Quelles sont les indications de l'implant intravitréen d'acétonide de fluocinolone pour les uvéites postérieures ?

RÉSUMÉ : L'implant d'acétonide de fluocinolone en injection intravitréenne permet une libération prolongée sur 36 mois de faibles doses de corticoïdes. C'est un traitement de première intention en prévention des rechutes d'uvéites postérieures non infectieuses avec atteinte unilatérale ou bilatérale asymétrique, dont l'étiologie ne nécessite pas de traitement systémique ou en complément d'un traitement systémique mal toléré ou inefficace. Il permet une augmentation du délai de première récidive inflammatoire et diminue le nombre de traitements additionnels.
En pratique, il est administré lors d'une récidive inflammatoire après une injection d'un implant de dexaméthasone ayant démontré son efficacité et sa bonne tolérance. Ses limites sont la nécessité d'un traitement systémique associé en cas d'atteinte choroïdienne et/ou systémique et ses effets indésirables (hypertonie oculaire, cataracte).

→ **T. SALES DE GAUZY, B. BODAGHI**
Service d'Ophtalmologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS.

L'utilisation de la voie locale est en plein essor dans le traitement des uvéites postérieures. En effet, elle présente plusieurs avantages tels qu'une concentration dans l'humeur aqueuse et le vitré bien supérieure à la voie générale, une moindre diffusion systémique et le respect de la posologie indépendamment de l'observance du patient. L'implant d'acétonide de fluocinolone (FAc) est un dispositif à usage intraoculaire à libération prolongée de corticoïde. Il a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en 2019 pour la prévention de la rechute de l'uvéite non infectieuse récidivante affectant le segment postérieur de l'œil, avec atteinte unilatérale ou bilatérale asymétrique, permettant d'augmenter l'arsenal thérapeutique des uvéites postérieures dans des indications précises.

Caractéristiques et modalités d'administration

L'implant FAc est un micro-implant cortisonique non biodégradable (polyimide, de 3,5 mm de long × 0,37 mm de diamètre) délivrant 190 microgrammes de FAc sur 36 mois (***fig. 1***). Sa pharmacocinétique est différente de celle de l'implant de dexaméthasone. En effet, la dose de fluocinolone délivrée est plus faible mais maintenue sur une période de 36 mois quand la dexaméthasone délivre rapidement une dose élevée qui va diminuer progressivement sur 3 mois. Ce n'est donc pas un traitement d'attaque mais un traitement préventif dont le but est de prolonger la période de rémission de l'inflammation (***fig. 2***).

Il se présente sous la forme d'un stylo préchargé permettant de délivrer le médicament au cours d'une injection intravitréenne (IVT) 25 G sans nécessité de tunnellisation.

Place dans le traitement des uvéites postérieures

1. Algorithme de traitement des uvéites postérieures

Les principaux objectifs de la prise en charge des uvéites postérieures sont, d'une part, de contrôler rapidement l'inflammation locale et de prévenir ses récidives afin d'éviter les complications de type œdème maculaire cystoïde responsable de cécité et, d'autre part, de traiter une éventuelle maladie systémique ou auto-immune sous-jacente. La corticothérapie est la base du traitement des uvéites postérieures non infectieuses (***fig. 3***) [1].

En cas d'atteinte bilatérale et ou d'atteinte systémique associée, le premier traitement à mettre en place est une corticothérapie générale 1 mg/kg/j suivie d'une décroissance, plus ou moins associée à un traitement d'épargne en

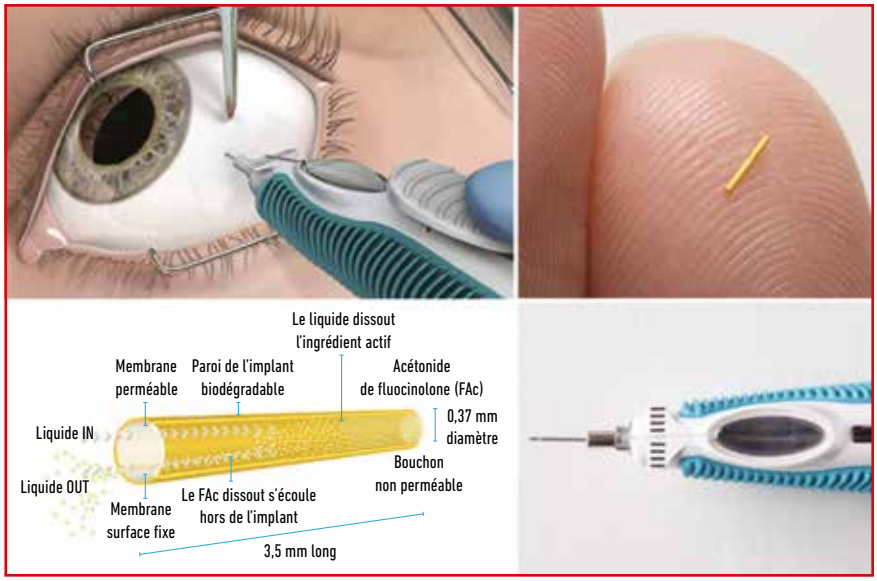

Fig. 1 : Présentation de l'implant d'acétonide de fluocinolone et de sa voie d'administration intravitréenne.

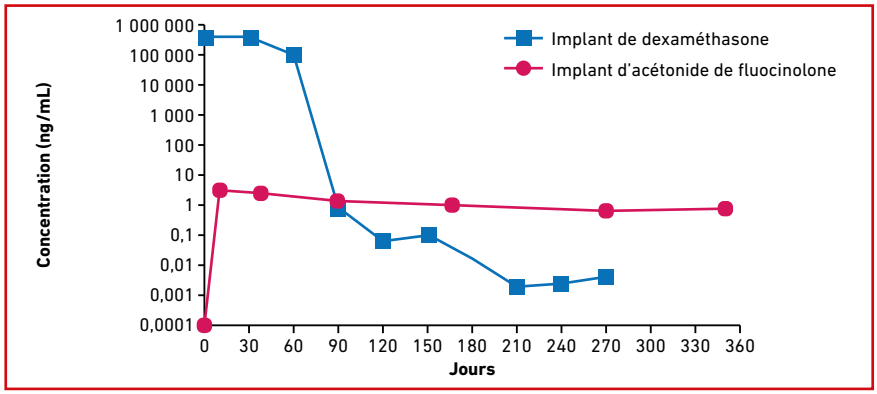

Fig. 2 : Pharmacocinétique en administration intravitréenne de l'implant de dexaméthasone et de l'implant d'acétonide de fluocinolone.

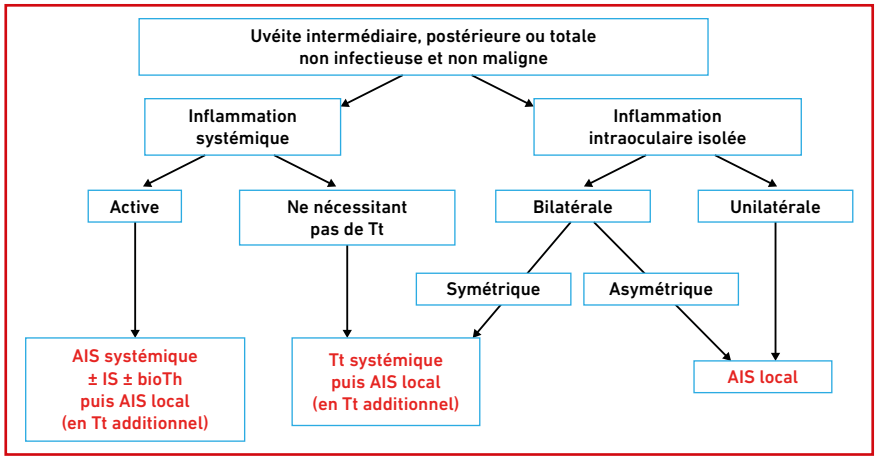

Fig. 3 : Algorithme de traitement dans l'uvéite postérieure non infectieuse. Tt : traitement ; AINS : anti-inflammatoire stéroïdien ; IS : immunosuppresseur ; BioTh : biothérapie.

cas de corticodépendance (> 7,5 mg/j) ou d'emblée en cas de maladie de Behçet et d'ophtalmie sympathique.

En cas d'inflammation unilatérale ou asymétrique sans manifestation extra-oculaire associée, de contre-indications aux traitements systémiques, d'atteinte réfractaire et/ou d'œdème maculaire, on favorisera une corticothérapie locale [2]. Les principaux effets indésirables de la corticothérapie locale sont l'hypertonie oculaire (HTO) de 10 à 30 % des cas et une cataracte induite. Ainsi, on évitera son utilisation en cas d'HTO et/ou glaucome non contrôlé ou nécessitant plus d'un traitement, et chez le sujet jeune avec cristallin clair [1].

Une corticodépendance à haute dose (> 30 mg/j) ou corticorésistance devra faire suspecter une pseudo-uvéite et faire rechercher plus particulièrement une infection et un lymphome vitréorétinien.

2. Traitement local des uvéites postérieures actives

Les injections périoculaires de triamcinolone et intravitréennes de dexaméthasone regroupent les principaux traitements locaux de première intention pour le traitement d'attaque des uvéites postérieures actives. Il est possible d'utiliser l'un ou l'autre des deux médicaments pour le traitement d'une uvéite postérieure active en fonction des caractéristiques du patient, la triamcinolone étant notamment utile en cas de contre-indication à l'IVT d'implant (aphakie, grande iridotomie périphérique, implant à fixation irienne ou sclérale).

La durée d'action ne dépassant pas 6 mois, les injections de triamcinolone et de dexaméthasone ne sont qu'un traitement suspensif. En outre, elles ne permettent pas à elles seules une prise en charge optimale des uvéites chroniques et/ou récurrentes puisqu'elles ne préviennent pas leur récidive. En effet, l'inflammation qui rechute et qui est ensuite traitée entraîne des dégâts

rétiniens cumulatifs et une moins bonne récupération visuelle finale. Il est donc nécessaire d'y associer un traitement préventif à longue durée d'action pour toute uvéite postérieure récidivante [3].

3. Traitement local préventif des rechutes des uvéites postérieures : place de l'implant d'acétonide de fluocinolone

Étant un implant à libération prolongée de faibles doses de corticoïdes, l'implant FAc augmente les périodes d'accalmie et réduit le nombre de poussées inflammatoires. Il est donc indiqué comme traitement préventif des rechutes des uvéites postérieures non infectieuses.

Dans l'étude pivotale portant sur 129 patients, le groupe traité par l'implant FAc avait moins de récidive inflammatoire à 6 mois (respectivement 72,4 % *versus* 9,5 % pour les groupes implant FAc et contrôle, ce taux passant à 34,5 *versus* 2,4 % à 36 mois), un allongement du délai médian avant la première récidive (657 jours *versus* 70,5 jours pour le groupe contrôle) et un taux plus faible de patients ayant recours à des traitements additionnels (57,5 % *versus* 96,7 % dans le bras contrôle) sans différence entre les deux groupes pour l'HTO. En matière d'efficacité anatomique et fonctionnelle, l'implant FAc permet une amélioration significative de l'acuité visuelle et une réduction et stabilisation de l'épaisseur centrale de la rétine, maintenues sur 36 mois [4, 5].

De plus, l'implant FAc semble être intéressant pour alléger le fardeau thérapeutique du patient uvéitique. En effet, Hikal *et al.* [6] ont rapporté, chez 14 patients avec œdème maculaire uvéitique et suivis sur une moyenne de 18 mois, une réduction moyenne de traitement additionnel par voie locale après implant FAc. Encore plus important, l'implant FAc a permis une réduction de la dose moyenne des traitements systémiques, voire une interruption dans un cas, diminuant l'exposition à leurs effets indésirables systémiques.

Une première étude de vraie vie en 2019, sur 11 yeux de 8 patients, était en faveur de l'efficacité de l'implant FAc avec 82 % de patients avec une inflammation inactive ou réduite à la fin de la période de suivi (8 à 42 mois) avec un profil de tolérance acceptable (9 % d'augmentation > 10 mmHg de la pression intraoculaire [PIO] et aucune HTO sévère > 30 mmHg) [7]. Plus récemment, une autre étude de vraie vie sur 76 yeux de 57 patients montrait des résultats similaires à ceux des études précédentes avec une réduction significative à 12 mois de l'inflammation oculaire et de l'œdème maculaire (362,7 *versus* 309,1 µm ; p = 0,04) avec une stabilisation de la meilleure acuité visuelle (63,21 *versus* 62,95 lettres ; p > 0,9) [8].

Cependant, pour les pathologies où l'inflammation est à prédominance choroïdienne (rétinochoroïdite de Birdshot, ophtalmie sympathique, maladie de Vogt-Koyanagi-Harada) l'implant FAc ne semble pas à lui seul garantir une rémission complète des lésions choroïdiennes visibles. Dans ces cas, un traitement additionnel systémique est nécessaire en cas d'atteinte choroïdienne active [9].

Tolérance

Les principaux effets indésirables de l'implant FAc sont liés à la classe thérapeutique.

Tout d'abord, le taux d'HTO dans l'étude pivotale était de 42,5 % *versus* 33,5 % pour le groupe contrôle. Cependant, le recours à la chirurgie filtrante était plus bas dans le groupe FAc (5,7 *versus* 11,9 %) [4]. En vraie vie, on retrouve des résultats similaires avec une HTO nécessitant un traitement médical chez 31,6 % des patients, avec 2,6 % des patients ayant bénéficié d'une chirurgie filtrante après 12 mois [8]. Finalement, après l'injection d'implant FAc, la PIO augmente principalement entre le 3e et le 12e mois. Ainsi, une surveillance trimestrielle de la PIO la première année reste nécessaire pendant le suivi du patient sous implant FAc.

Le FAc est aussi responsable, comme toute corticothérapie locale, de cataracte (73 % des patients phakes ont été opérés dans les 36 mois suivant l'injection dans l'étude de Jaffe *et al.* [4]). Il conviendra de ne pas injecter un œil avec cristallin clair.

Enfin, en matière de tolérance générale, la corticothérapie intravitréenne d'action prolongée n'entraîne quasiment pas de passage systémique et permet d'obtenir des concentrations de corticoïdes plus élevées que les voies périoculaires [1].

Implant FAc dans les uvéites postérieures non infectieuses : profil du patient pouvant en bénéficier

L'implant FAc doit être administré en respectant les conditions suivantes [10] :
– l'étiologie de l'uvéite ne nécessite pas de traitement systémique (atteinte idiopathique, atteinte ophtalmologique pure) ou nécessite un corticoïde intraoculaire en complément d'un traitement systémique (récidive inflammatoire et/ou œdémateuse malgré un traitement systémique mal toléré ou inefficace) ;
– le patient est pseudophake ou a déjà une cataracte (ne pas injecter chez un patient jeune avec cristallin clair) ;
– absence de contre-indication ophtalmologique : glaucome non contrôlé, patient aphake, implant à fixation irienne ou sclérale, iridectomie périphérique large, antécédents infectieux (notamment toxoplasmose, herpès oculaire) ;
– après au moins un implant de dexaméthasone ayant démontré son efficacité et sa bonne tolérance ;
– le délai de récidive doit être considéré comme trop court sous implant de dexaméthasone (l'objectif étant de diminuer le fardeau thérapeutique).

Patient approprié	Patient inapproprié
• Uvéite non infectieuse • Récidive/persistance de l'uvéite prévue > 2 ans • Bonne efficacité et bonne tolérance de l'implant de dexaméthasone • Choix thérapeutique basé sur l'atteinte oculaire • Peut être suivi régulièrement même si l'uvéite est silencieuse • Soit aucune HTO sous corticoïdes précédents, soit prêt à avoir des collyres/chirurgie si nécessaire • Non-répondeur ou intolérant aux traitements standard • Atteinte uni- ou bilatérale asymétrique • Jamais seul si pathologie où l'inflammation est à prédominance choroïdienne • Jamais seul pour une uvéite systémique	• Uvéite infectieuse • Pathologie aiguë • Patient glaucomateux • Choix thérapeutique non basé sur l'atteinte oculaire • Patient peu observant à des visites de suivi • Toute autre condition mimant une uvéite non infectieuse • Contre-indication ophtalmologique à l'implant intravitréen : aphakie, grande iridotomie périphérique, implant à fixation irienne ou sclérale

Tableau I : Critères de sélection pour l'injection d'un implant d'acétonide de fluocinolone dans l'uvéite postérieure non infectieuse.

En pratique, comment utiliser l'implant d'acétonide de fluocinolone dans les uvéites postérieures ?

Après une sélection du patient (***tableau I***), et après avoir vérifié l'efficacité et l'absence d'HTO induite avec 1 à 2 injections d'implant de dexaméthasone préalablement, une IVT d'acétonide de fluocinolone est indiquée 1 à 4 semaines après la dernière injection de dexaméthasone. Un suivi trimestriel, notamment de la PIO, est indispensable. Si besoin, une nouvelle IVT d'acétonide de fluocinolone est possible 2 ans après la première. Un traitement général doit être associé en cas d'inflammation extraoculaire et/ou choroïdienne associée (***fig. 4***).

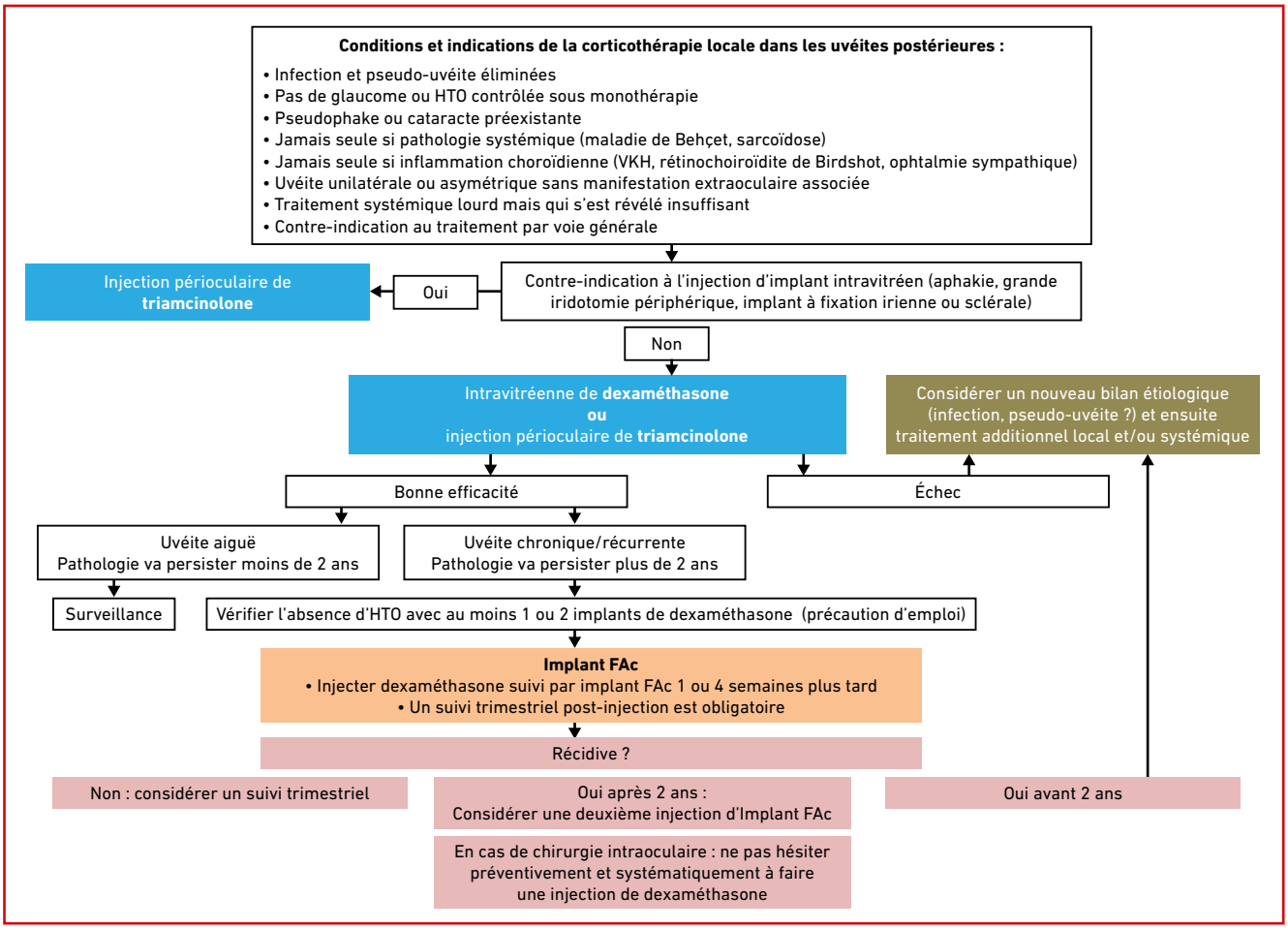

Fig. 4 : Proposition d'algorithme de traitement local dans l'uvéite postérieure non infectieuse.

POINTS **FORTS**

- L'implant FAc est un traitement de première intention en prévention des rechutes d'uvéites postérieures non infectieuses avec atteinte unilatérale ou bilatérale asymétrique, dont l'étiologie ne nécessite pas de traitement systémique ou en complément d'un traitement systémique mal toléré ou inefficace.
- Les principales contre-indications sont la présence d'un cristallin clair et le glaucome préexistant.
- L'implant FAc doit être administré après au moins un implant de dexaméthasone ayant démontré son efficacité et sa tolérance.
- Le maintien d'un suivi régulier (trimestriel au minimum la première année) reste nécessaire pour évaluer la tolérance (hypertonie oculaire principalement) et l'efficacité du traitement.
- En cas d'inflammation choroïdienne et/ou systémique, il faudra associer un traitement complémentaire.

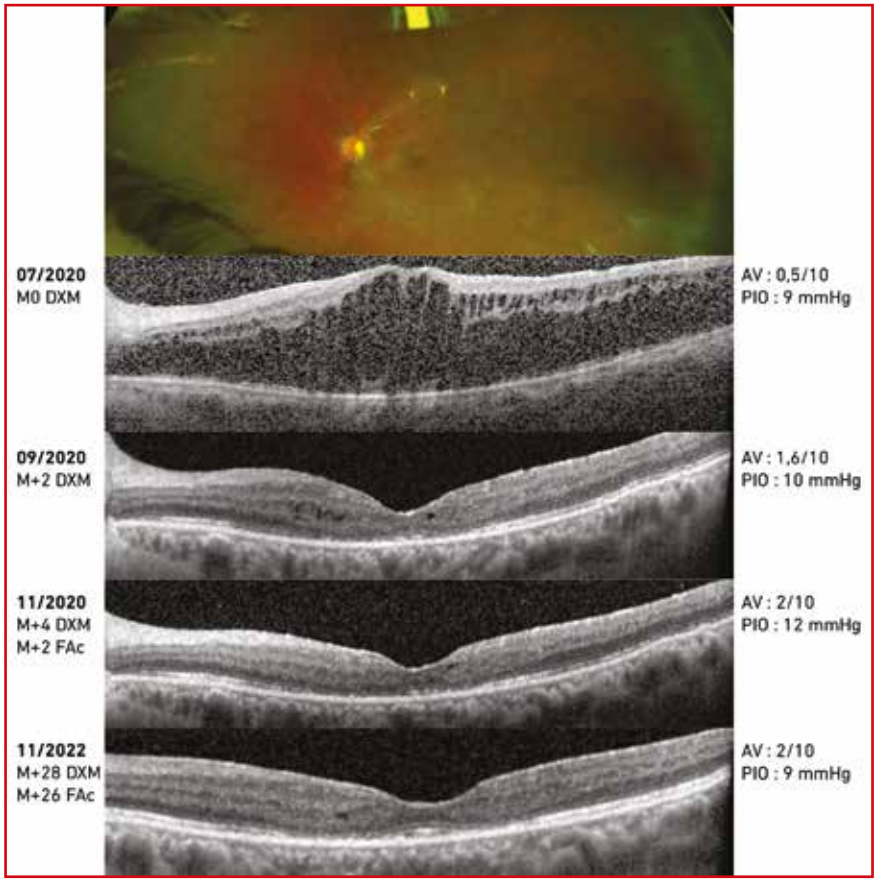

Fig. 5 : Évolution favorable sous acétonide de fluocinolone d'un œdème maculaire inflammatoire récidivant compliquant une uvéite postérieure idiopathique (avec l'aimable autorisation du Pr B. Bodaghi, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris). DXM : dexaméthasone

Exemple de traitement par implant FAc chez une patiente souffrant d'uvéite postérieure récidivante

Il s'agit d'une patiente de 42 ans pseudophake souffrant d'uvéite postérieure idiopathique depuis ses 26 ans. Elle souffre d'un œdème maculaire récidivant à l'œil gauche sous prednisone 6 mg nécessitant des injections d'implant de dexaméthasone tous les 3 mois depuis 2 ans qui sont efficaces. L'œil droit n'est pas inflammatoire. L'injection d'implant FAc a permis une absence de récidive d'œdème maculaire avec une amélioration de l'acuité visuelle sans traitement additionnel sur un suivi de 2 ans, sans hypertonie oculaire associée (***fig. 5***).

Conclusion

Le traitement par implant FAc fait désormais partie intégrante de l'arsenal thérapeutique des uvéites postérieures. Une bonne sélection du patient et une surveillance stricte sont primordiales. Ses principales limites sont les effets indésirables de la corticothérapie locale ainsi que l'absence de traitement de l'œil controlatéral et d'une éventuelle maladie systémique sous-jacente. Il faudra donc reconnaître les situations où un traitement par voie générale doit être associé.

BIBLIOGRAPHIE

1. Couret C, Ducloyer JB, Touhami S *et al.* Traitement des uvéites intermédiaires, postérieures et panuvéites non infectieuses. *J Fr Ophtalmol*, 2020;43:341-361.
2. Fardeau C, Champion E, Massamba N *et al.* Uveitic macular edema. *Eye Lond Engl*, 2016;30:1277-1292.
3. Bodaghi B, Nguyen QD, Jaffe G *et al.* Preventing relapse in non-infectious uveitis affecting the posterior segment of the eye - evaluating the 0.2 µg/day fluocinolone acetonide intravitreal implant (ILUVIEN®). *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2020;10:32.

4. Jaffe GJ, Pavesio CE. Effect of a Fluocinolone Acetonide Insert on Recurrence Rates in Noninfectious Intermediate, Posterior, or Panuveitis. *Ophthalmology*, 2020;127:1395-1404.
5. Pavesio C, Heinz C. Non-infectious uveitis affecting the posterior segment treated with fluocinolone acetonide intravitreal implant: 3-year fellow eye analysis. *Eye*, 2022;36:1231-1237.
6. Hikal M, Celik N, Auffarth GU *et al.* Intravitreal 0.19 mg Fluocinolone Acetonide Implant in Non-Infectious Uveitis. *J Clin Med*, 2021;10:3966.
7. Weber LF, Marx S, Auffarth GU *et al.* Injectable 0.19-mg fluocinolone acetonide intravitreal implant for the treatment of non-infectious uveitic macular edema. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2019;9:3.
8. Buhl L, Thurau S, Kern C. Fluocinolone acetonide 0.19-mg implant for the treatment of noninfectious uveitis with involvement of the posterior segment: a real-world study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2023;261:1101-1108.
9. Ajamil-Rodanes S, Testi I, Luis *et al.* Evaluation of fluocinolone acetonide 0.19 mg intravitreal implant in the management of birdshot retinochoroiditis. *Br J Ophthalmol*, 2022;106: 234-240.
10. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3298605/fr/iluvien-190-g-acetonide-de-fluocinolone-prevention-rechute-uveite.n.d.

T. SALES DE GAUZY, B. BODAGHI
Service d'Ophtalmologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS.

T. Sales de Gauzy a déclaré des liens d'intérêts avec Horus Pharma, Allergan.
B. Bodaghi a déclaré être consultant pour AbbVie, Allergan, Bayer, Horus Pharma, Novartis, Théa.