

## Congrès – SFO

# Échanges entre experts sur l'implant d'acétonide de fluocinolone

### COMPTE RENDU RÉDIGÉ PAR

S. BONNIN

Fondation Rothschild, PARIS.

Les Prs Stéphanie Baillif, Michel Weber et Laurent Kodjikian ont discuté de leur expérience concernant l'implant d'acétonide de fluocinolone lors d'un symposium diffusé le dimanche 9 mai 2021, dans le cadre du congrès annuel de la Société Française d'Ophtalmologie.

L'implant d'acétonide de fluocinolone est un implant de corticoïdes à libération très prolongée (quasiment 3 ans). Les intervenants utilisent ce produit depuis plus de 2 ans dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique (OMD) – indication pour laquelle l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et le remboursement sont validés – et ils ont rapporté leur expérience au cours de ce symposium. L'AMM a également été obtenue pour le traitement des uvéites non infectieuses, mais le remboursement ne l'est pas encore.

À travers quelques cas cliniques, les experts ont répondu à différentes questions de pratique quotidienne concernant la prise en charge de l'OMD.

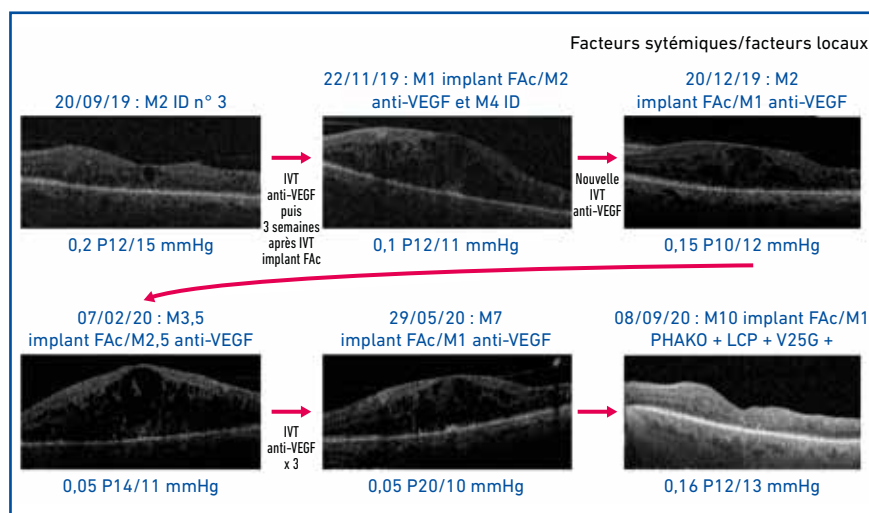
### Sélection du bon profil patient

Le Pr Weber a présenté le cas d'un patient diabétique de type 2, âgé de 76 ans, présentant un OMD depuis plus de 2 ans déjà traité par anti-VEGF puis par implant de

dexaméthasone (6 injections consécutives) et qui récidive à peu près tous les 3 mois. Ce patient a reçu une injection d'implant d'acétonide de fluocinolone un mois après l'implant de dexaméthasone. L'OCT a montré la persistance d'un épaississement maculaire important associé à de nombreux exsudats. Un an après l'implant d'acétonide de fluocinolone, devant l'absence d'évolution favorable, le patient a bénéficié d'un bilan complémentaire et notamment d'une angiographie au vert d'indocyanine qui a identifié des macroanévrismes traités par laser + implant de dexaméthasone, ce qui a permis une régression de l'OMD. Ce cas clinique illustre l'importance de la recherche des facteurs locaux et/ou systémiques de déstabilisation. Il est essentiel d'équilibrer les facteurs systémiques (HbA1c, tension artérielle, syndrome d'apnées du sommeil...), de vérifier par

une angiographie à la fluorescéine ou plutôt une ICG l'absence de microanévrismes ou de macroanévrismes qui pourraient bénéficier d'un traitement par laser et enfin d'opérer une éventuelle traction vitréomaculaire.

Le deuxième cas clinique présenté par le Pr Kodjikian est celui d'un patient de 59 ans, diabétique depuis 16 ans, dont la rétinopathie diabétique sévère a été inactivée par panphotocoagulation rétinienne. L'OMD a été traité par implant de dexaméthasone, anti-VEGF puis implant d'acétonide de fluocinolone, avec des résultats peu satisfaisants. Une chirurgie réalisée 10 mois après l'injection d'implant d'acétonide de fluocinolone et combinant une vitrectomie, la dissection d'une membrane épirétinienne et une chirurgie de cataracte a enfin permis un assèchement de l'OMD (fig. 1).



**Fig. 1 :** Rechercher les facteurs locaux associés à la persistance de l'œdème maculaire diabétique. Ici, l'implant d'acétonide de fluocinolone n'a pas permis d'assécher l'œdème maculaire chez ce patient, mais une chirurgie combinant une vitrectomie, la dissection d'une membrane épirétinienne et une chirurgie de cataracte a été réalisée 10 mois après l'injection de l'implant d'acétonide de fluocinolone. L'aspect postopératoire montre un assèchement de l'œdème maculaire (diapositive du Pr Kodjikian). ID : implant de dexaméthasone.

## Congrès – SFO

Un troisième cas décrit par le Pr Weber est un patient diabétique de 78 ans préalablement injecté par implant de dexaméthasone à 21 reprises et qui présente des récides tous les 4 mois. Ce patient a bien répondu à l'implant d'acétonide de fluocinolone, injecté 3 mois après l'implant de dexaméthasone : la rétine est restée "sèche" pendant près d'un an. Une petite récide focale a été notée à 18 mois de suivi ; elle correspondait à une télangiectasie capillaire traitée secondairement par laser, sans nécessité de réinjection.

### Statut du cristallin

Le Pr Baillif a présenté le cas d'un patient diabétique de 72 ans, plutôt mal équilibré (HbA1c : 9,9 %), traité pour OMD par des injections intravitréennes d'anti-VEGF + implant de dexaméthasone sans résultat très probant. 4 mois après la dernière injection d'implant de dexaméthasone, le patient a reçu un implant d'acétonide de fluocinolone qui a asséché l'œdème. Mais, au bout de 7 mois, le patient a de nouveau consulté pour une baisse marquée de son acuité visuelle liée à l'aggravation franche de sa cataracte. La chirurgie a permis une bonne amélioration de l'acuité visuelle, mais elle a été suivie d'une récide de l'OMD traitée par 3 injections supplémentaires d'implant de dexaméthasone. Il s'agit donc ici d'une exacerbation de l'inflammation générée par la chirurgie de la cataracte, ce qui pose la question de la nécessité de traiter de façon systématique un épisode inflammatoire aigu comme celui généré par exemple par une chirurgie de la cataracte.

### Tolérance

Les trois experts n'injectent pas d'implant d'acétonide de fluocinolone sans avoir réalisé de test préalable par une injection d'implant de dexaméthasone. Cette séquence permet de connaître le profil d'efficacité et de tolérance des

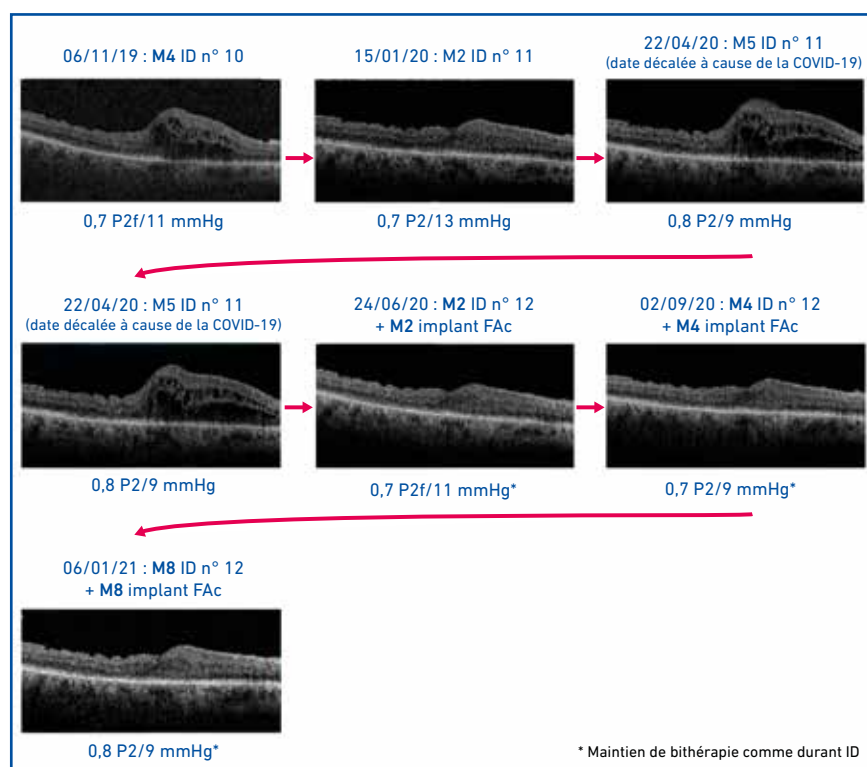
corticoïdes pour chaque patient, avant d'envisager le traitement par implant d'acétonide de fluocinolone. La chronologie des deux traitements peut également être adaptée.

### Existe-t-il des critères de sélection pour "switcher" entre corticoïdes ?

Pour répondre à cette question, le Pr Kodjikian a décrit le cas d'un patient présentant une uvéite intermédiaire/postérieure traitée par plusieurs injections d'implant de dexaméthasone (12 en 24 ans). Au cours du suivi, une petite hypertonie oculaire a été notée mais sans neuropathie optique glaucomateuse avérée. Elle a néanmoins

nécessité la prescription d'une bithérapie hypotonisante. Les injections d'implant de dexaméthasone ont été bien tolérées grâce à cette bithérapie et efficaces, mais au prix d'un intervalle court et stable d'injections (tous les 3 à 4 mois). Le patient a alors bénéficié de l'injection d'un implant d'acétonide de fluocinolone une semaine après la dernière injection d'implant de dexaméthasone. L'OMD n'a pas récidivé pendant les 8 mois qui ont suivi cette injection, la pression intraoculaire n'a pas été modifiée mais le patient était toujours sous bithérapie hypotonisante (fig. 2).

Dans un deuxième temps, le Pr Baillif a présenté le cas d'un patient de 74 ans, diabétique, hypertendu et traité pour OMD bilatéral depuis 2013. Le patient



**Fig. 2 :** Switch de l'implant de dexaméthasone à l'implant d'acétonide de fluocinolone. Cas d'un patient présentant une uvéite intermédiaire/postérieure traitée par plusieurs implants de dexaméthasone (12 implants en 24 ans). Au cours des injections, une petite hypertonie oculaire a été notée et nécessité la prescription d'une bithérapie hypotonisante, sans neuropathie optique glaucomateuse avérée. Les injections d'implant de dexaméthasone ont été bien tolérées grâce à cette bithérapie et efficaces, mais au prix d'un intervalle court et stable d'injections (tous les 3 à 4 mois). Le patient a bénéficié de l'injection d'un implant d'acétonide de fluocinolone une semaine après la dernière injection d'implant de dexaméthasone. Le suivi a montré l'absence de récide de l'œdème maculaire 8 mois après l'injection de l'implant d'acétonide de fluocinolone, sans modification de la pression intraoculaire en ayant maintenu la bithérapie (diapositive du Pr Kodjikian). ID : implant de dexaméthasone.

consulte à chaque récurrence de l'œdème en raison de la gêne visuelle ressentie. Il a été traité par 15 injections d'implant de dexaméthasone à chaque œil et par  $\beta$ -bloquants en monothérapie. En février 2019, des injections bilatérales d'implant d'acétonide de fluocinolone sont prescrites, mais cela ne suffit pas et le patient doit également recevoir des injections complémentaires d'implant de dexaméthasone. Au cours du suivi, la pression intraoculaire a augmenté sur l'un des deux yeux injectés, nécessitant la réalisation d'un laser SLT avec bon résultat pressonnier.

### Existe-t-il un timing d'injection optimal ?

Le Pr Weber a expliqué qu'en vraie vie, chez les patients récidivant de façon rapprochée, il faut injecter l'implant d'acétonide de fluocinolone assez rapidement, 1 à maximum 4 semaines après l'implant de dexaméthasone. La **figure 3** montre la variation au cours du temps des concentrations de l'acétonide de fluocinolone et de la dexaméthasone après injection. La concentration de dexaméthasone, très élevée initiale-

ment, diminue dès le troisième mois, alors que la concentration de l'implant d'acétonide de fluocinolone est stabilisée à cette même période, permettant de prendre le relais. L'injection d'implant d'acétonide de fluocinolone permet ainsi de maintenir stable la concentration intravitréenne de corticoïdes dans le temps, évitant les variations induites par les injections cumulées d'implant de dexaméthasone [1-4].

### Diminution du fardeau thérapeutique

L'implant d'acétonide de fluocinolone permet également de réduire le fardeau thérapeutique lié à l'œdème maculaire. En effet, dans une étude publiée récemment [5], il a été démontré que plus de 70 % des patients rapportent que leur OMD affecte négativement leurs activités quotidiennes et 33,1 % d'entre eux considèrent que les visites fréquentes chez l'ophtalmologiste ont un impact négatif sur leur qualité de vie.

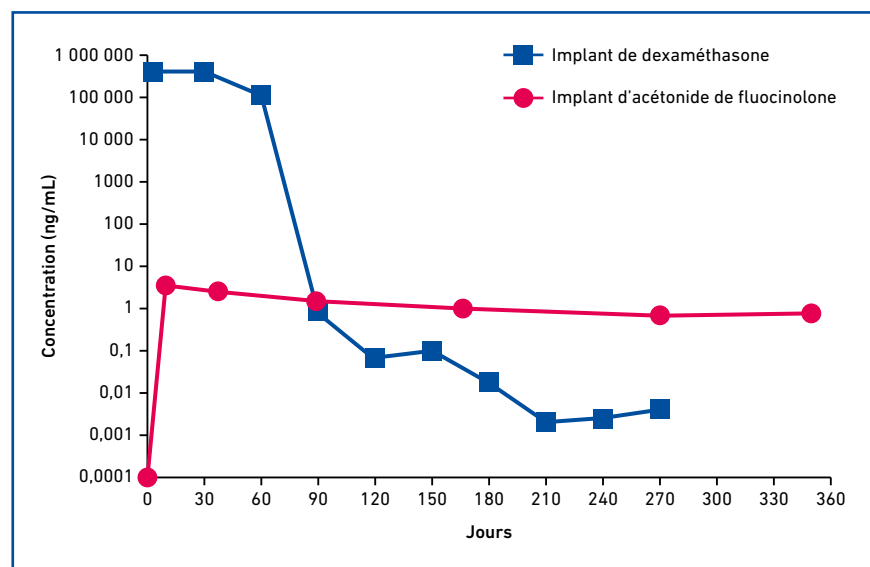
Le Pr Baillifa illustre cette donnée par le cas d'une patiente de 72 ans, hypertendue, diabétique et en surpoids (**fig. 4**).

Le diabète et l'hypertension artérielle étaient bien équilibrés et son syndrome d'apnées du sommeil appareillé. La patiente a été traitée pour OMD par anti-VEGF, mais le suivi était irrégulier car elle partage son temps entre la Tunisie et la France. Devant la difficulté à assurer un traitement optimal par anti-VEGF, des implants de dexaméthasone (sans problème d'hypertonie oculaire) et d'acétonide de fluocinolone ont été injectés. Ce dernier traitement a permis de maintenir l'acuité visuelle sans complication à long terme puisqu'après 12 mois de traitement, l'œdème maculaire n'a pas récidivé, avec un maintien de l'acuité visuelle.

### Quel algorithme de traitement ? Que retenir ?

Le Pr Kodjikian a détaillé son algorithme de traitement de l'œdème maculaire diabétique (**fig. 5**). L'implant de dexaméthasone peut être proposé en première ou en deuxième intention lorsque les patients sont insuffisamment répondeurs aux anti-VEGF. Après injection de l'implant de dexaméthasone, trois situations peuvent être envisagées :

- soit le patient est un bon répondeur et l'intervalle entre deux injections est acceptable : on poursuit ce traitement ;
- soit le patient est bon répondeur mais l'intervalle entre deux injections n'est pas acceptable : on vérifiera la tolérance du traitement (absence d'hypertonie oculaire après 1 ou 2 injections) et on pourra envisager de passer à l'implant d'acétonide de fluocinolone ;
- soit le patient ne répond pas ou insuffisamment à l'implant de dexaméthasone et plusieurs possibilités peuvent être envisagées : switch à une monothérapie anti-VEGF si cela n'a pas été proposé auparavant, vérification des facteurs de risque locaux et systémiques, implant d'acétonide de fluocinolone ou combo (implant de dexaméthasone + anti-VEGF) ou vitrectomie + pelage membrane épirétinienne/membrane limitante interne.



**Fig. 3 :** Timing d'injection et pharmacocinétique. Concentrations au cours du temps de l'acétonide de fluocinolone et de la dexaméthasone suite aux injections intravitréennes d'implant de dexaméthasone et d'implant d'acétonide de fluocinolone.

## Congrès – SFO

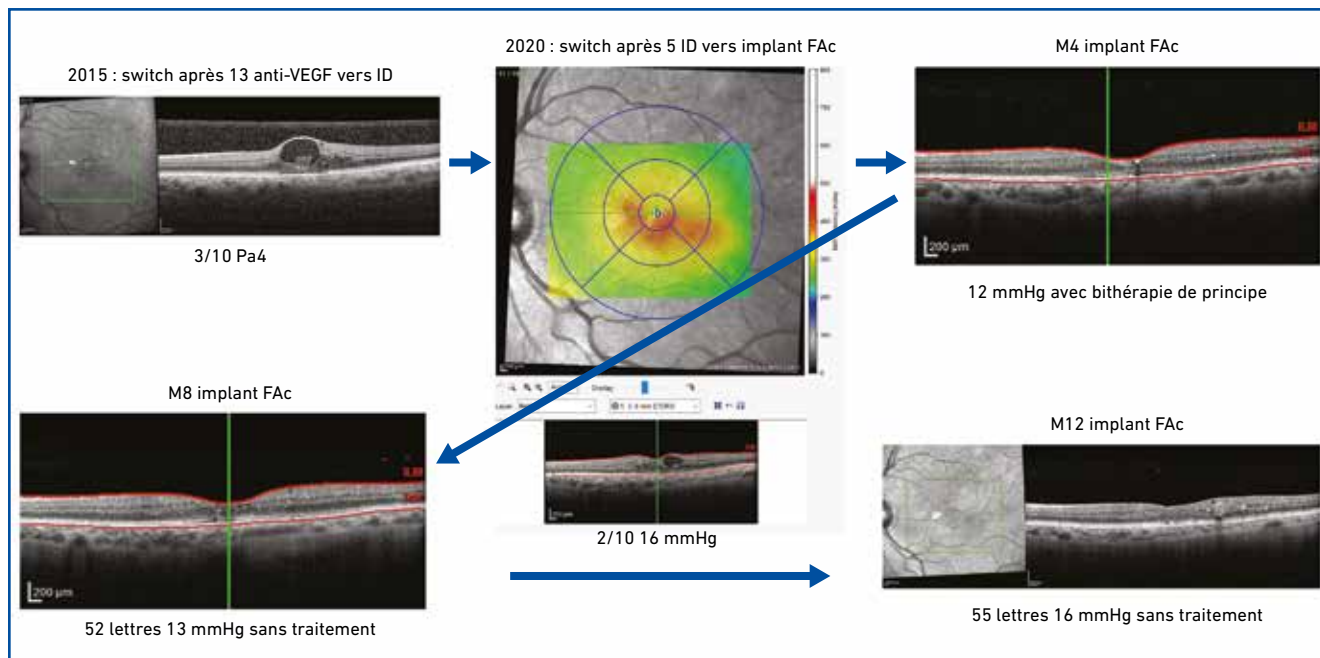


Fig. 4 : Résumé du cas clinique présenté par le Pr Baillif.

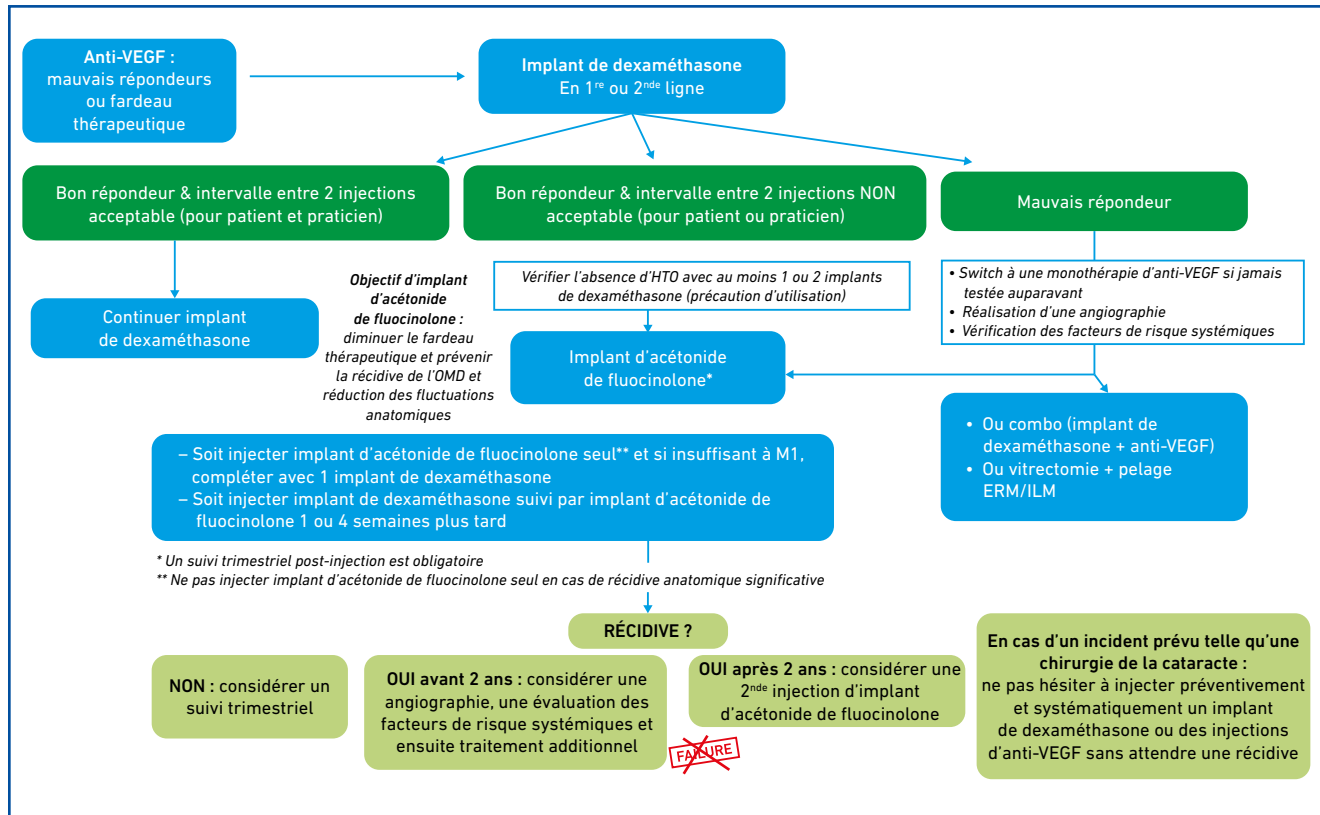


Fig. 5 : Algorithme de traitement de l'œdème maculaire diabétique. Considérations de traitement pour les œdèmes maculaires diabétiques centraux avec une atteinte de l'acuité visuelle et une réponse jugée insuffisante avec les traitements disponibles, après un contrôle optimal des facteurs systémiques (diapositive du Pr Kodjikian).

Les objectifs du traitement par implant d'acétonide de fluocinolone sont les suivants :

- diminuer le fardeau thérapeutique ;
- prévenir la récurrence de l'œdème maculaire diabétique ;
- réduire les fluctuations anatomiques.

L'implant d'acétonide de fluocinolone peut être injecté seul si l'œdème maculaire est bien contrôlé ou être précédé d'une injection d'implant de dexaméthasone 1 à 4 semaines avant.

En cas de récurrence de l'œdème maculaire après l'injection d'implant d'acétonide de fluocinolone, la conduite à tenir dépend du délai de la récurrence :

- si la récurrence survient dans les 2 premières années, il faudra envisager des traitements additionnels et encore et toujours rechercher des facteurs locaux et/ou systémiques qui pourraient être traités. Ces traitements additionnels ne

sont pas synonymes d'échec de l'implant d'acétonide de fluocinolone, qui a pour but de prévenir les récurrences et donc surtout de permettre la réduction du nombre de ces traitements additionnels ;

- si la récurrence survient après 3 ans, on peut considérer une deuxième injection d'implant d'acétonide de fluocinolone ;
- en cas de chirurgie de cataracte, il ne faut pas hésiter à injecter systématiquement et préventivement l'implant de dexaméthasone.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. WHITCUP SM, CIDLOWSKI JA, CSAKY KG *et al.* Pharmacology of corticosteroids for diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018;59:1-12.
2. CAMPOCHIARO PA, HAFIZ G, SHAH SM *et al.* Sustained ocular delivery of fluocinolone acetonide by an intravitreal insert. *Ophthalmology*, 2010;117:1393-1399.e3.
3. CAMPOCHIARO PA, NGUYEN QD, HAFIZ G *et al.* Aqueous levels of fluocinolone acetonide after administration of fluocinolone acetonide inserts or fluocinolone acetonide implants. *Ophthalmology*, 2013;120:583-587.
4. CHANG-LIN J-E, BURKE JA, PENG Q *et al.* Pharmacokinetics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and nonvitrectomized eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011;52:4605-4609.
5. FAJNKUCHEN F, DELYFER M-N, CONRATH J *et al.* Expectations and fears of patients with diabetes and macular edema treated by intravitreal injections. *Acta Diabetol*, 2020;57:1081-1091.

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