

I Revues générales

Retour d'expérience sur l'Iluvien

RÉSUMÉ : L'efficacité prolongée de l'Iluvien (implant d'acétonide de fluocinolone) a été démontrée dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique et inflammatoire. Dans ces deux indications, il doit être utilisé après au moins 2 injections de dexaméthasone efficaces, bien tolérées, et d'une durée d'action inférieure ou égale à 3 mois. La sélection de patients n'ayant pas présenté d'hypertonie après injection de dexaméthasone diminue le risque d'hypertonie secondaire mais ne le supprime pas. Aussi doit-on maintenir une surveillance rapprochée.



M.-B. ROUGIER

Service d'Ophtalmologie,
CHU de BORDEAUX.

L'Iluvien est un dispositif intravitréen d'acétonide de fluocinolone (FAC) permettant une libération prolongée de corticoïdes jusqu'à 36 mois. Cet implant de petite taille (3,5 mm × 0,37 mm) contient 190 mg de fluocinolone acétonide. Il est disponible et remboursé depuis 2019 en France pour le traitement de 2^e intention dans l'œdème maculaire diabétique (OMD). Il est disponible et remboursé depuis 2022 pour la prévention de la rechute de l'uvéïte postérieure non infectieuse. À ce jour, et en raison de l'utilisation récente dans l'uvéïte, les indications de l'implant sont essentiellement celle de l'œdème maculaire diabétique. Ceci explique que pour le moment, la grande majorité des études de vie réelle (efficacité et tolérance) ont été réalisées dans l'œdème maculaire diabétique.

■ Indications

Dans l'OMD ou dans l'uvéïte, l'Iluvien ne se prescrit qu'après plusieurs injections intraoculaires de dexaméthasone. Pour chacune de ces indications, on pourra se référer aux algorithmes de prise en charge thérapeutique de ces deux pathologies, largement décrits par ailleurs [1, 2]. En effet, l'acétonide de fluocinolone est un corticoïde qui a les mêmes pro-

priétés que la dexaméthasone mais avec une durée d'action prolongée. De ce fait, on considère que l'on ne peut injecter l'Iluvien qu'après au moins 2 injections de dexaméthasone qui ont été efficaces, bien tolérées, et d'une durée d'action inférieure ou égale à 3 mois.

■ Contre-indications

Les contre-indications notées dans la fiche du médicament sont le glaucome non contrôlé avec un seul hypotonisant, les infections oculaires (y compris une infection de surface comme de l'herpès cornéen par exemple) et les uvéïtes infectieuses. Il faut ajouter la présence d'une aphaquie ou d'une rupture capsulaire en raison du risque de passage de l'implant dans la chambre antérieure, ce qui peut entraîner des lésions irréversibles de l'endothélium cornéen. Il faut également particulièrement insister sur le danger d'une injection de corticoïdes dans un œil présentant une pseudo-uvéïte (*masquerade syndrome*). Le lymphome oculaire représente la première cause de ces pseudo-uvéïtes. Injecter des corticoïdes ne permettra pas la guérison et retardera le diagnostic en augmentant le risque de dissémination du lymphome, notamment au niveau cérébral, avec engagement du pronostic vital.

Enfin, en l'absence de données à ce jour, l'implant de FAc est contre-indiqué chez l'enfant.

■ Efficacité

Les différentes études qu'elles soient princeps [3, 4] ou de vie réelle [5, 6] montrent l'efficacité de l'Iluvien que ce soit dans l'œdème maculaire diabétique ou l'uvéïte. Dans les deux cas, on obtient une diminution de l'œdème maculaire et/ou de l'inflammation oculaire associée à une amélioration de l'acuité visuelle. Cependant, les études, essentiellement réalisées dans le diabète, montrent également que l'efficacité sera moins bonne dans les cas d'œdème chronique traité depuis des années par la dexaméthasone. Aussi, il a été bien démontré dans l'OMD que le résultat obtenu après injection d'Iluvien sera meilleur si l'acuité visuelle de départ est plus élevée, l'œdème plus récent (< 4 ans), l'épaisseur maculaire modérée (< 475 µm) et la rétinopathie diabétique par ailleurs bien contrôlée par une panphotocoagulation rétinienne [7]. La **figure 1** issue de la USER Study [8] illustre parfaitement ces constatations. Il s'agit d'une cohorte de patients traités par implant de dexaméthasone pendant 3 ans avant l'injection de fluocinolone acétonide. On constate que quelle que soit l'acuité visuelle de départ, l'acuité visuelle finale est au moins équivalente voire meilleure; que plus l'acuité visuelle de départ est bonne et plus l'acuité visuelle après injection de l'implant de FAc sera meilleure, et que la durée d'action de l'implant de FAc est plus longue dans le groupe qui a la meilleure acuité visuelle.

■ Surveillance

Après injection d'Iluvien, la surveillance porte sur l'efficacité mais aussi sur la tolérance. Concernant l'efficacité, on sait que l'acétonide de fluocinolone est beaucoup moins rapide que la dexaméthasone

(**fig. 2**) et qu'il ne faut pas attendre d'effet sur l'œdème maculaire diabétique ou l'inflammation intraoculaire avant au minimum 1 mois.

Concernant la tolérance, l'hypertonie quand elle survient est retardée par rapport à la dexaméthasone. En effet, même si les patients recevant de l'Iluvien ont été sélectionnés parmi ceux qui avaient

une bonne tolérance tensionnelle avec la dexaméthasone, il peut quand même y avoir des hypertonies d'apparition plus tardive, c'est-à-dire après 6 mois (entre 8 à 12 mois) [9]. Chez 25 % des patients environ, un traitement hypotonisant devra être introduit mais on ne retrouve dans les études de vie réelle que 1 à 2 % de chirurgie hypotonisante. Il faut donc retenir que la sélection des

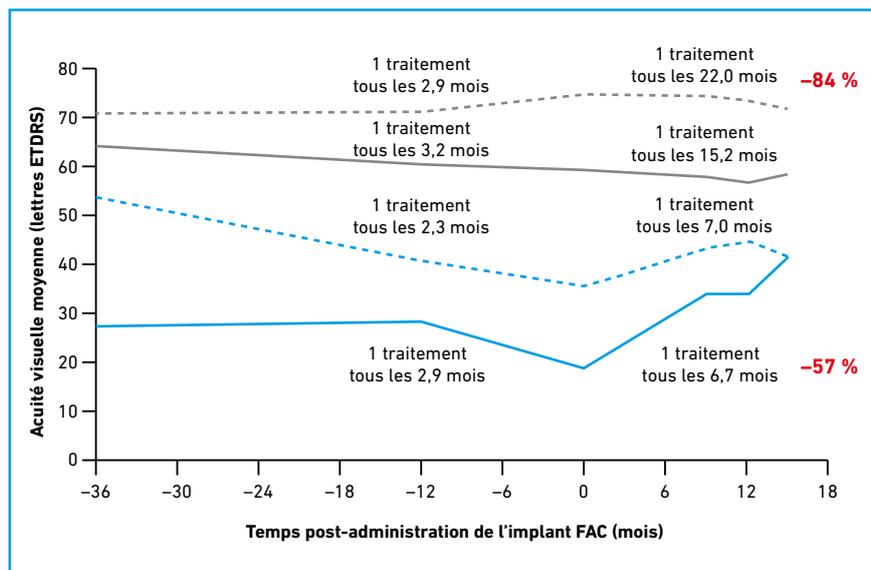


Fig. 1 : Acuité visuelle avant et après injection intra-vitréenne d'un implant de FAc, pour le traitement d'un œdème maculaire diabétique : le nombre d'IVT diminue après l'injection de FAc (d'après [8]).

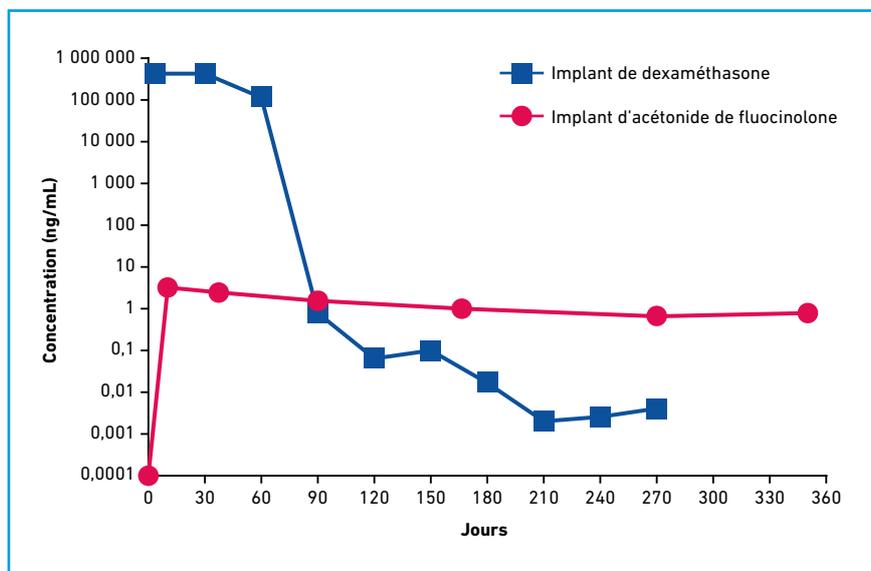


Fig. 2 : Pharmacocinétique comparée de la dexaméthasone et de l'acétonide de fluocinolone (d'après [14]).

Revue générale

patients n'ayant pas présenté d'hypertonie après la dexaméthasone permet de limiter l'apparition de glaucome cortico-induit mais ne l'empêche pas complètement. Aussi peut-on proposer comme rythme de surveillance après injection de FAc un contrôle à 6 semaines, 3 mois, 6 mois puis tous les 4 mois.

Timing d'injection

Si l'on est face à un œdème maculaire très important pour lequel on juge qu'un traitement rapide est nécessaire afin d'en limiter les effets délétères, il est possible de réaliser une injection intravitréenne (IVT) de dexaméthasone dans le mois qui précède l'IVT de FAc [10]. Comme il est montré dans la **figure 2**, la cinétique de concentration des 2 molécules dans l'œil permet de profiter de l'effet de la dexaméthasone dans les 6 premières semaines avant que l'acétonide de fluocinolone puisse prendre le relais.

Enfin, si malgré l'injection d'Iluvien, on constate une récurrence de l'œdème maculaire diabétique ou de l'inflammation intraoculaire, la question d'une réinjection peut se poser. Dans le cas de l'œdème maculaire diabétique (qui concerne 1/3 des patients), la reprise de dexaméthasone est possible. On constate alors le plus souvent que le rythme d'injection est inférieur à celui appliqué avant l'injection d'Iluvien. Mais il est préférable de vérifier auparavant, par une angiographie à la fluorescéine et à l'ICG, la présence de télangiectasie capillaire accessible au traitement laser focal. Il n'est de toute façon pas du tout recommandé de refaire une injection d'Iluvien avant 2 ans.

Ce qu'il reste à démontrer

Dans l'œdème maculaire diabétique, la place du laser focal dans l'arsenal thérapeutique n'a pas été explorée depuis l'arrivée de l'Iluvien.

POINTS FORTS

- L'Iluvien est efficace dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique et inflammatoire, ainsi que dans l'inflammation oculaire.
- Les contre-indications doivent être scrupuleusement respectées, notamment la présence de toute infection oculaire ou d'une rupture capsulaire.
- L'Iluvien doit être injecté après au minimum 2 injections intravitréennes de dexaméthasone efficaces, bien tolérées et de durée inférieure à 3 mois.
- L'hypertonie oculaire peut survenir de façon retardée (après 6 mois), nécessitant la poursuite d'une surveillance rapprochée.
- En raison de sa pharmacocinétique, il est possible d'injecter Iluvien 1 mois après une injection intravitréenne de dexaméthasone pour obtenir un résultat rapide.

Dans l'inflammation intraoculaire, il serait intéressant d'obtenir des recommandations d'utilisation en fonction du type d'uvéïte. Quelques données sont disponibles. Ainsi, il a été clairement démontré dans la chorioretinite de Birdshot [11] que l'Iluvien n'avait aucune efficacité sur la maladie de fond mais permettait de régler la part inflammatoire de la maladie : œdème maculaire et papillaire, hyalite et vascularites. Il en est de même pour la choroïdite multifocale. En revanche, dans l'ophtalmie sympathique et la sarcoïdose, l'implant de FAc semble aussi avoir un effet sur l'inflammation sous-rétinienne. Dans la maladie de Behçet et la choroïdite serpiginieuse, l'implant doit être considéré comme un traitement adjuvant en cas de récurrence inflammatoire. Dans l'œdème maculaire post-chirurgical, l'Iluvien n'a pas l'AMM mais des études de cas montrent qu'il peut jouer un rôle déterminant après échec d'au moins 2 IVT de dexaméthasone [12, 13]. Enfin, il n'y a pas à ce jour d'élément permettant de décider d'une diminution voire d'une interruption des traitements systémiques avec l'utilisation de l'Iluvien.

BIBLIOGRAPHIE

1. KODJIKIAN L, BANDELLO F, DE SMET M *et al.* Fluocinolone acetonide implant in diabetic macular edema: International experts' panel consensus guidelines and treatment algorithm. *Eur J Ophthalmol*, 2022;32:1890-1899.
2. DIWO E, SEVE P, TRAD S *et al.* Avis d'experts pour le traitement des uvéïtes non infectieuses. *Rev Médecine Interne*, 2018;39:687-698.
3. JAFFE GJ, PAVESIO CE. Effect of a Fluocinolone Acetonide Insert on Recurrence Rates in Noninfectious Intermediate, Posterior, or Panuveitis. *Ophthalmology*, 2020;127:1395-1404.
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. MATHIS T, PAPEGAEY M, RICARD C *et al.* Efficacy and Safety of Intravitreal Fluocinolone Acetonide Implant for Chronic Diabetic Macular Edema Previously Treated in Real-Life Practice: The REALFAC Study. *Pharmaceutics*, 2022;14:723.
6. 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.
7. BAILLIF S, STACCINI P, WEBER M *et al.* Management of Patients with Diabetic Macular Edema Switched from Dexamethasone Intravitreal Implant to Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implant. *Pharmaceutics*, 2022;14:2391.
 8. 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.
 9. DOT C, POLI M, APTEL F *et al.* Hypertonie oculaire et injection intravitréenne d'implant de corticoïde, état de l'art en 2023. Recommandations françaises SFG/SFO. *J Fr Ophtalmol*, 2023;46:803-810.
 10. ROUSSEAU N, LEBRETON O, MASSE H *et al.* Fluocinolone Acetonide Implant Injected 1 Month after Dexamethasone Implant for Diabetic Macular Oedema: the ILUVI1MOIS Study. *Ophthalmol Ther*, 2023;12:2781-2792.
 11. AJAMIL-RODANES S, TESTI I, LUIS J *et al.* Evaluation of fluocinolone acetonide 0.19 mg intravitreal implant in the management of birdshot retinochoroiditis. *Br J Ophthalmol*, 2022;106:234-240.
 12. CHRONOPOULOS A, CHRONOPOULOS P, HATTENBACH LO *et al.* Intravitreal fluocinolone acetonide implant for chronic postoperative cystoid macular edema – two years results. *Eur J Ophthalmol*, 2023;33:1054-1060.
 13. MIGUEL-ESCUDE L, OLATE-PÉREZ Á, SALA-PUIGDONERS A *et al.* Intravitreal fluocinolone acetonide implant for the treatment of persistent post-surgical cystoid macular edema in vitrectomized eyes. *Eur J Ophthalmol*, 2023;33:NP23-7.
 14. WHITCUP SM, CIDLOWSKI JA, CSAKY KG *et al.* Pharmacology of Corticosteroids for Diabetic Macular Edema. *Investig Ophthalmology Vis Sci*, 2018; 59:1.

L'auteure a déclaré être consultante pour Horus et AbbVie.