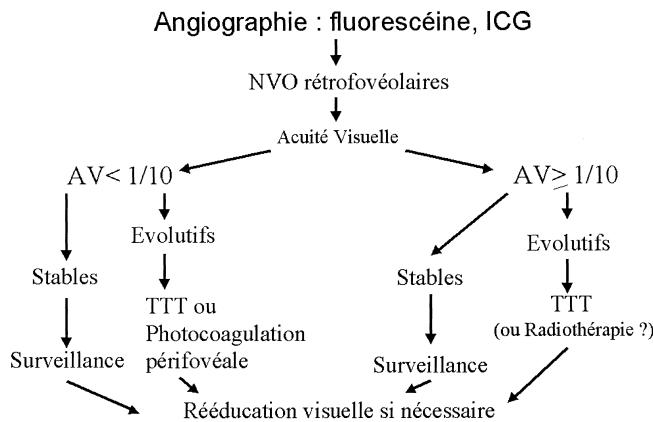
### Autres controverses

Quelques remarques peuvent être émises concernant la méthodologie des études TAP et VIP et la présentation des données qui ont été recueillies.





**Figure 7 :** Schématisation des indications thérapeutiques pour les néovaisseaux choroïdiens occultes extra ou juxtafovéolaires de la DMLA (Illustration des auteurs).



**Figure 8 :** Schématisation des indications thérapeutiques pour les néovaisseaux choroïdiens occultes rétrofovéolaires de la DMLA. La place de la radiothérapie reste actuellement discutée. (Illustration des auteurs).

90

En particulier, les résultats des études ont été présentés en terme de perte de lignes d'acuité sur une échelle ETDRS et non en valeur absolue. Ainsi la thérapie photodynamique utilisant la Verteporfin permet bien de diminuer le risque d'une baisse d'acuité visuelle de plus de 15 lettres sur une échelle ETDRS (3 lignes) chez les patients présentant des néovaisseaux rétrofovéolaires à prédominance visible de la DMLA. La différence des pertes d'acuité entre les deux groupes est statistiquement significative.

En revanche, l'acuité visuelle finale des patients n'est pas un critère de jugement des études. On remarque que la différence des acuités visuelles moyennes à 1 an n'est que de quelques lettres entre le groupe traité et le groupe placebo. L'acuité moyenne des patients du groupe traité est en effet de 1,25/10 (20/160) contre 1/10 (20/200) dans le groupe placebo.

De plus, dans le groupe Verteporfin 27,8 % des yeux ont gardé une acuité supérieure ou égale à 2,5/10 à 1 an. Cette proportion était de

50,5 % à l'entrée de l'étude (soit une différence de - 22,7 %). Dans le groupe Placebo, 15,5 % des yeux ont gardé une acuité supérieure ou égale à 2,5 % 10 à 1 an. Cette proportion était de 48,8 % à l'entrée de l'étude (soit une différence de - 33,3 %). Par rapport à l'évolution spontanée, on peut donc considérer que le traitement a permis d'augmenter de 10,6 % la probabilité pour les patients de conserver une acuité supérieure à 2,5/10.

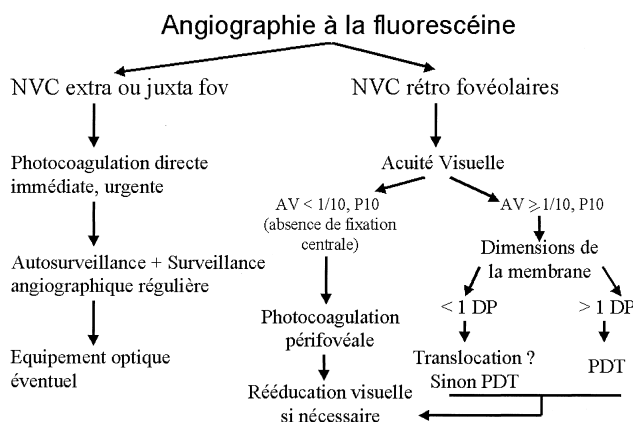
De même, le bénéfice de la thérapie photodynamique est plus important parmi les patients du sous groupe des néovaisseaux majoritairement visibles (60,7 % des yeux du groupe placebo ont perdu plus de 15 lettres (3 lignes), contre 33,7 % des yeux traités par Verteporfin) mais cette différence de bénéfice est surtout due à une évolution spontanée beaucoup plus péjorative de l'acuité des patients présentant des néovaisseaux choroïdiens visibles.

Par ailleurs les études ne mentionnent pas de résultat sur la qualité de vie des patients. Au vu du niveau des acuités visuelles moyennes, il aurait été utile de rapporter l'incidence de la diminution du risque de baisse d'acuité visuelle sévère sur la qualité de vie des patients.

D'autre part, les études ont été réalisées en comparaison systématique à un placebo (irradiation au laser rouge sans injection de photosensibilisant). Pour les patients parvenant à une acuité visuelle inférieure à 2/10 Parinaud 10, il aurait été licite de comparer la PDT à la photocoagulation périfovéolaire ou à la photocoagulation directe (« subfoveal »).

Pour l'étude TAP, les indications de retraitement n'ont pris en compte que des critères angiographiques et non l'acuité visuelle. On ignore donc si certains patients n'auraient pas pu conserver un gain d'acuité visuelle avec un seul traitement.

Enfin, pour l'étude VIP, aucune angiographie ICG n'a été jugée nécessaire pour l'inclusion des néovaisseaux occultes. Des lésions de pronostic meilleur (vasculopathie polypoidale) ou péjoratif (anastomose chorio-rétinienne) ont donc probablement été incluses de façon aléa-



**Figure 9 :** Schématisation des indications thérapeutiques pour les néovaisseaux choroïdiens visibles de la DMLA. Selon certains auteurs, la chirurgie (rotations limitées) peut être discutée pour les membranes visibles rétrofovéolaires de petite taille. La limite d'acuité visuelle pour laquelle on peut proposer une thérapie photodynamique ou une photocoagulation périfovéale est également discutée, certains auteurs proposent une PDT en première intention en cas de fixation centrale conservée. (Illustration des auteurs).

toire dans les groupes traités ou observés.

## SYNTHÈSE, PERSPECTIVES

### La place de la PDT parmi les autres traitements de la DMLA

Dans ce contexte d'actualités thérapeutique, il faut bien rappeler qu'à l'heure actuelle les patients atteints de DMLA ne peuvent bénéficier que du traitement symptomatique des complications néovasculaires et non pas d'un traitement étiologique de la maladie. Cependant, les nouvelles techniques maintenant disponibles prennent une place importante car elles étendent de façon importante les indications d'une intervention thérapeutique et permettent à un pourcentage de plus en plus important de patients d'éviter la malvoyance.

La PDT utilisant la Verteporfin est actuellement le traitement « standard » pour les néovaisseaux choroïdiens à prédominance visible de topographie rétrofovéolaire lorsque l'acuité visuelle est relativement conservée.

La place des techniques chirurgicales, qu'il s'agisse de la chirurgie d'exérèse des néovaisseaux ou des translocations maculaires reste aujourd'hui controversée [68]. Ces techniques ont connu un intérêt variable, surtout renouvelé il y a un peu plus d'un an lors de l'arrivée des translocations limitées. Ces techniques trouvent actuellement une place restreinte pour le traitement des néovaisseaux visibles de petite taille. La radiothérapie n'a pas apporté la preuve de son efficacité [69, 70]. Dans l'avenir, les résultats d'études en cours permettront peut-être de préciser un intérêt pour le traitement de certains types de néovascularisation choroïdiennes. Les (fig. 7, 8, 9) présentent une proposition des indications des différents traitements que l'on peut proposer en première intention en fonction du type de néovaisseaux et de leur topographie.

### Les perspectives

À l'heure de l'octroi d'une AMM pour la Verteporfin (Visudyne®), comme le souligne un « rapid clinical report » sur le site Internet de l'*American Academy of Ophthalmology* quelques questions restent posées [71] : Quels sont les résultats à 2 ans

en terme d'acuité visuelle absolue, et non pas exprimés en baisse relative ? Quels seront les résultats de la thérapie photodynamique à plus long terme, à 5 ans, à 10 ans ? Quelle sera la fréquence des retraitements après la deuxième année suivant la première cure, et jusqu'à quels niveaux d'acuité sont-ils licites ? Quel sera le bénéfice réel de la thérapie photodynamique sur la qualité de vie des patients ? Quel sera l'impact réel de cette nouvelle modalité thérapeutique sur le coût de la prise en charge des patients ?

Lors de la pratique clinique courante, la plupart des auteurs insistent sur l'importance de veiller à bien respecter sur l'angiographie les critères qui conduisent à proposer une thérapie photodynamique pour ne pas décevoir les patients. Il est également important de répondre aux indications suffisamment rapidement pour que les patients ne sortent pas des critères qui permettent de leur faire bénéficier de la PDT. Surtout, il est impératif d'informer les patients des résultats des études de façon loyale pour prévenir une déception qui pourrait survenir même en cas d'efficacité du traitement. Il ne faut pas en effet sous-estimer l'impact psychologique majeur de la DMLA.

Dans l'avenir, une meilleure connaissance des processus photobiologiques fondamentaux, le développement d'autres photosensibilisants tels que le SnET2 (Tin Ethyl Etiopurpurin) : PhotoPoint® (Miravant – Pharmacia & Upjohn – Iris Medical Instruments, Inc) et le Lutex (Lutetium Texaphyrin) : Optrin® (Pharmacyclics – Alcon), de nouveaux protocoles d'administration et d'irradiation laser pourront probablement conduire à améliorer encore l'efficacité de cette technique. Il est cependant difficile de dire aujourd'hui quelle sera la part de la PDT utilisant la Verteporfin parmi les traitements concurrents pour la prise en charge des néovaisseaux rétrofovéolaires. La publication prochaine des résultats concernant le SnET2 et le Lutex permettra probablement de faire à nouveau le point sur la thérapie photodynamique en ophtalmologie.

## Remerciements

Les auteurs remercient le Pr. Alain Gaudric, Paris pour les conseils apportés lors de la rédaction de cette revue.

## RÉFÉRENCES

- Coscas G. Dégénérescences Maculaires Liées à l'Âge. Masson ed. Paris : Rapp. Sté Fr Ophthalmologie, 1990.
- Friedman DS, Katz J, Bressler NM, Rahmani B, Tielsch JM. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology*, 1999;106 (6):1049-55.
- Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*, 1995;102 (10):1450-60.
- Vingerling JR, Klaver CC, Hofman A, de Jong PT. Epidemiology of age-related maculopathy. *Epidemiol Rev*, 1995;17 (2):347-60.
- Kini MM, Leibowitz HM, Colton T, Nickerson RJ, Ganley J, Dawber TR. Prevalence of senile cataract, diabetic retinopathy, senile macular degeneration, and open-angle glaucoma in the Framingham eye study. *Am J Ophthalmol*, 1978;85 (1):28-34.
- Bressler NM, Bressler SB, West SK, Fine SL, Taylor HR. The grading and prevalence of macular degeneration in Chesapeake Bay watermen. *Arch Ophthalmol*, 1989;107 (6):847-52.
- Ferris FLd, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol*, 1984; 102 (11):1640-2.
- Soubrane G, Coscas G. Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge. *Rev Prat*, 1996; 46 (14):1722-9.
- Gass JDM. Stereoscopic atlas of macular diseases. Diagnostic and treatment. Saint Louis; 1987.
- Romanchuk KG. Fluorescein. Physicochemical factors affecting its fluorescence. *Surv Ophthalmol*, 1982;26 (5):269-283.
- Benson RC, Kues HA. Fluorescence properties of indocyanine green as related to angiography. *Phys Med Biol*, 1978;23 (1):159-163.
- Flower RW, Hochheimer BF. Clinical infrared absorption angiography of the choroid. *Am J Ophthalmol*, 1972;73 (3):458-459.
- Soubrane G, Coscas G, Quaranta M, Khun D, Secretan M. Indocyanine green videoangiography and occult choroidal new vessels. *Eur J Ophthalmol (SOE' Abstracts)*, 1995;5 (2A-S):115.
- Desmettre T, Mordon S, Devoisselle JM. Fluorescence properties and metabolic features of indocyanine green (ICG) as related to angiography. *Surv Ophthalmol*, 2000;45 (1):15-27.
- Yannuzzi LA, Sorenson JA, Guyer DR, Slakter JS, Chang B, Orlock D. Indocyanine green videoangiography: current status. *Eur J Ophthalmol*, 1994;4 (2):69-81.
- Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson J, Guyer DR, Orlock DA. Digital indocyanine green videoangiography and choroidal neovascularisation. *Retina*, 1992;12 (3):191-223.
- Yannuzzi LA, Hope-Ross M, Slakter JS, Guyer DR, Sorenson JA, Ho AC, et al. Analysis of vascularized pigment epithelial detachments using indocyanine green videoangiography. *Retina*, 1994;14 (2): 99-113.
- Wolf S, Remky A, Elsner AE, Arend O, Reim M. Indocyanine green video angiography in patients with age-related maculopathy-related retinal pigment epithelial detachments. *Ger J Ophthalmol*, 1994;3 (4-5):224-227.
- Wolf S, Knabben H, Krombach G, Schaaf A, Solbach U, Reim M. Indocyanine-green angiography in patients with occult choroidal neovascularization. *Ger J Ophthalmol*, 1996;5 (5):251-256.
- Wolf S, Wald KJ, Elsner AE, Staurengi G. Indocyanine green choroidal videoangiography: a comparison of imaging analysis with the scanning laser ophthalmoscope and the fundus camera. *Retina*, 1993;13 (3):266-269.
- Coscas G, Soubrane G. Argon laser photocoagulation for juxtafoveal subretinal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol*, 1982; 94 (3):426-7.
- Yannuzzi LA. Krypton red laser photocoagulation for subretinal neovascularization. *Retina*, 1982;2 (1):29-46.
- Soubrane G, Coscas G, Francois C, Koenig F. Occult subretinal new vessels in age-related macular degeneration. Natural history and early laser treatment. *Ophthalmology*, 1990;97 (5):649-657.
- Singerman LJ. Current management of choroidal neovascularization. *Ann Ophthalmol*, 1988;20 (11):415-20, 423.
- Singerman LJ. Red krypton laser therapy of macular and retinal vascular diseases. *Retina*, 1982;2 (1):15-28.
- Cain CP, Welch AJ. Measured and predicted laser-induced temperature rises in the rabbit fundus. *Invest Ophthalmol*, 1974;13 (1): 60-70.
- Welch AJ. Laser Irradiation of tissue. In: Shitzer A, Eberhart C, editors. *Heat Transfer in Medicine and Biology*. New York: Plenum press, 1985;135-179.
- Mordon S. Action thermique des lasers. In : Libraria PN, editor. *Encyclopédie des lasers en médecine et en chirurgie : bases physiques et principes fondamentaux*. Padoue, 1995 ;199-214.
- Haut J, Van Effenterre G, Flamand M, Baltasz S. Anatomie histologique et biométrie de la région maculaire – Conséquences physio-pathologiques sur le plan des photocoagulations dans cette région. *Bull Soc Ophthalmol Fr*, 1981;81 (11):1035-42.
- Cohen SY, Le Gargasson JF, Guez JE, Rigaudiere F, Coscas GJ, Grall Y. Focal visual evoked potentials generated by scanning laser ophthalmoscope in patients with age-related macular degeneration treated by perifoveal photocoagulation. *Doc Ophthalmol*, 1994;86 (1):55-63.
- Jalkh AE, Avila MP, Trempe CL, Schepens CL. Management of choroidal neovascularization within the foveal avascular zone in senile macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 1983;95 (6):818-25.
- Coscas G, Soubrane G, Ramahefasolo C, Fardeau C. Perifoveal laser treatment for subfoveal choroidal new vessels in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol*, 1991;109 (9):1258-65.
- Husain D, Kramer M, Kenny AG, Michaud N, Flotte TJ, Gragoudas ES, et al. Effects of photodynamic therapy using verteporfin on experimental choroidal neovascularization and normal retina and choroid up to 7 weeks after treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999;40 (10):2322-31.
- Brault D. Chapitre III-2 : Effets photochimiques : principes de la photochimiothérapie. In : *Encyclopédie des Lasers en Médecine et en Chirurgie*. Padoue : PICCIN, 1999 ;215-231.
- Margaron P, Sorrenti R, Levy JG. Photodynamic therapy inhibits cell adhesion without altering integrin expression. *Biochim Biophys Acta*, 1997;1359 (3):200-10.
- Flower RW. Expanded hypothesis on the mechanism of photodynamic therapy action on choroidal neovascularization. *Retina*, 1999;19 (5):365-9.
- Richter AM, Cerruti-Sola S, Sternberg ED, Dolphin D, Levy JG. Biodistribution of tritiated benzoporphyrin derivative (3H-BPD-MA), a new potent photosensitizer, in normal and tumor-bearing mice. *J Photochem Photobiol B*, 1990;5 (2):231-44.
- Desmettre T, Mordon S, Soulie S, Devoisselle JM, Weisslinger JM. Liposomes en ophthalmologie : revue de la littérature. *J Fr Ophthalmol*, 1996 ;19 (11) :716-31.
- Reddi E. Role of delivery vehicles for photosensitizers in the photodynamic therapy of tumours. *J Photochem Photobiol B*, 1997;37 (3):189-95.
- Schmidt-Erfurth U, Diddens H, Birngruber R, Hasan T. Photodynamic targeting of human retinoblastoma cells using covalent low-density lipoprotein conjugates. *Br J Cancer*, 1997;75 (1):54-61.
- Miller JW, Schmidt-Erfurth U, Sickenberg M, Pournaras CJ, Laqua H, Barbazetto I, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of a single treatment in a phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol*, 1999;117 (9):1161-73.
- Kramer M, Miller JW, Michaud N, Moulton RS, Hasan T, Flotte TJ, et al. Liposomal benzoporphyrin derivative verteporfin photodynamic therapy. Selective treatment of choroidal neovascularization in monkeys. *Ophthalmology*, 1996;103 (3):427-38.
- Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Sickenberg M, Laqua H, Barbazetto I, Gragoudas ES, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of

- retreatments in a phase 1 and 2 study. Arch Ophthalmol, 1999;117 (9):1177-87.
44. Bressler NM, Bressler SB. Photodynamic therapy with verteporfin (Visudyne): impact on ophthalmology and visual sciences. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2000;41 (3):624-8.
  45. Miller J. Visudyne: the VIP study. In: Symposium on photodynamic therapy, 2000;7-8 Avril;Lausanne,2000.
  46. Soubrane G. Visudyne: study methods and quality control. In: Symposium on photodynamic therapy, 2000;7-8 Avril;Lausanne; 2000.
  47. Fine SL. Photodynamic therapy with verteporfin is effective for selected patients with neovascular age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol, 1999;117 (10):1400-2.
  48. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials – TAP report 1. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. Arch Ophthalmol, 1999;117 (10):1329-45.
  49. Sickenberg M. Visudyne: therapeutic results of other CNV membranes. In: Symposium on photodynamic therapy, 2000;7-8 Avril; Lausanne; 2000.
  50. Oosterhuis JA, Journee-de Korver HG, Kakebeeke-Kemme HM, Bleeker JC. Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas. Arch Ophthalmol, 1999;117 (3):315-21.
  51. Overgaard J, Overgaard M. Hyperthermia as an adjuvant to radiotherapy in the treatment of malignant melanoma. Int J Hyperthermia, 1987;3 (6):483-501.
  52. Shields CL, Shields JA, DePotter P, Khetarpal S. Transpupillary thermotherapy in the management of choroidal melanoma. Ophthalmology, 1996;103 (10):1642-50.
  53. Shields CL, Shields JA, Cater J, Lois N, Edelman C, Gunduz K, et al. Transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma : tumor control and visual results in 100 consecutive cases. Ophthalmology, 1998;105 (4):581-90.
  54. Shields CL, Shields JA. Transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma. Curr Opin Ophthalmol, 1999;10 (3):197-203.
  55. Reichel E, Berrocal AM, Ip M, Kroll AJ, Desai V, Duker JS, et al. Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. Ophthalmology, 1999;106 (10):1908-14.
  56. Petrone S, Staurengi G, Migliavacca L, Ottochian M, Orzalesi N. Transpupillary thermotherapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci, ARVO Abstracts 2000;41 (4):S320.
  57. Chen WR, Adams RL, Bartels KE, Nordquist RE. Chromophore-enhanced in vivo tumor cell destruction using an 808-nm diode laser. Cancer Lett, 1995;94 (2):125-31.
  58. Chong LP, Ozler SA, de Queiroz JM, Jr., Liggett PE. Indocyanine green-enhanced diode laser treatment of melanoma in a rabbit model. Retina 1993;13 (3):251-9.
  59. Puliafito CA, Guyer DR, Mones JM. Indocyanine green digital angiography and dye enhanced diode laser photocoagulation of choroidal neovascularization. Invest Ophthalmol Vis Sci, ARVO Abstracts 1991;32 (4):S712.
  60. Reichel E, Puliafito CA, Duker JS, Guyer DR. Indocyanine green dye-enhanced diode laser photocoagulation of poorly defined subfoveal choroidal neovascularization. Ophthalmic Surg, 1994 ;25 (3): 195-201.
  61. Balles MW, Puliafito CA, Kliman GH. Indocyanine green dye-enhanced diode laser of subretinal neovascular membranes. Invest Ophthalmol Vis Sci, ARVO Abstracts 1990;31 (4):S882.
  62. Ho AC, Yannuzzi LA, Guyer DR, Slakter JS, Sorenson JA, Orlock DA. Intraretinal leakage of indocyanine green dye. Ophthalmology, 1994;101 (3):534-41.
  63. Mordon S, Desmettre T, Devoisselle JM, Mitchell V. Selective laser photocoagulation of blood vessels in a hamster skin flap model using a specific ICG formulation. Lasers Surg Med, 1997;21 (4): 365-73.
  64. Devoisselle JM, Soulie S, Mordon S, Desmettre T, Maillols H. A preliminary study of the in vivo behaviour of an emulsion formulation of indocyanin green. Lasers Med Sci, 1998;13:279-282.
  65. Libutti SK, Oz MC, Chuck RS, Auteri JS, Treat MR, Nowygrad R. A preliminary study of dye-enhanced laser photocoagulation. Surgery, 1991;109 (2):163-8.
  66. Olk RJ, Friberg TR, Stickney KL, Akduman L, Wong KL, Chen MC, et al. Therapeutic benefits of infrared (810-nm) diode laser macular grid photocoagulation in prophylactic treatment of nonexudative age-related macular degeneration: two-year results of a randomized pilot study. Ophthalmology, 1999;106 (11):2082-90.
  67. Flower RW. Experimental studies of indocyanine green dye-enhanced photocoagulation of choroidal neovascularization feeder vessels. Am J Ophthalmol, 2000;129 (4):501-12.
  68. Thomas MA, Grand MG, Williams DF, Lee CM, Pesin SR, Lowe MA. Surgical management of subfoveal choroidal neovascularization. Ophthalmology, 1992;99 (6):952-68; discussion 975-6.
  69. Tholen AM, Meister A, Bernasconi PP, Mesmer EP. Radiotherapy for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. A pilot study using low- versus high-dose photon beam radiation. Ophthalmologie, 1998;95 (10):691-8.
  70. Stalmans P, Leys A, Van Limbergen E. External beam radiotherapy (20 Gy, 2 Gy fractions) fails to control the growth of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: a review of 111 cases. Retina, 1997;17 (6):481-92.
  71. American Academy of Ophthalmology. Rapid Clinical Report : Photodynamic Therapy using Verteporphin for Age-Related Macular Degeneration. In : <http://www.eyenet.org/member/ops/quality/photodynamic.html>.