Congrès – JRO

Implant d'acétonide de fluocinolone : déjà 3 ans !

COMPTE RENDU RÉDIGÉ PAR
A. GIOCANTI-AURÉGAN
Hôpital Avicenne, Université Sorbonne Nord, BOBIGNY.

C'est dans le cadre des Journées de Réflexions Ophtalmologiques que le laboratoire Horus Pharma a organisé un symposium sur les résultats à 3 ans de l'implant d'acétonide de fluocinolone, avec la participation des Prs S. Baillif, A. Giocanti-Aurégan, F. Matonti et R. Tadayoni. En voici les principaux points forts.

Profil patient et troisième ligne de traitement

D'après la communication du Pr F. Matonti (Marseille).

L'œdème maculaire diabétique (OMD) est avant tout une pathologie inflammatoire. En effet, l'activation des cellules gliales de Müller et de la microglie sont à l'origine d'une réaction inflammatoire locale, entraînant la production de cytokines inflammatoires et l'activation des voies VEGF-dépendantes. Il est donc possible d'observer de grandes variations de profil des patients : certains patients seront davantage VEGF-dépendants et d'autres davantage corticoïdes-dépendants. L'utilisation de corticoïdes dans le traitement de l'OMD est donc tout à fait logique, avec notamment une inhibition de la voie de l'acide arachidonique, une action inhibitrice partielle de la voie du VEGF et une amélioration de la maturation de la barrière hématorétinienne interne.

L'implant d'acétonide de fluocinolone (Fac) a une autorisation de mise sur le marché dans le traitement des OMD depuis plusieurs années, mais limitée aux OMD chronicisés car en 3e ligne thérapeutique et avec une attention particulière sur la sécurité pressionnelle.

L'utilisation en vraie vie révèle certaines caractéristiques du produit et certains avantages qui n'apparaissaient pas dans les études pivotales, dans lesquelles les patients sont très sélectionnés. L'étude IRISS a notamment montré que l'utilisation précoce de l'implant Fac permet des résultats fonctionnels supérieurs dans le traitement de l'OMD récent comparativement à un traitement mis en route plus tardivement sur des OMD plus anciens et probablement plus dégénératifs [1]. L'étude USER a, elle aussi, indiqué qu'une utilisation précoce de l'implant Fac permet des résultats beaucoup plus pérennes et un moindre recours aux traitements additionnels [2]. Enfin, l'étude PALADIN a établi l'intérêt de traiter précocement les patients, afin d'éviter une chronicisation de l'OMD et une dégénérescence du tissu rétinien [3].

Les études de vraie vie retrouvent également une bonne tolérance concernant la pression intraoculaire (PIO). En effet, l'étude de Bailey *et al.* a montré que l'injection préalable de dexaméthasone (DEX-implant) ne provoquant pas d'hypertonie oculaire (HTO) avait une bonne valeur prédictive positive concernant la tolérance pressionnelle future de l'implant Fac [4]. Ces résultats sont confirmés par l'étude PALADIN qui retrouve une valeur prédictive positive (VPP) de près de 80 % en cas d'absence d'HTO après injection de dexaméthasone [3].

Le Pr Frédéric Matonti a également présenté, au travers de cas cliniques, son expérience concernant la possibilité d'une utilisation plus précoce de l'implant Fac, permettant à la fois un espacement des injections, et la possibilité de l'utiliser en 2e intention suite à une bonne tolérance pressionnelle et une bonne efficacité des injections de DEX-implants. La ***figure 1*** propose un algorithme de traitement des OMD intégrant l'implant Fac en 2e ou 3e intention. Les experts ont souligné qu'ils utilisent toujours le DEX-implant avant l'implant Fac afin de dépister les effets secondaires pressionnels.

PIO et acétonide de fluocinolone

D'après la communication du Pr S. Baillif (Nice).

L'efficacité sur la PIO et la tolérance sont le miroir du profil de libération de chaque molécule (***fig. 2***). Le pic de PIO après l'injection de DEX-implant survient autour du 2e mois, qui correspond également au pic d'efficacité, puis la PIO décline ensuite jusqu'au 6e mois. En revanche, après l'implant Fac, la PIO augmente entre le 3e et le 12e mois puis décroît entre le 12e et le 30e mois.

Au cours des études FAME de phase III, tous les patients souffrant de glaucome et d'HTO ont été exclus [5]. Malgré tout,

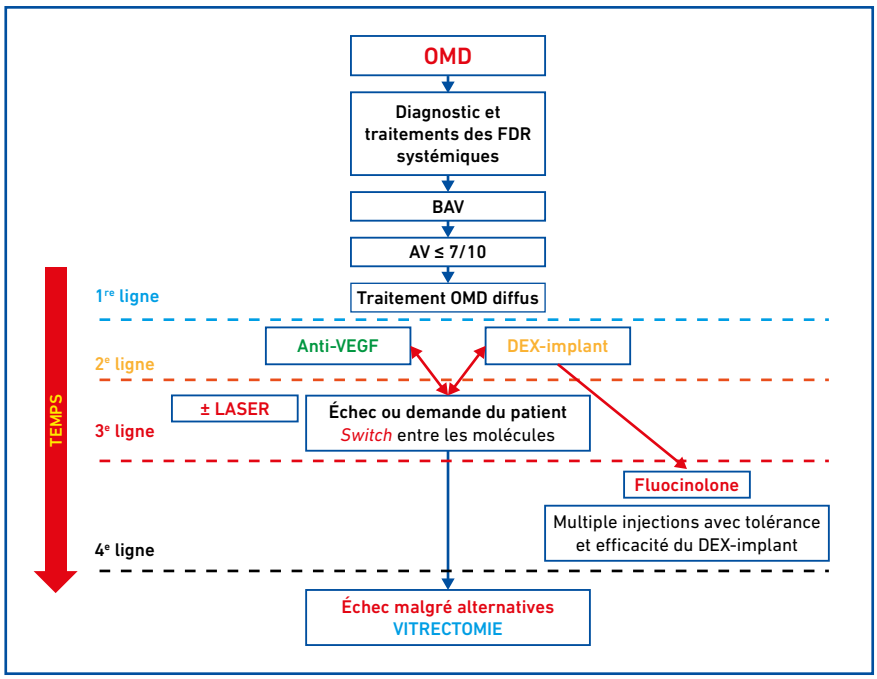

Fig. 1.

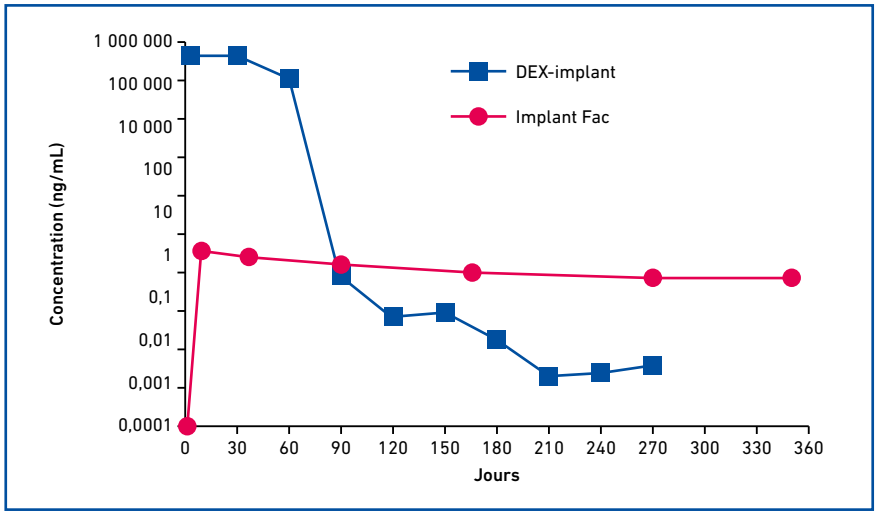

Fig. 2.

37,1 % des yeux ont souffert d'élévation de la PIO, une chirurgie filtrante était réalisée dans 4,8 % des cas et une trabéculoplastie sélective au laser (SLT) dans 1,3 % des cas.

Au cours des études de vraie vie, sur des patients moins sélectionnés que dans les études pivotales, se pose la question du risque pressionnel. Or, dans l'étude MEDISOFT, la PIO sur 12 mois augmente en moyenne de 3,1 mmHg puis décroît entre M12 et M30 [4]. La pression reste inférieure à 21 mmHg en moyenne tout au long de l'étude. Il n'y a pas, dans cette étude, de surcroît de risque par rapport à l'étude pivotale FAME.

L'étude USER présente le profil des patients avant et après implant Fac. Les taux d'événements pressionnels y restent également comparables aux études pivotales.

Dans l'étude française rétrospective du CFSR (Club francophone des spécialistes de la rétine), portant sur 113 yeux de 86 patients âgés en moyenne de 69,8 ans avec un suivi moyen de 7,6 mois, les patients pouvaient être traités par implants Fac malgré la présence d'une HTO ou d'un glaucome. Tous ont bénéficié d'un traitement préalable par DEX-implant. Parmi les patients, 25,6 % recevaient préalablement des traitements hypotonisants et 3 avaient déjà bénéficié d'un SLT. Les patients avaient en moyenne reçu 6,3 injections de DEX-implant avant l'implant Fac, avec un délai moyen entre chaque injection de 14,8 semaines. Le délai moyen entre le dernier DEX-implant et l'implant Fac était de 11,12 semaines. La PIO initiale moyenne était de 19 mmHg avant l'implant Fac, 4 patients avaient une PIO > 25 mmHg dont 2 > 30 mmHg. Après l'implant Fac, 18 patients avaient une PIO > 21 mmHg (50 % d'entre eux avaient déjà un traitement hypotonisant avant l'implant Fac). Dans cette étude, le traitement de l'HTO a nécessité 1 SLT et 1 chirurgie de type MIGS (*minimally invasive glaucoma surgery*), mais les patients étaient déjà glaucomateux. Aucune différence pressionnelle n'est mise en évidence entre les patients injectés par Fac moins ou plus de 2 mois après le DEX-implant.

Enfin, il apparaît possible de prédire l'élévation de la PIO après implant Fac. L'étude USER souligne l'importance de réaliser un test par corticoïdes (DEX-implant) avant l'injection d'un implant Fac, car il existe une bonne VPP de l'absence d'HTO [2]. Si aucun épisode de PIO > 25 mmHg sous DEX-implant ne survient, il y a alors peu de risque d'observer un épisode d'HTO > 25 mmHg après implant Fac [2]. L'étude MEDISOFT confirme l'importance de la sélection du patient : en

Congrès – JRO

effet, dans cette étude, lorsqu'il n'y a pas d'HTO après DEX-implant, il n'y a pas d'HTO après implant Fac [4].

Au total, la tolérance pressionnelle de l'implant Fac est bonne dans les études pivotales et de vraie vie mais nécessite une sélection rigoureuse, avec un test préalable aux corticoïdes (test intravitréen par DEX-implant), et d'écarter les patients avec HTO mal équilibrée sous monothérapie. Il est également nécessaire de rester vigilant après injection d'implant Fac et de suivre la PIO tous les 3 mois.

Stabilité anatomique chez le patient atteint d'OMD

D'après la communication du Pr A. Giocanti-Aurégan (Bobigny).

Cette présentation avait pour but de rappeler les 4 objectifs de l'utilisation de l'implant Fac dans le traitement de l'OMD.

>>> Objectif 1 : amélioration de la fonction visuelle et de l'anatomie

Au travers d'une revue de la littérature [6], on voit qu'il existe une corrélation anatomo-clinique dans 77 % des études publiées sur l'implant Fac. Ce qui signifie que, dans ces études, l'amélioration de l'anatomie (diminution ≥ 20 % de l'épaisseur rétinienne centrale, ERC) est associée à une amélioration de la fonction (gain visuel ≥ 5 lettres ETDRS).

>>> Objectif 2 : maintien d'un assèchement anatomique dans le temps

L'assèchement obtenu sous implant Fac est également maintenu au cours du temps, même si des traitements additionnels sont parfois nécessaires. De plus, cette stabilité au cours du temps permet de réduire le fardeau thérapeutique et ainsi d'améliorer la compliance des patients dans leur suivi, élément indispensable à l'efficacité thérapeutique chez les patients atteints d'OMD.

>>> Objectif 3 : diminution des fluctuations de l'épaisseur rétinienne

Les fluctuations de l'épaisseur rétinienne correspondent à un nouveau biomarqueur, qui représente la variation de l'amplitude rétinienne centrale au cours du temps. Ce biomarqueur est appelé RTA dans la littérature internationale (*retinal thickness amplitude*). Dans la plupart des études de vraie vie, l'amplitude rétinienne diminue après implant Fac par rapport à la période avant injection de l'implant Fac. Il est en effet important de distinguer deux types de variation de l'ERC [7], qui ont toutes deux une ERC moyenne identique, mais avec des fluctuations très importantes (courbe rouge) qui s'opposent à de faibles fluctuations (courbe bleue ; ***fig. 3***). Enfin, il existe une corrélation partielle entre l'importance des fluctuations d'ERC et une mauvaise acuité visuelle finale après traitement. C'est pourquoi il semble désormais important de considérer ce paramètre afin de tenter de limiter l'amplitude de variation de l'ERC au cours du temps.

>>> Objectif 4 : protection de la rétine

Des analyses électrorétinographiques ont été conduites chez des patients avant et après implant Fac : l'onde B, reflet des couches rétiniennes intermédiaires, et l'onde PhNR, reflet de la rétine interne, présentent une amélioration de leur amplitude sous implant Fac comparativement à l'œil controlatéral. L'épaisseur de la rétine interne au cours de la période avant injection d'implant Fac a également été étudiée dans deux régions maculaires. L'épaisseur de la rétine interne correspond à l'épaisseur de la couche des fibres optiques, celle des cellules ganglionnaires et de la plexiforme interne. Un ralentissement de l'amincissement de la rétine interne au cours du temps est mis en évidence après injection de l'implant Fac par rapport à une période de même durée avant implant Fac, celui-ci ralentirait donc l'amincissement progressif de la rétine interne au cours de l'OMD.

Efficacité à long terme

D'après la communication du Pr R. Tadayoni (Paris).

Le Pr Ramin Tadayoni a présenté une étude réalisée dans le service d'ophtalmologie de l'hôpital Lariboisière (Paris), au cours de laquelle 16 implants Fac avaient été injectés il y a plus de 5 ans dans le cadre d'une utilisation compassionnelle chez des patients atteints d'OMD, avant sa disponibilité en France. Il s'agissait d'une population dans laquelle l'implant Fac était injecté en dernier recours thérapeutique.

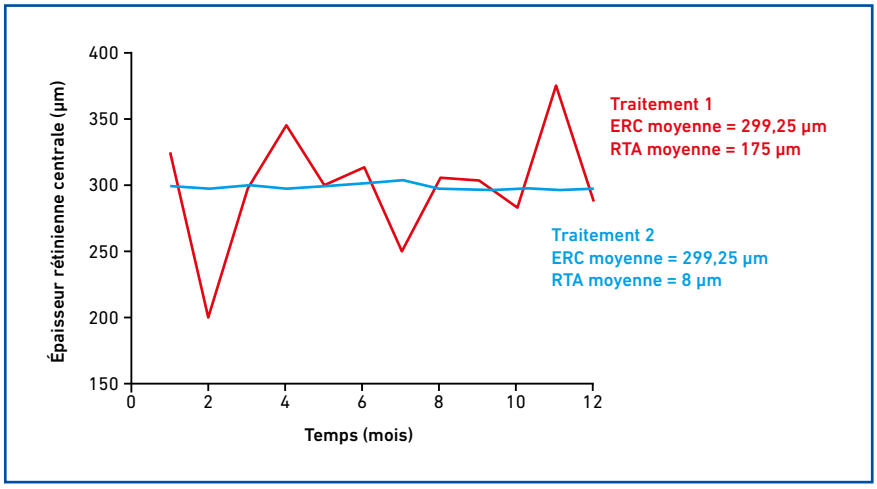

Fig. 3 : ERC : épaisseur rétinienne centrale ; RTA : amplitude de l'épaisseur rétinienne.

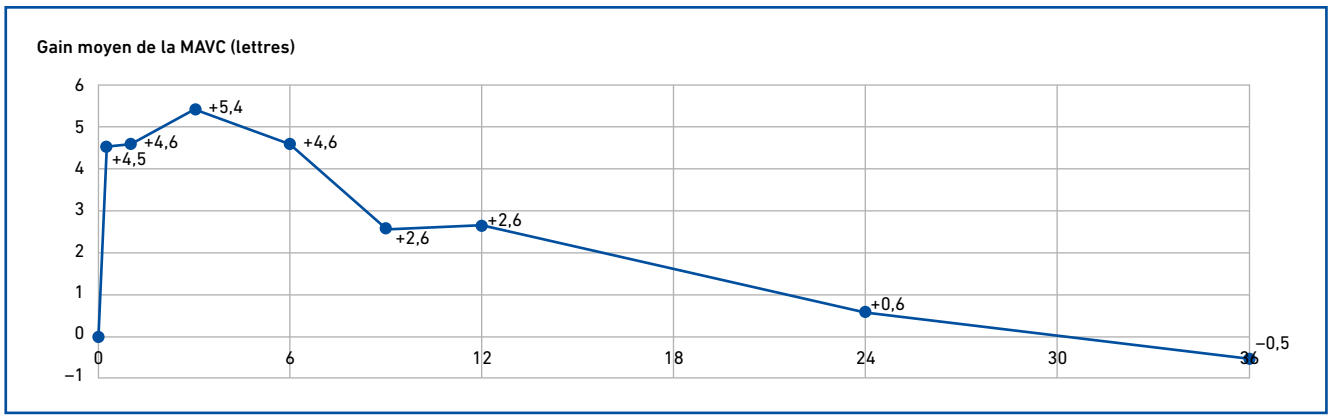

Fig. 4.

Cette étude confirme que l'ERC a beaucoup diminué sous traitement par implant Fac, mais cette diminution peut prendre plusieurs mois (épaisseur rétinienne avant Fac de 648 µm). Concernant le gain visuel, les patients avec une acuité visuelle initiale avant Fac de 36,1 lettres présentaient un gain initial puis une perte visuelle moyenne (***fig. 4***). À 3 ans, 27 % des patients présentaient une amélioration > 15 lettres. Ces résultats visuels s'expliquent par une utilisation de l'implant Fac en dernier recours avec des altérations rétiniennes déjà évoluées (altérations majeures de la ligne des photorécepteurs pour 7 patients, soit 41 %).

Dans cette étude, les auteurs notent un cas de chirurgie pour HTO, mais il s'agissait de patients non sélectionnés sur leur statut hypertone ou glaucomateux avant l'administration de l'implant Fac. Enfin, 45 % des patients n'ont pas été réinjectés au terme des 3 ans après implant Fac (55 % ont été réinjecté). Aucun traitement par laser n'a été réalisé et 100 % des patients phaques ont été opérés de cataracte au cours de l'étude.

En conclusion, l'implant Fac est efficace chez les patients atteints d'OMD pour améliorer l'acuité visuelle tout en réduisant considérablement le nombre d'injections intravitréennes. L'étude sur le suivi au-delà des 3 ans est en cours et suggère pour l'instant qu'un grand nombre de patients n'a pas/plus eu besoin d'être réinjecté, mais ces résultats nécessitent d'être confirmés.

Depuis cette série, nous avons appris à mieux sélectionner les patients : à la fois sur la tolérance pressionnelle par un test au DEX-implant et à la fois sur la capacité d'amélioration fonctionnelle en traitant des patients avant la phase terminale de l'OMD. Enfin, il faut noter que ce traitement a considérablement amélioré la qualité de vie de nombreux patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Chakravarthy U, Taylor SR, Koch FHJ *et al.* Changes in intraocular pressur after intravitreal fluocinolone acetonide (ILUVIEN): real-world experience in three European countries. *Br J Ophthalmol*, 2019;103:1072-1077.
2. Eaton A, Koh SS, Jimenez J *et al.* The User study: a chart review of patients receiving a 0,2 µg/day fluocinolone acetonide implant for diabetic macular edema. *Ophthalmol Ther*, 2019;8:51-62.
3. 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: observational PALADIN study. *Br J Ophthalmolol*, 2021;105:414-419.
4. 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;31:1707-1714.
5. Campocchiaro 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.
6. Kodjikian L, Baillif S, Creuzot-Garcher C *et al.* Real-world efficacy and safety of fluocinolone acetonide implant for diabetic macular edema: a systematic review. *Pharmaceutics*, 2021;13:72.
7. Riemann CD, Eaton AM, Cutino A. Reduction in retinal thickness fluctuations after treatment with fluocinolone acetonide implant for DME: a post-hoc analysis of the USER study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2020;51:298-306.

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