L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en surface oculaire ?

A. ROUSSEAU, M. LABETOULLE
Service d'Ophtalmologie, Hôpital de Bicêtre, LE KREMLIN-BICÊTRE.

Dans cette édition 2022 de l'année ophtalmologique "Quoi de neuf en surface oculaire ?", qui ne prétend bien évidemment pas à l'exhaustivité, nous avons pris le parti de traiter trois domaines où des innovations thérapeutiques ont émergé : les allergies oculaires, les kératoconjonctivites adénovirales et les douleurs associées à la sécheresse oculaire.

Nouveautés dans l'allergie oculaire

1. Un plan national de diagnostic et de soins pour la kératoconjonctivite vernale

La kératoconjonctivite vernale (KCV) (***fig. 1***) est une forme sévère d'allergie touchant les enfants et les adolescents, qui peut non seulement avoir des conséquences visuelles dramatiques en cas d'atteinte cornéenne – ou du fait des complications de la corticothérapie prolongée – mais également un impact sur la qualité de vie, l'état psychologique des enfants, et entraîner des difficultés scolaires majeures [1].

La KCV a donc été mise à l'honneur en 2022 par la publication d'un plan diagnostique et de soins (PNDS) qui lui est consacré. Ce document de référence, coordonné par le Pr Brémond-Gignac, est le fruit du travail d'un groupe d'experts ophtalmologistes, mais aussi de pédiatres, allergologues et orthoptistes. Il s'adresse à tous les médecins (généralistes ou spécialistes) susceptibles de participer à la prise en charge de ces patients. Disponible en ligne sur le site de la Haute Autorité de santé [2], on y trouve toutes les informations utiles sur les modalités diagnostiques, le parcours de soins (différents professionnels impliqués dans la prise en charge, associations de patients), les complications et la prise en charge thérapeutique.

2. Dans la même thématique : les données qui ont permis au Verkazia d'obtenir AMM et remboursement

Le Verkazia est une émulsion cationique de ciclosporine (ECC) à 0,1 % qui a reçu en 2020, en France, une autorisation de mise sur le marché (AMM) et un remboursement comme traitement de seconde intention dans la KCV sévère de l'enfant et de l'adolescent, en échec des collyres antiallergiques et corticodépendante. Il s'agit en réalité du même médicament que l'Ikervis (dont l'indication était la kératoconjonctivite sèche sévère de l'adulte), qui n'est désormais plus remboursé. L'ingéniosité de cette formulation réside dans le fait que l'émulsion cationique qui "véhicule" la ciclosporine permet une meilleure biodisponibilité du médicament. Les résultats poolés des deux études ayant convaincu nos autorités sanitaires (NOVATIVE et VEKTIS) ont été publiés en 2022 [3].

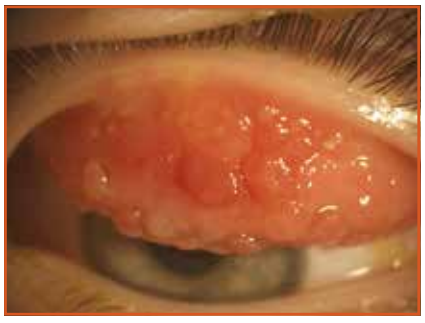

Fig. 1 : Kératoconjonctivite vernale en poussée : papilles géantes sur la conjonctive tarsale supérieure.

>>> **NOVATIVE** était un essai randomisé multicentrique en double insu de phase II/III avec une première période de 4 semaines pendant laquelle trois groupes de patients KCV sévères étaient exclusivement traités par 4 gouttes par jour soit d'ECC à 0,05 %, soit d'ECC à 0,1 %, soit du véhicule (c'est-à-dire l'émulsion cationique sans ciclosporine, d'ailleurs commercialisé sous le nom de Cationorm). Le critère de jugement principal était les symptômes subjectifs à 4 semaines ; 118 patients ont été inclus. Les deux dosages d'ECC permettaient une amélioration significative des symptômes, mais sans différence significative avec le véhicule. En revanche, à 4 semaines, les scores de marquage cornéen étaient significativement plus améliorés dans les groupes traités par ECC (avec un petit avantage non significatif pour l'ECC à 0,1 %) comparativement au véhicule.

>>> **VEKTIS** était quant à lui un essai randomisé multicentrique en double

L'Année ophtalmologique

insu de phase III, avec une première phase comparant l'ECC à 0,1 %, 2 ou 4 fois par jour contre le véhicule, pendant 4 mois [4]. Les patients pouvaient recevoir à tout moment un traitement "de sauvetage" par collyre à la dexaméthasone, à la discrétion de l'investigateur. Le critère de jugement principal était dans ce cas un score composite prenant en compte le marquage cornéen à la fluorescéine, le recours à des cures de dexaméthasone et la survenue d'ulcères cornéens. Au total, 169 patients ont été inclus. Le score composite était significativement plus amélioré par les ECC 0,1 % (aussi bien à 2 qu'à 4 fois par jour) que par le véhicule. Les symptômes tels que la photophobie, le larmoiement et le prurit oculaire ainsi que le recours au traitement de sauvetage étaient significativement réduits dans le groupe traité par ECC 0,1 % 4 fois par jour (la significativité statistique n'était pas atteinte dans le groupe traité 2 fois par jour).

Les résultats poolés des deux études en matière de marquage cornéen retrouvaient une amélioration significative dans les groupes traités, indépendamment de la concentration ou de la posologie des traitements. La tolérance du traitement était globalement bonne dans les deux études.

L'ensemble de ces résultats atteste indéniablement la supériorité du traitement par ECC sur le véhicule sur les signes et les symptômes de KCV. Le dosage à 0,1 % semble avoir une meilleure efficacité sur l'amélioration des signes que celui à 0,05 %, et 4 instillations par jour semblent plus efficaces que 2 sur les symptômes. Ces données permettent de mieux comprendre pourquoi cette concentration et la posologie de 4 gouttes par jour – qui semble optimale mais n'est pas toujours facile à mettre en place en pratique – ont été retenues pour l'AMM. Elles permettent également de se rassurer sur les conséquences d'éventuels problèmes de compliance : le traitement pourrait conserver une efficacité acceptable si des instillations sont manquées.

3. Des lentilles qui traitent l'allergie ?

Les porteurs de lentilles de contact sont particulièrement handicapés par les allergies oculaires : le prurit associé génère un réflexe de frottement oculaire qui est d'autant plus néfaste pour la surface oculaire lors du port de lentilles. Par conséquent, nombre de porteurs de lentilles souffrant d'allergie repassent aux lunettes pendant la saison des pollens [5].

En outre, les lentilles de contact et les solutions d'entretien sont parfois elles-mêmes responsables d'équivalents de manifestations allergiques qui peuvent revêtir le tableau de conjonctivites giganto-papillaires. C'est pour répondre à ces problématiques qu'a été développée la lentille Theravision (Johnson & Johnson). La surface de cette lentille hydrogel (étafilcon) à usage unique est en effet imprégnée de kétotifène, un antihistaminique habituellement prescrit sous la forme de collyres.

Theravision a été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) en mars 2022, sur la base des résultats de deux essais multicentriques [5]. Ces deux études ont inclus des patients âgés de plus de 8 ans, porteurs réguliers de lentilles de contact souples, avec un antécédent d'allergie oculaire. Les tests cutanés devaient objectiver une allergie à au moins un des 4 allergènes suivants – poils de chat, squames de chat, pollens de graminées, pollens d'ambroisie – et le test de provocation conjonctival (TPC) réalisé avec l'allergène ayant provoqué la réaction la plus marquée lors des tests cutanés était positif, c'est-à-dire qu'il provoquait une réaction allergique conjonctivale. Les patients inclus devaient bien évidemment arrêter tous les médicaments susceptibles d'interférer avec l'étude, en particulier les collyres ou traitements systémiques antiallergiques ou anti-inflammatoires.

Plus de 120 sujets étaient inclus dans chaque étude (244 en tout) et divisés en trois groupes : les patients du groupe 1 étaient adaptés avec une lentille "thérapeutique" dans un œil et une lentille simple dans l'œil controlatéral, ceux du groupe 2 avec des lentilles thérapeutiques dans les deux yeux et ceux du groupe 3 avec des lentilles simples dans les deux yeux. Le TPC était réalisé 15 minutes après la pose des lentilles (évaluation de l'efficacité immédiate) puis après 12 heures de port (évaluation de la durée de l'efficacité). Le TPC à 15 minutes était réalisé ensuite de façon hebdomadaire pendant 6 semaines. Le critère de jugement principal était le prurit oculaire, les critères secondaires comportaient notamment l'hyperhémie conjonctivale. À noter que l'étude était réalisée en double insu, c'est-à-dire que ni le patient, ni la personne recueillant les symptômes oculaires et réalisant l'examen ophtalmologique n'étaient informés de la nature des lentilles portées.

Pour résumer, les scores de prurit oculaire étaient diminués à la fois dans les groupes 1 et 2, avec une différence significative tant du point de vue clinique que statistique. La différence d'hyperhémie conjonctivale était quant à elle statistiquement significative, mais pas cliniquement (moins d'une gradation du score d'hyperhémie). Les lentilles thérapeutiques étaient globalement bien tolérées, sans incidence particulière sur l'acuité visuelle. Aucun effet indésirable sévère n'était rapporté et le nombre d'effets indésirables était comparable dans les trois groupes.

On peut toutefois se demander si le principe de Theravision, à savoir rendre tolérable une lentille grâce au soulagement pharmacologique du symptôme, ne va pas contre le bon sens qui dicterait plutôt de ne pas rajouter l'agression de la lentille à celle de l'allergie pendant ces périodes… Il faudra également bien veiller à réserver son utilisation à la période des pollens pour ne pas risquer d'en épuiser l'effet [6]. Dans tous les cas, la preuve de concept d'élution de médicament par une lentille constitue une innovation prometteuse qui a déjà fait

L'Année ophtalmologique

des émules dans d'autres domaines de l'ophtalmologie (notamment pour les antiglaucomateux [7]).

La povidone iodée pour traiter les kératoconjonctivites adénovirales ?

>>> La povidone iodée (PVI) diluée pour traiter les kératoconjonctivites adénovirales n'est certes pas exactement une idée nouvelle mais disons que le sujet a été assez en vogue en 2022. Rappelons qu'au cours des 5 dernières années, deux études contrôlées ont évalué l'association d'un collyre à la PVI à 1 % et d'un collyre aux corticoïdes (dexaméthasone ou fluorométholone) avec des résultats positifs sur la durée des symptômes dans un cas, et sur l'incidence des opacités sous-épithéliales (***fig. 2***) dans l'autre [8, 9]. En outre, une grande étude américaine multicentrique évaluant l'efficacité d'une antisepsie conjonctivale unique à la PVI à 5 % sur la durée des symptômes des patients atteints de kératoconjonctivite adénovirale est actuellement en cours (étude RAPID pour *Reducing Adenoviral Patient Infected Days*) [10].

>>> L'étude de Ricciardelli *et al.*, publiée dans le journal britannique *Eye* en 2022 [11], a quant à elle évalué un collyre de PVI diluée à 0,6 % sans corticoïdes et rapporte des résultats positifs sur les deux aspects (durée des symptômes et incidence des opacités sous-épithéliales). Des patients atteints de conjonctivite adénovirale confirmée par le test Adenoplus (test immunochromatographique rapide pratiqué sur un écouvillon conjonctival, soit en quelque sorte l'équivalent d'un test antigénique COVID) étaient randomisés pour recevoir soit un collyre de PVI diluée à 0,6 % (groupe A), soit un substitut lacrymal à base d'acide hyaluronique (groupe B), le tout 4 fois par jour pendant 20 jours.

La résolution des symptômes était significativement plus rapide dans le groupe A (n = 34) que dans le groupe B (n = 25). À la dernière visite (J21), des opacités sous-épithéliales étaient présentes chez 9 % des patients du groupe A contre 45 % de ceux du groupe B ($p < 0,05$). Ce collyre à la PVI (commercialisé depuis 2017 en Italie sous le nom de Iodim) était bien toléré. Quelques éléments méthodologiques étaient toutefois discutables :

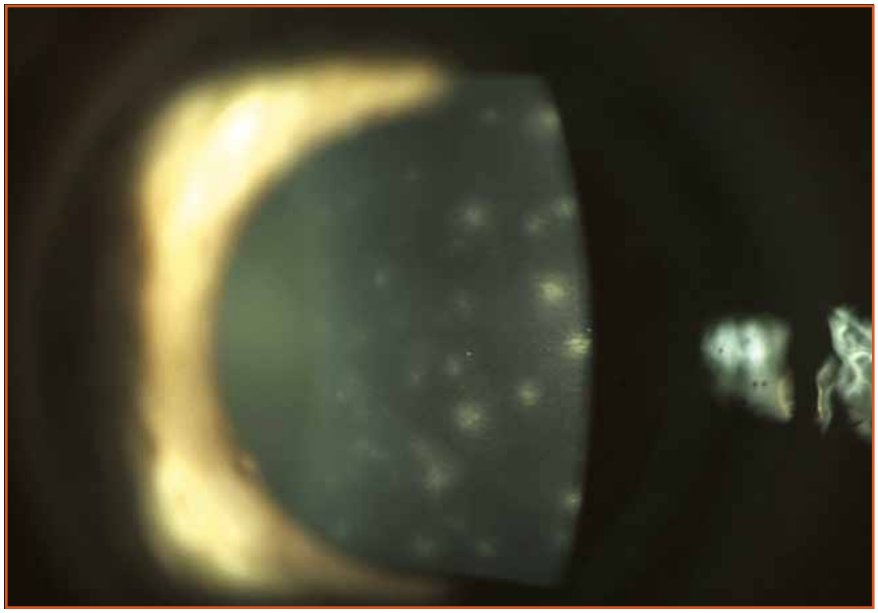

Fig. 2 : Opacités sous-épithéliales dans le cadre d'une kératoconjonctivite épidémique à adénovirus.

POINTS **FORTS**

Les nouveautés 2022 en surface oculaire que nous avons retenues :

- ***Allergie oculaire :***
  - un plan national de diagnostic et de soins pour la kératoconjonctivite vernale, qui fait un point complet sur le parcours de soins, la prise en charge médicale et paramédicale ;
  - les résultats poolés des deux études ayant évalué une émulsion cationique de ciclosporine ;
  - une lentille chargée en kétotifène pour rendre l'allergie saisonnière tolérable pour les porteurs de lentilles de contact.
- ***Kératoconjonctivite à adénovirus :*** l'émergence des collyres à la povidone iodée pour réduire la durée des symptômes et diminuer le risque de survenue d'opacités sous-épithéliales, avec plusieurs essais cliniques, et une revue de la *Cochrane Library*.
- ***Douleurs associées à la sécheresse oculaire :***
  - le développement d'une nouvelle classe de médicaments visant à soulager les symptômes de sécheresse oculaire : les inhibiteurs de TRPV1 ;
  - des récepteurs à l'origine des stimuli douloureux de la surface oculaire : le tivanisiran et le libvatrep.

L'Année ophtalmologique

– ni les patients, ni les évaluateurs n'étaient masqués pour le traitement reçu, ce qui constitue un biais d'évaluation potentiellement majeur ;
– bien que le test Adenoplus apporte une confirmation de l'origine adénovirale, il détecte de très nombreux sérotypes dont certains ne sont pas associés à la survenue d'opacités sous-épithéliales : vu la taille modeste des effectifs, un déséquilibre entre les groupes ne peut donc être exclu.

>>> Cette piste thérapeutique est par ailleurs prise au sérieux dans une revue systématique de littérature exhaustive sur les traitements de la kératoconjonctivite adénovirale parue à la fois dans la revue Cochrane et dans l'*American Journal of Ophthalmology*, également l'année dernière [12, 13]. Les auteurs ont pris en compte les résultats de Ricciardelli *et al.* et des deux études évoquées auparavant [8, 9]. L'analyse poolée des patients montrait que la PVI permet une résolution plus rapide des symptômes et des signes (proportion de patients guéris à J10) et une diminution significative de l'incidence des opacités sous-épithéliales (risque relatif de 0,08).

Les auteurs concluaient que la PVI ± associée à des corticoïdes pourrait être bénéfique pour la KC adénovirale, notamment en matière de durée des symptômes et incidence d'opacités sous-épithéliales, mais que le niveau de preuve était faible en raison d'une certaine fragilité méthodologique des études disponibles. Une tendance semble donc émerger, mais de nouvelles études de plus grande envergure (dont peut-être l'étude RAPID ?) seront nécessaires pour statuer sur l'avenir de la PVI dans la prise en charge des kératoconjonctivites adénovirales.

De l'espoir pour prendre en charge la douleur associée aux sécheresses oculaires

Dans le domaine de la sécheresse oculaire, la discordance entre les signes objectifs à l'examen de la surface oculaire et les symptômes exprimés par les patients est un grand classique qui laisse souvent perplexe et à court de solution. En effet, dans ces situations, les traitements classiques sont le plus souvent pris en défaut. Pourtant, les symptômes – en particulier la douleur – sont souvent la véritable source de souffrance et d'altération de la qualité de vie pour les patients.

Là aussi, les choses semblent bouger, avec plusieurs publications parues en 2022, laissant espérer l'arrivée prochaine de nouveaux traitements.

Commençons par quelques rappels sur l'innervation cornéenne, la plus dense du corps humain, à la source de ces symptômes. Elle est assurée par un réseau très dense déployé sous la membrane basale de l'épithélium cornéen (plexus sous-basal), doté d'un nombre considérable de récepteurs, fonctionnant par l'intermédiaire de canaux capables de générer des potentiels transitoires, les TRP (*Transient receptors potentials*), dont la revue de Fakih *et al.* donne un aperçu très complet [14].

Parmi ces derniers, deux types sont classiquement considérés comme capables de générer un stimulus douloureux : les récepteurs polymodaux (TRPV1 et TRPV4) et les récepteurs mécaniques (piezzo2). Une troisième catégorie de récepteurs, dits "au froid" (TRPM8), sensibles à des micro-variations de température ou d'osmolarité, ne transmettent normalement pas de signaux douloureux mais sont impliqués de façon inconsciente dans la sécrétion lacrymale basale et le clignement. Il semblerait toutefois que leur stimulation permanente puisse générer un stimulus douloureux et être ainsi responsable des symptômes rapportés par les patients dont l'examen ne retrouve qu'une "banale" instabilité du film lacrymal (***fig. 3***) [14].

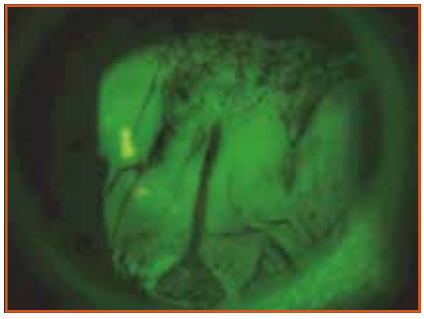

Fig. 3 : Multiples ruptures du film lacrymal chez une patiente souffrant de sécheresse oculaire et de douleurs invalidantes.

La connaissance de ces TRP a permis le développement d'une nouvelle classe de médicaments visant en particulier à inhiber TRPV1, dont l'expression abondante dans les tissus conjonctivaux et cornéens en fait une cible de choix [15] :

>>> Le premier de cette catégorie est le tinavisiran (anciennement SYL1001), un collyre aux ARN interférents anti-TRPV1 diminuant l'expression de ces récepteurs [16], qui a montré une efficacité certaine contre la douleur associée à la sécheresse oculaire dans des études de phase I et II [17]. Il fait l'objet d'une étude de phase III qui a démarré en avril 2022 aux États-Unis, ayant pour objectif une demande d'autorisation par la FDA [18].

>>> Un nouvel anti-TRPV1, le SAF312 – un inhibiteur sélectif non compétitif de ces récepteurs – semble également prometteur. Ce médicament connaît en fait une deuxième chance sous la forme de collyre, après un échec sous forme de comprimé. En effet, son développement sous cette forme, qui visait à soulager les douleurs dentaires postopératoires, a été interrompu en raison de la survenue d'insensibilités à la chaleur potentiellement problématiques… [19].

Les premiers résultats cliniques d'un collyre au SAF312 (libvatrep) ont été publiés l'année dernière [19]. Il s'agissait d'un essai randomisé de phase I-II en double insu comparant le libvatrep à différentes posologies et concentrations à son véhicule, pour évaluer la

tolérance, la sécurité, l'effet sur la sensibilité cornéenne, la production et la stabilité du film lacrymal. Au total, 68 sujets sains, divisés en petits groupes de 3 à 6 patients, recevaient le collyre à différentes concentrations et posologies. Pour résumer ces résultats préliminaires, le médicament semblait bien toléré, avec de bonnes marges de sécurité, ne provoquait pas d'effets secondaires locaux ou systémiques inattendus, n'avait pas d'effet sur la sécrétion lacrymale, la fréquence des clignements et l'esthésiométrie cornéenne. Ces données rassurantes devront être complétées par les résultats des essais d'efficacité en cours, notamment sur les douleurs cornéennes post-opératoires [20].

Dans tous les cas, cette nouvelle approche thérapeutique de la sécheresse oculaire laisse entrevoir des perspectives pour le soulagement des patients !

BIBLIOGRAPHIE

1. Mehta JS, Chen WL, Cheng ACK *et al.* Diagnosis, Management, and Treatment of Vernal Keratoconjunctivitis in Asia: RecommendationsFromtheManagement of Vernal Keratoconjunctivitis in Asia Expert Working Group. *Front Med (Lausanne)*, 2022;9:882240.
2. HAS. Protocole National de Diagnostic et de Soins : la kératoconjonctivite vernale. 2022 [cited 2022 01/29]; https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-10/pnds_kcv_..pdf.
3. Leonardi A, Doan S, Aragona P *et al.* Topical cyclosporine A cationic ophthalmic emulsion in paediatric vernal keratoconjunctivitis: pooled analysis of randomised NOVATIVE and VEKTIS trials. *Eye (Lond)*, 2022.
4. Leonardi A, Doan S, Amrane M *et al.* A Randomized, Controlled Trial of Cyclosporine A Cationic Emulsion in Pediatric Vernal Keratoconjunctivitis: The VEKTIS Study. *Ophthalmology*, 2019;126:671-681.
5. Pall B, Gomes P, Yi F *et al.* Management of Ocular Allergy Itch With an Antihistamine-Releasing Contact Lens. *Cornea*, 2019;38:713-717.
6. Ono J, Toshida H. Use of Ketotifen Fumarate-Eluting Daily Disposable Soft Contact Lens in Management of Ocular Allergy: Literature Review and Report of Two Cases. *Cureus*, 2022;14:e27093.
7. Taniguchi EV, Kalout P, Pasquale LR *et al.* Clinicians' perspectives on the use of drug-eluting contact lenses for the treatment of glaucoma. *Ther Deliv*, 2014;5:1077-1083.
8. Kovalyuk N, Kaiserman I, Mimouni M *et al.* Treatment of adenoviral keratoconjunctivitis with a combination of povidone-iodine 1.0% and dexamethasone 0.1% drops: a clinical prospective controlled randomized study. *Acta Ophthalmol*, 2017;95:e686-e692.
9. Matsuura K, Terasaka Y, Miyazaki D *et al.* Comparative study of topical regimen for adenoviral kearoconjunctivitis by 0.1% fluorometholone with and without polyvinyl alcohol iodine. *Jpn J Ophthalmol*, 2021;65:107-114.
10. Whiteside MM, Shorter ES, Margolis MS *et al.* Success of Masking 5% Povidone-Iodine Treatment: The Reducing Adenoviral Patient Infected Days Study. *Optom Vis Sci*, 2021;98:469-475.
11. Ricciardelli G, Giannaccare G, Di Zazzo A *et al.* Efficacy and tolerability of polyvinylpyrrolidone-iodine 0.6% treatment in adenoviral keratoconjunctivitis: a Prospective Randomized Controlled Study. *Eye (Lond)*, 2022;36:160-166.
12. Liu SH, Hawkins BS, Ren M *et al.* Topical Pharmacologic Interventions Versus Active Control, Placebo, or No Treatment for Epidemic Keratoconjunctivitis: Findings From a Cochrane Systematic Review. *Am J Ophthalmol*, 2022;240:265-275.
13. Liu SH, Hawkins BS, Ng SM *et al.* Topical pharmacologic interventions versus placebo for epidemic keratoconjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022;3:Cd013520.
14. Fakih D, Migeon T, Moreau N *et al.* Transient Receptor Potential Channels: Important Players in Ocular Pain and Dry Eye Disease. *Pharmaceutics*, 2022; 14:1859.
15. Iftinca M, Defaye M, Altier C. TRPV1-Targeted Drugs in Development for Human Pain Conditions. *Drugs*, 2021; 81:7-27.
16. Moreno-Montañés J, Bleau AM, Jimenez AI. Tivanisiran, a novel siRNA for the treatment of dry eye disease. *Expert Opin Investig Drugs*, 2018;27:421-426.
17. Benitez-Del-Castillo JM, Moreno-Montañés J, Jiménez-Alfaro I *et al.* Safety and Efficacy Clinical Trials for SYL1001, a Novel Short Interfering RNA for the Treatment of Dry Eye Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016;57:6447-6454.
18. Safety Study of Tivanisiran to Treat Dry Eye (FYDES). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05310422.
19. Stasi K, Alshare Q, Jain M *et al.* Topical Ocular TRPV1 Antagonist SAF312 (Libvatrep) Demonstrates Safety, Low Systemic Exposure, and No Anesthetic Effect in Healthy Participants. *Transl Vis Sci Technol*, 2022;11:15.
20. Study of Efficacy and Safety of SAF312 Eye Drops in Subjects With Post-operative Corneal Induced Chronic Pain (CICP). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04630158.

A. Rousseau est consultant pour Thea, Horus Pharma, J & J, Allergan.
M. Labetoulle est consultant pour Thea, Alcon, Allergan, Dompe, Santen.