

Congrès – SFO

Retours d'expériences et perspectives pour la prise en charge de l'OMD

Compte rendu rédigé par S. BONNIN
Hôpital Lariboisière, Fondation Rothschild, PARIS.

Lors du dernier congrès virtuel de la SFO, les laboratoires Horus Pharma ont organisé un symposium au cours duquel les Prs Laurent Kodjikian, Stéphanie Baillif et Frédéric Matonti ont analysé les dernières études à notre disposition concernant l'efficacité et la tolérance de l'implant d'acétonide de fluocinolone dans l'œdème maculaire diabétique (OMD) et tracé des perspectives pour la prise en charge de l'OMD.

Analyse multi-études

D'après la communication du Pr L. Kodjikian (CHU de la Croix Rousse, Lyon)

Le Pr Laurent Kodjikian a présenté l'implant et la technique d'injection, puis une revue de la littérature qui sera prochainement publiée.

1. Présentation de l'implant

L'implant d'acétonide de fluocinolone a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM), européenne en 2012 puis américaine en 2014. Le libellé de l'indication de ce traitement est une baisse d'acuité visuelle (AV) associée à un OMD chronique lorsque la réponse aux thérapeutiques disponibles est jugée insuffisante. Le remboursement a été obtenu pour un prix de 6 035,80 €. Une extension d'AMM a été obtenue

en mai 2019 dans la prévention de la rechute de l'uvéïte non infectieuse récidivante affectant le segment postérieur de l'œil (remboursement en attente dans cette indication).

La justification de l'utilisation des corticoïdes dans l'OMD repose, d'une part, sur l'implication de nombreux médiateurs de l'inflammation dans cette pathologie et, d'autre part, sur le fait qu'un tiers environ des patients traités ne sont pas répondeurs aux anti-VEGF. Les données issues des études randomisées et de vraie vie ont montré une efficacité et une tolérance satisfaisante de l'implant d'acétonide de fluocinolone.

2. La technique d'injection

Elle est détaillée pour permettre une injection en toute sécurité:

- respecter les conditions d'asepsie publiées dans le *JFO*;
- vérifier que l'implant se situe bien dans la fenêtre de visualisation;
- puis enlever le capuchon et vérifier que l'aiguille est en bon état;
- appuyer avec le pouce sur l'ensemble du bouton-poussoir pour l'accompagner jusqu'à la butée (clic audible avec une petite remontée du bouton-poussoir);
- en ramenant la main sur le grip bleu (pour bien maintenir l'injecteur), décaler la conjonctive puis se positionner à 4 mm du limbe perpendiculairement à la sclère (90°) pour injecter le produit sans tunneler;
- pour faciliter la pénétration sclérale, il est possible de twister légèrement l'injecteur;
- introduire l'aiguille jusqu'à la garde, puis positionner le doigt sur la partie proximale du bouton-poussoir (c'est-à-dire la partie arrière de ce bouton), ne

pas appuyer mais le faire glisser jusqu'à la fenêtre (c'est-à-dire jusqu'à la butée);

- patienter environ 5 secondes avant de retirer l'injecteur car l'implant est poussé dans le vitré et non pulsé.

3. Revue de la littérature

Le Pr Laurent Kodjikian a ensuite présenté une revue de la littérature qui reprend les données de 22 études observationnelles, soit 1 932 yeux de 1 726 patients. Les caractéristiques initiales de ces populations étaient les suivantes: une durée moyenne de l'OMD de 3,2 ans, 20 % environ de patients phaqes, 25,8 % avec une hypertension oculaire (HTO), un suivi moyen de 20 mois et une acuité visuelle moyenne initiale de 50,8 lettres.

Dans cette analyse, le gain moyen est de 8,7 lettres, autorisant une acuité visuelle moyenne finale à 59,5 lettres. Une meilleure récupération est notée chez les patients ayant une acuité visuelle initiale inférieure à 50 lettres (2/10) et chez ceux dont l'OMD évolue depuis moins de 4 ans.

Dans toutes les études, on retrouve une amélioration de l'épaisseur maculaire centrale, correspondant à un assèchement de 34,3 % de l'œdème. Trois quarts des études montrent une corrélation anatomo-fonctionnelle (plus de 5 lettres de gain d'acuité visuelle et plus de 20 % de diminution anatomique). Enfin, 30 % des traitements additionnels sont initiés en moyenne 15,4 mois après l'injection de l'implant et le délai d'initiation semble inversement proportionnel à la durée de l'OMD.

Concernant la tolérance, 20,1 % des patients ont développé une hypertension

Congrès – SFO

suite à l'injection de l'implant, 23,4 % ont nécessité un traitement hypotonisant et 0,6 % une chirurgie hypotonisante. L'hypertonie oculaire était donc majoritairement contrôlée par des traitements hypotonisants.

Cette revue de la littérature montre que les résultats anatomiques et fonctionnels de l'implant d'acétonide de fluocinolone en vraie vie sont comparables voire supérieurs à ceux des études interventionnelles. Positionné en deuxième ou troisième intention dans la stratégie thérapeutique, ce traitement permet un allègement du fardeau thérapeutique. Les gains fonctionnels sont similaires, voire supérieurs, aux autres alternatives thérapeutiques dans les études de vraie vie. La sélection du profil de patient semble influencer positivement la récupération fonctionnelle et la charge thérapeutique. Le profil de sécurité est plus rassurant en vraie vie si on sélectionne le bon profil patient.

Œdème maculaire diabétique : données de vie réelle, recul de 36 mois

D'après la communication du Pr S. Baillif (Hôpital Pasteur 2, Nice)

Le Pr Stéphanie Baillif a rapporté les résultats des études REHAK [1] et AHMED [2] :

>>> L'étude REHAK [1] est une étude rétrospective monocentrique allemande ayant évalué l'efficacité de l'implant d'acétonide de fluocinolone chez des patients préalablement traités par ranibizumab et dont la réponse était jugée insuffisante. Ces patients pouvaient être inclus dans l'essai en cas de réponse sous-optimale (réduction de l'épaisseur maculaire de moins de 20 % ou gain d'acuité visuelle < 5 lettres à M4) après 3 injections intravitréennes d'anti-VEGF ou bien après 6 mois de traitement en cas de nécessité d'injections mensuelles par ranibizumab (afin de diminuer la fréquence des injections). Les patients qui

avaient déjà reçu des corticostéroïdes intra- ou péri-oculaires étaient exclus du recrutement.

Deux groupes ont été prédéfinis : le groupe A regroupant les patients traités par anti-VEGF puis directement "switchés" vers l'implant de corticoïdes et le groupe B comprenant les patients ayant reçu une injection d'un implant de dexaméthasone avant l'implant d'acétonide de fluocinolone. 49 yeux, pseudophaques dans 46,9 % des cas, ont été inclus. Le traitement anti-VEGF était relativement prolongé (de l'ordre de

14,2 mois, correspondant à une moyenne de 5 à 8 injections selon les groupes).

La courbe d'acuité visuelle du groupe A diminue à l'arrêt des anti-VEGF puis réaugmente progressivement à partir du 3^e mois après l'injection de l'implant, elle rechute entre 12 et 24 mois pour rester élevée et stable jusqu'à 36 mois avec des gains visuels d'environ 2 lignes ETDRS (fig. 1). La courbe de l'épaisseur rétinienne correspondante ne montre pas d'augmentation de l'épaisseur rétinienne entre M12 et M24, la chute d'acuité visuelle observée à ce

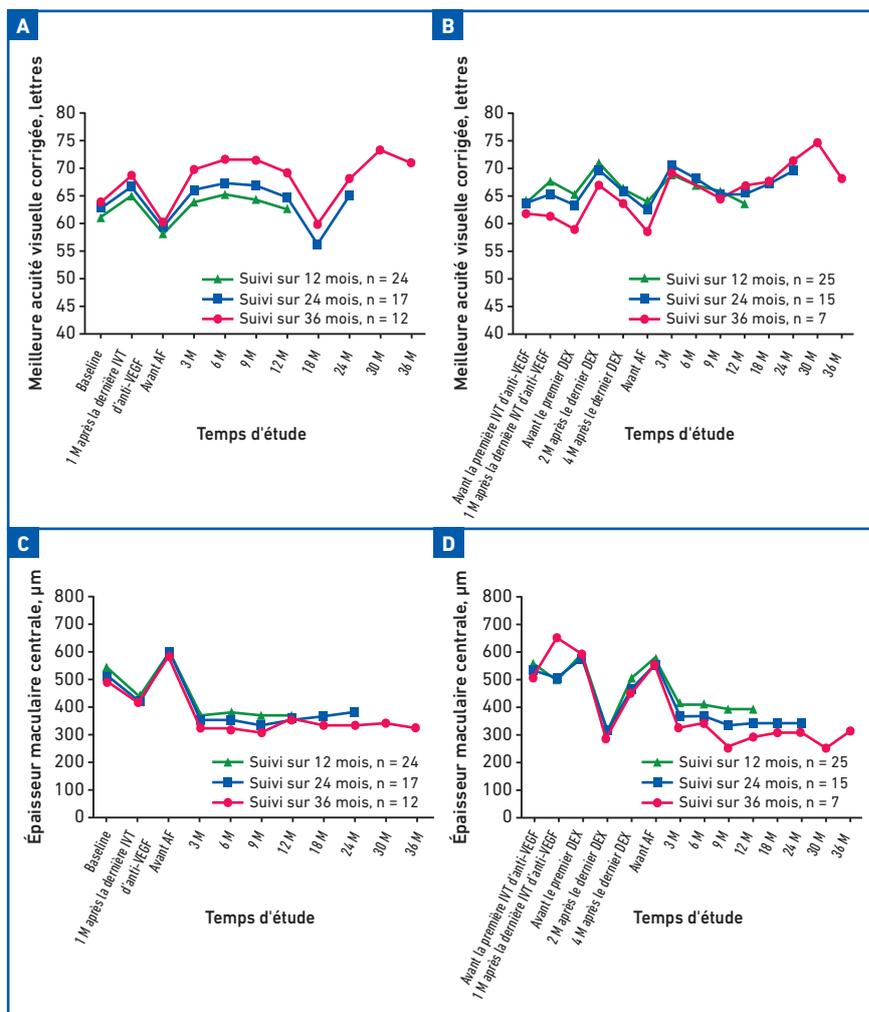


Fig. 1 : Étude de Rehak et al. [1]. En haut : variation de l'acuité visuelle chez les patients switchés directement des anti-VEGF à l'implant d'acétonide de fluocinolone (AF, A) ou traités par un implant de dexaméthasone (DEX) avant implant d'acétonide de fluocinolone (B). En bas : variation moyenne de l'épaisseur maculaire centrale chez les patients switchés directement des anti-VEGF à l'implant d'acétonide de fluocinolone (C) ou traités par un implant de dexaméthasone avant implant d'acétonide de fluocinolone (D).

moment-là est donc liée à la cataracte (54,2 % de patients phaques).

Dans le groupe B, qui est passé d'un traitement anti-VEGF à l'injection d'un implant de dexaméthasone puis d'un implant d'acétonide de fluocinolone, il existe des petites variations de l'AV puis une stabilité après l'injection de l'implant et avec des gains visuels similaires aux patients du groupe A (environ 2 lignes ETDRS). L'épaisseur diminue dans les 3 premiers mois puis reste stable les mois suivants (**fig. 1**).

37,5 % (groupe A) et 36 % (groupe B) des patients ont nécessité des traitements additionnels, la durée moyenne de l'implant d'acétonide de fluocinolone en monothérapie était de 22,7 mois dans le groupe A et de 21,8 mois dans le groupe B. Les hypertonies oculaires ont été traitées par voie locale dans tous les cas. La cataracte a progressé chez 73 % des patients phaques. À l'inverse, il n'y avait pas de chute d'AV chez les patients pseudophaques à M18.

Cette étude suggère qu'un switch vers l'implant d'acétonide de fluocinolone pourrait être envisagé précocement chez les patients présentant une réponse insuffisante aux anti-VEGF ou nécessitant un traitement au long cours.

>>> L'étude **AHMED** [2], dont les résultats sont disponibles depuis juillet 2020, est un essai rétrospectif monocentrique réalisé à partir de la base de données Medisoft. L'intérêt de cette étude est la longue durée du suivi, de l'ordre de 36 mois après l'injection de l'implant. 26 yeux pseudophaques présentant un OMD chronique et ayant une acuité visuelle plutôt basse ont été inclus. Le nombre de traitements par œil et par an diminue, passant de 3,7 injections/an avant l'implant d'acétonide de fluocinolone à 0,9 injection/an après. Chez ces patients, une amélioration significative de l'acuité visuelle a été notée entre M6 et M24. 18 patients (69,2 %) ont présenté une réduction de l'épaisseur rétinienne

centrale de plus de 20 % à M12, maintenue à M36 pour 17 d'entre eux.

Dans cette série, 12 patients (46,1 %) ont nécessité un traitement hypotonisant et 1 une trabéculéctomie. 1 patient a été perdu de vue et a présenté une baisse d'acuité visuelle majeure, probablement en raison d'une hypertonie oculaire insuffisamment contrôlée.

Cette étude rapporte donc les résultats d'une population dont les caractéristiques initiales de l'œdème maculaire sont sévères (AV : 42 lettres ; épaisseur maculaire > 600 µm) mais qui obtient une bonne réponse fonctionnelle, maintenue dans le temps sous traitement par l'implant d'acétonide de fluocinolone. Elle met aussi l'accent sur la nécessité d'un suivi optimal de la pression intraoculaire (PIO).

Données de vie réelle : efficacité et tolérance

D'après la communication du Pr F. Matonti (Centre Monticelli-Paradis, Marseille)

Le Pr Frédéric Matonti a clôturé ce symposium en présentant trois études :

>>> **IRISS** [3] est une étude observationnelle multicentrique intégrant les données de 500 patients britanniques, allemands et portugais. Ces patients

étaient majoritairement pseudophaques (82,6 %). 5,2 % d'entre eux avaient une pression intraoculaire initiale supérieure à 21 mmHg (alors que c'était un critère d'exclusion des études pivotales FAME [4]), mais 23,3 % ont nécessité un traitement hypotonisant (la moitié en monothérapie), ce qui correspond à un taux d'hypertonie beaucoup moins élevé que dans l'étude pivotale FAME (38,4 % de recours à un traitement hypotonisant). Le taux de chirurgies filtrantes (1,2 %) était également 5 fois moins élevé que dans FAME.

Les patients de l'étude IRISS ont une distribution d'acuité visuelle différente de FAME : ils ont été traités de façon beaucoup plus large et avaient à la fois des acuités visuelles initiales plus élevées mais aussi plus basses que dans FAME. L'analyse en sous-groupes montrait d'ailleurs des résultats fonctionnels meilleurs chez les patients présentant un œdème maculaire plus récent (moins de 3 ans). Ceux qui présentaient des OMD anciens avaient une stabilisation de leur acuité visuelle (**fig. 2**).

>>> **MEDISOFT** [5] est une étude britannique dans laquelle 14,3 % des patients avaient déjà reçu déjà un traitement hypotonisant avant l'injection, 0,3 % avaient un antécédent de chirurgie filtrante et 89,6 % étaient pseudophaques. 7,2 % ont été opérés de la cataracte le jour de l'injection de l'implant

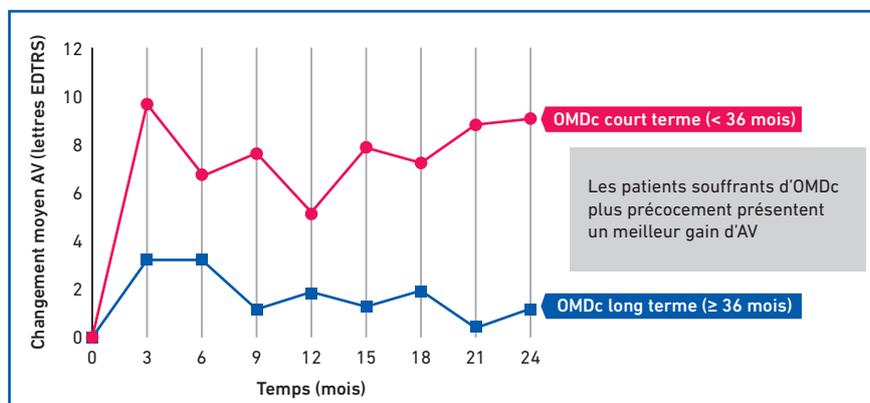


Fig. 2 : Étude IRISS. Tendence à obtenir de meilleurs résultats fonctionnels dans le groupe des OMD chroniques (OMDc) les plus récents (d'après [3]).

Congrès – SFO

d'acétonide de fluocinolone. Un tiers des patients avaient déjà été traités par corticostéroïdes (32,8 %).

Malgré les antécédents pressionnels, les résultats ne montrent pas plus d'hypertonie oculaire que dans le registre IRISS (13,9 % des patients ont nécessité un traitement hypotonisant : initiation, switch ou ajout), avec un pourcentage de patients nécessitant une chirurgie même inférieur (chirurgie filtrante dans 0,3 % des cas). La tolérance pressionnelle a été analysée en fonction des traitements précédents : les patients déjà traités par corticostéroïdes (dexaméthasone principalement) et n'ayant pas développé dans le passé d'événement pressionnel (pas d'hypertonie et pas de traitement hypotonisant) n'ont pas développé de problématique pressionnelle et n'ont pas nécessité de traitement hypotonisant. Il semblerait donc qu'un "prétest" thérapeutique par des corticostéroïdes soit un élément potentiellement prédictible à moyen terme (1,5 an de suivi) du fait que les patients ne développeront pas d'hyper-

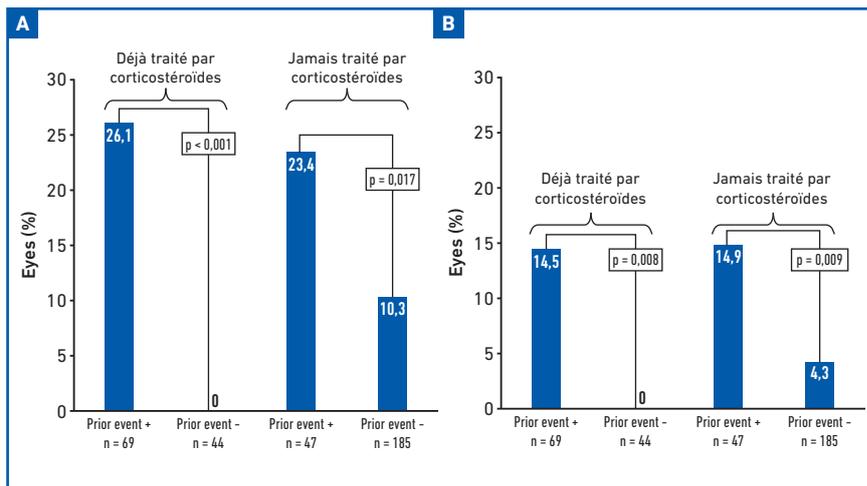


Fig. 3 : Prédiction basée sur un antécédent d'événement pressionnel (Prior event +) ou non (Prior event -) de la nécessité d'un traitement hypotonisant (A) ou de la survenue d'un pic d'hypertonie oculaire (> 30 mmHg) (B). Événement pressionnel : élévation PIO, glaucome, trabéculoplastie, chirurgie glaucome, trabéculéctomie, PIO > 21 mmHg, augmentation de la PIO de plus de 10 mmHg ou traitement hypotonisant (d'après [5]).

tonie potentiellement sévère, voire pas du tout d'hypertonie oculaire (fig. 3).

>>> Enfin, l'étude américaine PALADIN [6] publiée récemment a rapporté les données de 3 ans de suivi avant et 2 ans de suivi après l'injection

de l'implant d'acétonide de fluocinolone. L'analyse des résultats ne montre pas d'augmentation de la PIO moyenne chez les patients traités. 46 % des patients inclus ont été traités par hypotonisants mais il faut prendre en compte les différences de pratiques cliniques

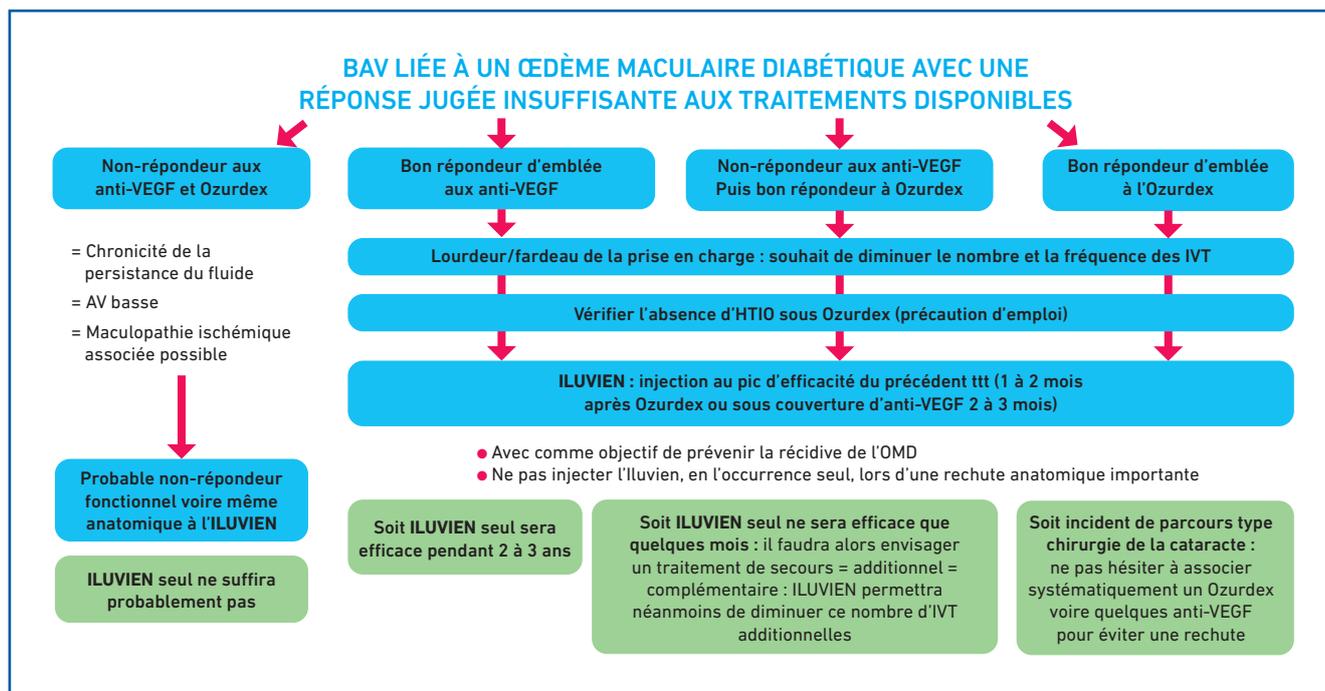


Fig. 4 : Algorithme de traitement proposé par le Pr L. Kodjikian.

entre les États-Unis et l'Europe. La valeur prédictive positive d'hypertonie oculaire en l'absence d'HTO préalable après corticostéroïdes est de 79,6 %, ce pourcentage augmente à 85 % si on ne prend en compte que les patients préalablement traités par un seul implant ou trois implants de dexaméthasone. La majorité des patients n'a pas nécessité de traitement supplémentaire pendant 12 mois après l'injection (**fig. 4**).

■ Conclusion

Les résultats anatomiques et fonctionnels de l'implant d'acétonide de fluocinolone en vraie vie sont comparables, voire supérieurs, à ceux des études interventionnelles. Les études mettent en exergue l'intérêt de traiter les OMD récents. La majorité des patients présentant une HTO sont contrôlés par un traitement topique.

Et traiter les patients par un implant de dexaméthasone permet de prédire la tolérance de l'implant d'acétonide de fluocinolone. La sélection du profil de patient semble influencer positivement la récupération fonctionnelle et la charge thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. REHAK M, BUSCH C, UNTERLAUFT JD *et al.* Outcomes in diabetic macular edema switched directly or after a dexamethasone implant to a fluocinolone acetonide intravitreal implant following anti-VEGF treatment. *Acta Diabetol*, 2020;57:469-478.
2. AHMED M, PUTRI C, QUHILL H *et al.* Evaluation of 0.2 µg/day fluocinolone acetonide (ILUVIEN) implant in a cohort of previously treated patients with diabetic macular oedema (DMO): a 36-month follow-up clinical case series. *BMJ Open Ophth*, 2020;5:e000484.
3. 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;103:1072-1077.
4. 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.
5. 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*, 2017;31:1707-1715.
6. MANSOUR SE, KIERNAN DF, ROTH DB *et al.* Two-year interim safety results of the 0.2 µg/day fluocinolone acetonide intravitreal implant for the treatment of diabetic macular oedema: the observational PALADIN study. *Br J Ophthalmol*, 2020 [Online ahead of print].

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