

## Congrès – SFO

# Nouveautés dans la prise en charge de l'œdème maculaire diabétique

Compte rendu rédigé par **S. BONNIN**

Service d'Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, PARIS

Le symposium organisé par les laboratoires Horus-Pharma lors du dernier congrès annuel de la Société Française d'Ophtalmologie a permis de préciser les données concernant l'implant d'acétonide de fluocinolone (Iluvien). Ce médicament, dont le remboursement a été obtenu très récemment, complète maintenant l'arsenal thérapeutique disponible dans l'œdème maculaire diabétique (OMD).

### Introduction sur l'œdème maculaire diabétique et analyse de l'étude pivotale FAME

D'après la communication du Pr Laurent Kodjikian (CHU, Lyon)

Plusieurs facteurs anatomiques et biochimiques expliquent la rétinopathie diabétique et l'œdème maculaire diabétique. Si les anti-VEGF sont efficaces pour restaurer la barrière hémato-rétinienne, le mécanisme d'action des corticoïdes est, pour sa part, polyvalent et implique plusieurs types de facteurs biochimiques (occludines, VEGF, ICAM1, etc.).

Un tiers des patients atteints d'OMD (27 à 40 %) sont non répondeurs fonctionnels aux anti-VEGF (gain d'acuité visuelle inférieur à 5 lettres) [1] (**tableau I**). Les études montrent qu'effectivement un certain nombre de patients (1/4 à 1/3) traités pour un OMD ont un taux de VEGF dans la normalité [2]. Les mauvais

répondeurs aux anti-VEGF ne répondront donc pas forcément mieux si on continue à les traiter. Il existe un réel intérêt à changer précocement donc de classe thérapeutique.

Iluvien est un micro-implant d'acétonide de fluocinolone, non biodégradable, d'une durée d'action de 2 à 3 ans. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été obtenue en Europe en 2012, puis aux États-Unis en 2014. Ce médicament est indiqué en cas de baisse d'acuité visuelle due à un OMD chronique, lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante. Son prix a été négocié à 6022 euros en France.

Une extension de l'AMM vient d'être obtenue dans l'indication suivante : prévention de la rechute des uvéites non infectieuses récidivantes affectant le segment postérieur (pas de remboursement pour l'instant).

L'efficacité de ce traitement a été démontrée par les études FAME [3, 4], publiées après 2010 et ayant inclus 956 patients diabétiques. Le critère principal de jugement était un gain d'acuité visuelle de plus de 15 lettres : 28,7 % des patients traités par Iluvien ont ainsi gagné plus de 3 lignes d'acuité visuelle après 2 ans de traitement. L'analyse des sous-groupes montrait de meilleurs résultats visuels chez les patients traités en raison d'un

OMD chronique avec un gain moyen d'acuité visuelle à 3 ans de 7,6 lettres.

Cette classe de produit a deux effets secondaires majeurs : la cataracte et l'hypertonie oculaire. La cataracte peut cependant être opérée sans risque et 62 % des patients n'ont pas eu besoin de traitement hypotonisant dans l'étude FAME. Parmi les patients ayant nécessité un traitement hypotonisant, 48 % n'ont eu besoin que d'une monothérapie et 4,8 % des patients d'une chirurgie filtrante.

### Iluvien, données de vie réelle : focus sur les études IRISS et MEDISOFT

D'après la communication du Pr Frédéric Matonti (Centre Paradis-Monticelli, Clinique Juge, Marseille)

F. Matonti a montré l'intérêt des études dites "de vraie vie" par opposition aux études pivotales dont la méthodologie rigoureuse permet l'obtention de données robustes et légitimes, et donc l'obtention de l'AMM des molécules. Les études "de vraie vie" permettent, elles, d'évaluer les traitements en conditions réelles de pratique quotidienne, avec des paramètres variables (choix des patients, contraintes) qui les rendent tout à fait complémentaires des études pivotales et recréent l'espace thérapeutique dans lequel nos propres patients évoluent.

Étude clinique	Non répondeurs fonctionnels à 1 an
Protocol I	28 %
RESTORE	35 %
Étude clinique	Non répondeurs fonctionnels à 3 mois
BOREAL-DME	43 %

Tableau I : Patients non répondeurs aux anti-VEGF.

Dans le cas d'Iluvien, les études “de vraie vie”, publiées par les équipes des pays où l'AMM et le remboursement ont été obtenus depuis plusieurs années sont très intéressantes pour confirmer l'efficacité, mais surtout évaluer la tolérance de ce produit.

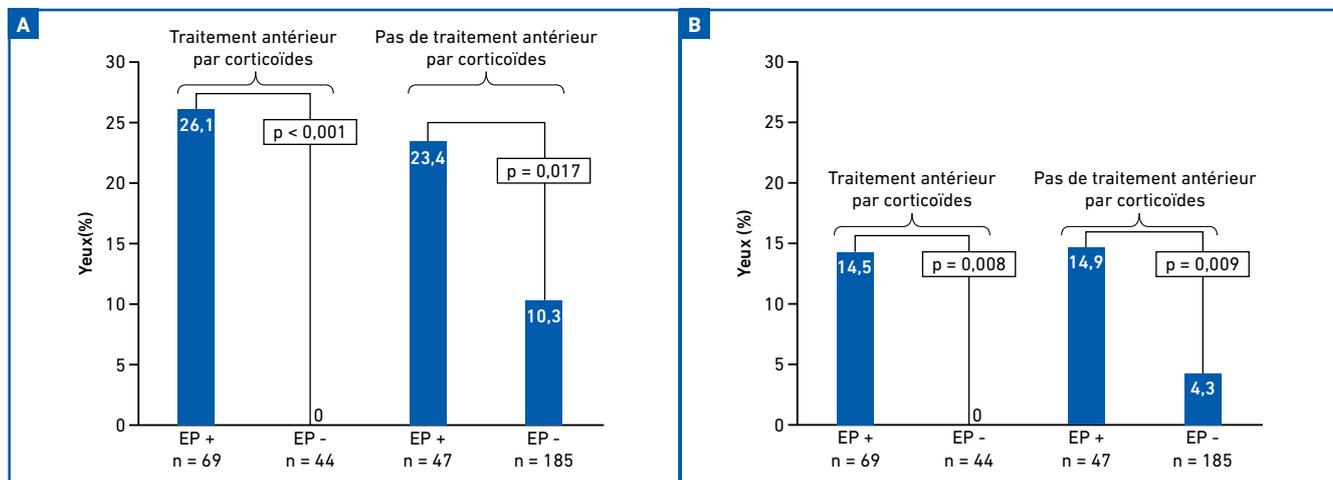
>>> L'étude IRISS (*Iluvien Registry Safety Study*) [5] reprend les données de plus de 5 ans d'un registre britannique, allemand et portugais de plus de 500 patients traités par Iluvien. L'objectif était d'évaluer l'effet du traitement sur l'élévation de la pression intra-oculaire dans des conditions de vie réelle. Les résultats montrent un pourcentage important de patients pseudophaques inclus dans cette étude (82,6 %) et plusieurs patients ont reçu un traitement bilatéral. Moins d'un quart des patients (23,2 %) ont nécessité un traitement hypotonisant, ce qui est proche des taux de l'étude MEAD [6] et bien inférieur à la proportion rapportée dans l'étude FAME. Cela correspond donc à un taux d'hypertonies beaucoup moins alarmant que décrit initialement dans l'étude pivotale (38 %). Le taux de chirurgies filtrantes (1,2 %) était aussi 5 fois moins élevé que dans l'étude pivotale FAME.

L'étude est aussi intéressante car elle permet de décrire les pratiques cliniques. Les patients étaient traités de façon beaucoup plus large, avec de meilleures acuités visuelles. Les patients qui avaient bénéficié de traitements plus récents avaient des OMD moins chroniques, autorisant une meilleure amélioration visuelle. L'analyse en sous-groupes montre d'ailleurs de meilleurs résultats fonctionnels chez les patients présentant un œdème maculaire plus récent.

>>> L'étude MEDISOFT [7], deuxième étude purement britannique dite “de vraie vie”, évalue aussi la tolérance de cet implant. Les caractéristiques initiales de la population traitée sont très intéressantes : 89,6 % des patients étaient pseudophaques et 7,2 % ont été opérés de la cataracte le jour de l'implantation d'Iluvien. Un tiers des patients avaient déjà été traités par corticostéroïdes (32,8 %). Et surtout, 14,2 % des patients avaient déjà un traitement hypotonisant avant l'injection, un critère d'exclusion dans l'étude FAME. 0,3 % des patients avaient un antécédent de chirurgie filtrante. Les résultats ne montrent pourtant pas plus

d'hypertonie oculaire que dans le registre IRISS. La durée de suivi étant plus courte, on ne peut donc pas exclure la nécessité d'un traitement médical ou chirurgical de façon plus tardive, mais il n'y a pas d'augmentation importante de la prévalence des patients hypertones dans cette étude. Suite à l'injection, 13,9 % des patients ont nécessité un ajustement du traitement hypotonisant (initiation, ajout ou *switch*). Pour seulement 7,2 % des patients, la pression intra-oculaire a dépassé 30 mmHg. Enfin, 1 patient (0,3 %) a nécessité une chirurgie filtrante.

Cette étude rapporte enfin les données d'un sous-groupe de 44 patients déjà traités par corticostéroïdes (dexaméthasone principalement) et n'ayant pas présenté dans le passé d'événement pressionnel (pas d'hypertonie et pas de traitement hypotonisant) : aucun de ces patients n'a développé de problématique pressionnelle. Il semblerait donc qu'un “prétest” thérapeutique par des corticostéroïdes soit un élément potentiellement prédictif à moyen terme (1,5 an de suivi) du fait que les patients ne développeront pas d'hypertonie potentiellement sévère après l'injection d'Iluvien (**fig. 1**).



**Fig. 1 :** Extrait de l'étude MEDISOFT [7]. Les 44 patients déjà traités par corticoïdes, et n'ayant pas eu d'hypertonie oculaire, n'ont pas eu d'élévation de la pression intra-oculaire après l'injection d'acétonide de fluocinolone (suivi moyen : 428 jours). Indicateurs, basés sur un antécédent d'événement pressionnel (+) ou non (-) :

- **A** de la nécessité d'un traitement hypotonisant ;

- **B** d'un pic d'hypertonie > 30 mmHg.

Événement pressionnel (EP) = élévation de la PIO (élévation de la PIO > 21 mmHg ou élévation de la PIO de plus de 10 mmHg ou encore traitement hypotonisant), glaucome, trabéculoplastie, chirurgie du glaucome, trabéculotomie.

## Congrès – SFO

### Étude de cas et conseils d'injection

D'après la communication du Pr Stéphanie Baillif (CHU, Nice)

Peu de cas d'Iluvien sont décrits en France, et la durée de suivi est courte puisque le remboursement n'a été obtenu que récemment. S. Baillif a présenté le cas d'un patient récemment traité par Iluvien pour un OMD depuis 2013 et ayant eu déjà 15 implants de dexaméthasone. À M1, la réduction de l'épaisseur maculaire était moindre. En effet, à la différence de l'implant de dexaméthasone, la réduction de l'épaisseur maculaire est plus progressive.

Concernant les modalités pratiques de l'injection, il faut vérifier que l'implant de petite taille (3,5 mm et 0,37 mm de diamètre) est bien dans la fenêtre d'injection, appuyer jusqu'au clic, ne pas tunneler mais décaler la conjonctive avant l'injection. Il est aussi important de ne pas ressortir rapidement après l'injection mais de bien rester avec l'aiguille

dans l'œil (environ 5 secondes) le temps de pousser l'implant. L'aiguille est très fine (25 gauges) et l'injection ne pose pas de problème particulier.

D'autres cas de patients suivis en raison d'un OMD chronique et déjà multi-traités ont été décrits. Ces cas montrent une bonne amélioration de l'acuité visuelle chez ces patients sans effet secondaire, y compris chez un patient vitrectomisé.

L'équipe de l'hôpital de Lariboisière a aussi étudié une série de 16 patients diabétiques mauvais répondeurs aux traitements disponibles [8]. La durée d'évolution de l'OMD était particulièrement ancienne. Les meilleurs résultats concernaient les patients pseudophaques qui avaient un œdème maculaire plus récent. Dans cette série, l'OMD était plus sévère que dans l'étude pivotale FAME; il n'a pas été montré de corrélation entre l'acuité visuelle et l'épaisseur rétinienne. Cette étude montrait une bonne tolérance grâce à une exclusion préalable des patients à risque.

### Étude de cas et algorithme thérapeutique

D'après la communication du Pr Laurent Kodjikian (CHU, Lyon)

Le Pr L. Kodjikian a ensuite décrit des cas de patients traités de façon récente par Iluvien. Il s'agissait de patients déjà traités par de nombreuses injections intravitréennes d'anti-VEGF et de corticoïdes, avec une réponse partielle au traitement d'où la nécessité de rapprocher les injections au cours du temps. L'injection d'Iluvien a permis une amélioration fonctionnelle et anatomique après quelques mois. Dans un cas, l'amélioration anatomique était visible dès le 7<sup>e</sup> jour après l'injection et l'amélioration fonctionnelle plus progressive et tardive.

L. Kodjikian a alors proposé un algorithme thérapeutique adapté à la récente disponibilité du traitement et à son AMM (fig. 2).

>>> En cas de baisse d'acuité visuelle significative, un traitement par anti-VEGF

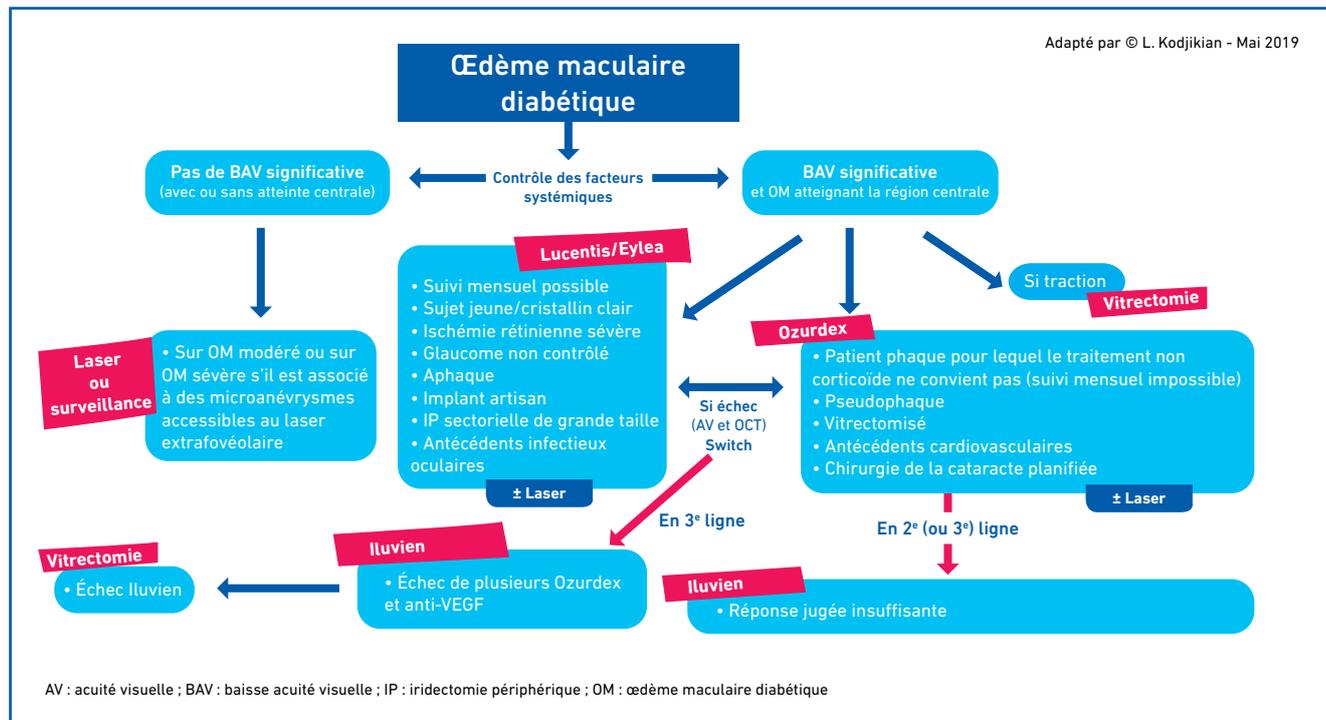


Fig. 2 : Algorithme thérapeutique proposé par le Pr Laurent Kodjikian.

ou par implant intravitréen de dexaméthasone est proposé en première intention :

– le traitement par anti-VEGF est proposé si un suivi mensuel est possible. Il est préféré si le sujet est jeune et/ou a un cristallin clair, s'il existe une ischémie rétinienne sévère, un glaucome non contrôlé, une aphaquie, une iridotomie sectorielle de grande taille ou un antécédent infectieux ;

– le traitement par implant intravitréen de dexaméthasone est proposé chez les patients phaqes, si le traitement par anti-VEGF ne convient pas (suivi mensuel impossible), chez les patients pseudo-phaqes ou vitrectomisés et en cas d'antécédents cardiovasculaires.

>>> En cas d'inefficacité d'une des deux classes thérapeutiques, on proposera en 2<sup>e</sup> intention la ligne thérapeutique qui n'a pas été proposée initialement.

>>> Iluvien sera indiqué en 3<sup>e</sup> ligne de traitement, lorsque les thérapeutiques précédentes n'auront pas été suffisamment efficaces. La définition de l'insuffisance du traitement ou de l'échappement au traitement de première ligne reste encore à définir. Il existe en effet des patients traités de façon itérative par des implants intravitréens de dexaméthasone avec une diminution de l'intervalle entre chaque injection, pour lesquels l'implant Iluvien pourrait être proposé.

## ■ Conclusion

Ce symposium a donc permis de rappeler les données d'efficacité et de tolérance concernant l'implant d'acétonide de fluocinolone dans l'OMD. Les études de vraie vie sont plutôt rassurantes concernant la tolérance pressionnelle mais ces bons résultats impliquent une sélection rigoureuse des patients et un suivi rapproché au moins trimestriel. Une injection préalable d'un implant intravitréen de dexaméthasone associée à une bonne tolérance pressionnelle semble être un bon critère prédictif d'une bonne tolérance d'Iluvien.

## BIBLIOGRAPHIE

1. ELMAN MJ, AIELLO LP, BECK RW *et al.* Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2010;117:1064-1077.e35.
2. SHIMADA H, AKAZA E, YUZAWA M *et al.* Concentration gradient of vascular endothelial growth factor in the vitreous of eyes with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009;50:2953-2955.
3. CAMPOCHIARO PA, BROWN DM, PEARSON A *et al.* Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2011;118:626-635.e2.
4. CAMPOCHIARO PA, BROWN DM, PEARSON A *et al.* Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2012;119:2125-2132.
5. CHAKRAVARTHY U, TAYLOR SR, KOCH FHJ *et al.* Changes in intraocular pressure after intravitreal fluocinolone acetonide (ILUVIEN): real-world experience in three European countries. *Br J Ophthalmol*, 2018 [Epub ahead of print].
6. BOYER DS, YOON YH, BELFORT R *et al.* Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2014;121:1904-1914.
7. BAILEY C, CHAKRAVARTHY U, LOTERY A *et al.* Real-world experience with 0.2 µg/day fluocinolone acetonide intravitreal implant (ILUVIEN) in the United Kingdom. *Eye (Lond)*, 2017;31:1707-1715.
8. MASSIN P, ERGINAY A, DUPAS B *et al.* Efficacy and safety of sustained-delivery fluocinolone acetonide intravitreal implant in patients with chronic diabetic macular edema insufficiently responsive to available therapies: a real-life study. *Clin Ophthalmol*, 2016;10:1257-1264.

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