

Revue générale

Les indications de la ciclosporine collyre

RÉSUMÉ : La ciclosporine collyre est un traitement indispensable dans l'arsenal thérapeutique des pathologies inflammatoires de la surface oculaire et/ou de la cornée et en prévention du rejet de greffe. Elle est utilisée notamment en cas de corticodépendance afin de limiter les effets iatrogènes des corticoïdes topiques. Différentes concentrations sont aujourd'hui disponibles en fonction des indications. L'observance thérapeutique reste un des enjeux de la prescription de ce collyre car la tolérance à l'instillation n'est pas toujours bonne. Une information des patients et une surveillance ophtalmologique régulière sont nécessaires.



M.-C. TRONE
Service d'Ophtalmologie,
CHU de SAINT-ÉTIENNE.

La plupart des pathologies de la surface oculaire et cornéennes présentent une composante inflammatoire dont le traitement peut nécessiter l'utilisation de corticoïdes [1]. Afin de limiter les effets iatrogènes potentiels de cette classe thérapeutique (en particulier glaucome cortisonique, cataracte...), des immunosuppresseurs topiques tels que la ciclosporine A (inhibiteur de la calcineurine) peuvent être prescrits.

Différentes concentrations et compositions (excipients) sont disponibles en fonction des indications et des unités de production [2]. Ce collyre est actuellement fabriqué par des pharmacies hospitalières – concentration de 0,05 à 2 % et statut de "préparation magistrale" – ou par l'industrie.

Indications du collyre à la ciclosporine

1. Pathologies de la surface oculaire

● *Syndromes secs oculaires (SSO)* (fig. 1A)

La ciclosporine collyre peut être prescrite dans les SSO résistants à un traitement lubrifiant, comme nous le rappelle la conférence de consensus du DEWS 2 [3]. Ce traitement réduit de nombreux marqueurs de l'inflamma-

tion et l'osmolarité des larmes. Elle a également des effets anti-apoptotiques intéressants dans le traitement des SSO. Son efficacité a été confirmée par de nombreuses méta-analyses [4] et il s'agit d'un traitement devenu indispensable dans l'arsenal thérapeutique des SSO modérés à sévères, notamment dans les cas les plus complexes de maladie du greffon contre l'hôte ou de syndrome de Gougerot-Sjögren.

Dans cette indication, des concentrations de 0,05 ou 0,1 % suffisent le plus souvent [5, 6]. En France, dans la sécheresse oculaire avec kératite sévère rebelle, nous disposons d'une forme de ciclosporine en émulsion cationique à 0,1 % sans conservateur, se présentant sous forme d'unidoses et disponible actuellement uniquement en pharmacie hospitalière.

● *Kératoconjonctivites (KC) allergiques sévères*

>>> *Kératoconjonctivite vernale (KCV, fig. 1B et C)*: elle concerne le plus souvent les garçons avant 10 ans et est prédominante en saison estivale. Un terrain atopique est fréquemment retrouvé. Elle peut être pourvoyeuse de cécité en raison de complications cornéennes possibles (ulcère et/ou plaque vernale) associées à des papilles géantes et/ou grains de Trantas. L'inflammation est généralement très bien contrôlée par corticothérapie

I Revues générales

locale mais la corticodépendance est fréquente. La ciclosporine pendant l'été est souvent efficace, en permettant la diminution ou l'arrêt des corticoïdes [7].

Depuis peu, un collyre en unidoses à base de ciclosporine 1 mg/mL associée à une émulsion cationique est disponible en France en pharmacies de ville et hospitalières pour le traitement de seconde intention de la KCV sévère de l'enfant à partir de 4 ans et de l'adolescent, en cas d'échec des collyres antiallergiques et de corticodépendance. La posologie initiale recommandée est d'une goutte 4 fois par jour pendant plusieurs semaines [8].

>>> Kératoconjonctivite atopique : elle concerne l'adulte atopique et se caractérise par un eczéma chronique des paupières associé à une conjonctivite prurigineuse. Les atteintes cornéennes peuvent compliquer ce tableau (ulcère récidivant, néovascularisation, surinfections). La corticodépendance est également fréquente. La ciclosporine est généralement efficace, mais souvent mal tolérée.

● Rosacée et kératoconjonctivite phlycténaire (fig. 1D)

Il faut distinguer les formes corticodépendantes avec inflammation sévère (kératoconjonctivites phlycténares, infiltrats catarrhaux) des sécheresses évaporatives rebelles. Dans les kératoconjonctivites phlycténares de l'enfant ou du sujet jeune, avec complications cornéennes ne répondant pas aux antibiotiques et/ou en cas d'infiltrats catarrhaux multirécidivants ou de sclérite avec corticodépendance, la ciclosporine en collyre à 0,5 à 2 % peut également être utile. Cette dernière a une efficacité remarquable [9]. Elle est prescrite sur une durée prolongée de 4 à 6 mois, à la posologie initiale de 4 gouttes/jour avec diminution progressive. Son arrêt est possible lorsque les phlyctènes ont totalement disparu [10]. Dans les syndromes secs évaporatifs ou dans les blépharites symptomatiques résistantes au traitement par

soins des paupières et antibiotiques, la ciclosporine en collyre à 0,05 ou 0,1 % peut être proposée. La posologie est alors d'une goutte 1 à 4 fois/jour, au long cours (cf. ci-dessus SSO) [11].

● Autres indications

Un traitement par ciclosporine peut être proposé à tous les patients présentant une pathologie de la surface oculaire pourvoyeuse d'inflammation, en particulier s'il existe une corticodépendance. Pour des pathologies plus rares, seuls quelques *case reports* sont disponibles dans la littérature sur l'efficacité de la ciclosporine collyre. C'est le cas par exemple dans la pemphigoïde oculaire cicatricielle [12] ou la kératoconjonctivite limbique supérieure de Théodore [13].

2. Pathologies cornéennes

● Greffes de cornée/rejets de greffe (fig. 2A)

La ciclosporine est utilisée dans plusieurs transplantations d'organes et dans sa forme collyre dans la greffe de cornée, en particulier à haut risque de rejet. Dans cette indication, une concentration à 2 %

est favorisée. Contrairement aux corticoïdes qui ont une action non spécifique et qui peuvent être sources de complications (notamment d'hypertonie), la ciclosporine inhibe spécifiquement la réaction de rejet, en inhibant la transcription de l'interleukine 2 et l'activation spécifique des lymphocytes T. Même si la ciclosporine collyre est aujourd'hui couramment utilisée dans cette indication [14], le nombre d'essais contrôlés randomisés reste limité et de futurs essais sur un grand nombre de patients sont nécessaires [15, 16]. Depuis fin 2020, une ciclosporine 2 % en unidoses possède une ATU (autorisation temporaire d'utilisation) en France dans cette indication.

● Kératites corticodépendantes

>>> HSV/VZV (fig. 2B) : les corticoïdes peuvent être utilisés sous plusieurs formes (collyre, pommade, injections sous-conjonctivales, voie orale ou intraveineuse) au cours des complications inflammatoires des atteintes oculaires des virus du groupe herpès, sauf dans les atteintes épithéliales ou nécrotiques. La ciclosporine topique 2 % est utile pour prendre en charge les kératites stromales non nécrotiques corticodépendantes [17]. Ce traitement est



Fig. 1 : Exemples d'indications de la ciclosporine collyre dans les pathologies de la surface oculaire. **A :** kératoconjonctivite sèche ou SSO. **B :** kératoconjonctivite vernale avec papilles géantes. **C :** kératoconjonctivite vernale avec complication cornéenne (plaque vernale). **D :** rosacée oculaire avec infiltrat catarrhal.

aussi intéressant dans les formes spontanément récidivantes, probablement en réduisant l'inflammation résiduelle, elle-même source de réactivation virale.

>>> **Adénovirus (fig. 2C)**: une kératite nummulaire peut compliquer une infection à adénovirus. En cas d'atteinte du centre de la cornée et/ou de baisse d'acuité visuelle, des corticoïdes topiques sont prescrits avec, le plus souvent, une bonne récupération fonctionnelle. Une récurrence des opacités sous-épithéliales à l'arrêt du traitement et une corticodépendance peuvent survenir chez 30 à 50 % des patients. Un traitement par ciclosporine collyre 0,5, 1 ou 2 % peut être proposé seul ou en combinaison avec un corticoïde topique, avec une décroissance très progressive.

>>> **Kératite de Thygeson**: il s'agit d'une pathologie inflammatoire rare de l'épithélium cornéen d'étiologie inconnue, qui se caractérise par la présence de nodules épithéliaux ayant un aspect très similaire à ceux de la kératite à adénovirus. Les corticoïdes topiques sont particulièrement efficaces mais une corticodépendance est quasi constante. Un traitement par ciclosporine collyre peut alors être proposé dans les formes invalidantes [18].

● **Sclérites et ulcères de (pseudo-) Mooren (fig. 2D)**

Certaines maladies systémiques (polyarthrite rhumatoïde, maladie de Gougerot-Sjögren, maladie de Crohn, lupus érythémateux disséminé...) peuvent avoir des atteintes cornéennes ou sclérolaires nécessitant un traitement par corticoïdes topiques ou systémiques. En cas d'efficacité de la corticothérapie locale, notamment en présence d'une corticodépendance, la ciclosporine collyre peut être prescrite.

3. Pathologies intraoculaires

Malgré des résultats encourageants dans des modèles expérimentaux d'uvéite

POINTS FORTS

Indications de la ciclosporine collyre :

- Pathologies de la surface oculaire : syndromes secs oculaires, kératoconjunctivites allergiques sévères (vernales et atopiques), rosacée et kératoconjunctivite phlycténulaire, autres (KC limbique supérieure de Théodore, pemphigoïde oculaire chronique...).
- Pathologies cornéennes : greffes de cornée/rejets de greffe, kératites corticodépendantes (HSV/VZV, adénovirus, Thygeson...), sclérites et ulcères de (pseudo-) Mooren.

chez le lapin [19] et le rat, il n'a pas été prouvé de passage intraoculaire du collyre chez l'homme. De ce fait, la ciclosporine collyre n'est pas utilisée dans ces indications.

– forme concentrée à 0,5, 1 ou 2 % dans les pathologies inflammatoires corticodépendantes.

La ciclosporine en collyre a un aspect plus ou moins huileux en fonction de sa composition (émulsion cationique ou véhicule huileux tel que de l'huile de ricin par exemple).

Prescription d'un collyre à la ciclosporine

1. Fabrication et délivrance

Les concentrations de ciclosporine A dans le collyre varient en fonction des indications :

– forme diluée à 0,05 ou 0,1 % pour les syndromes secs ;

Qu'elle soit fabriquée par l'industrie ou par certaines pharmacies hospitalières, la ciclosporine collyre peut être prescrite par tout ophtalmologiste. La délivrance se fait selon les produits auprès des pharmacies hospitalières ou des pharmacies de ville ou nécessite une demande

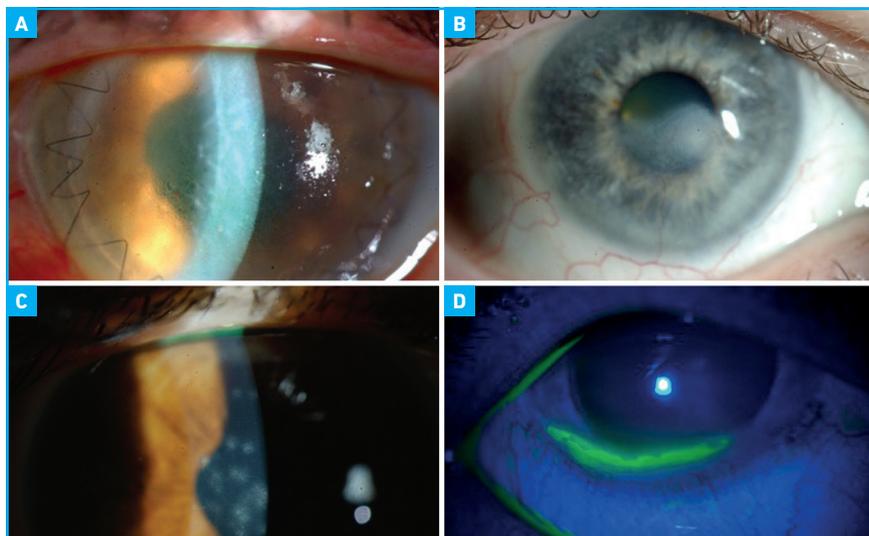


Fig. 2 : Exemples d'indications de la ciclosporine collyre dans les pathologies cornéennes. **A :** rejet massif d'une kératoplastie transfixiante. **B :** kératite disciforme au cours d'une infection oculaire à HSV. **C :** kératite nummulaire post-infection à adénovirus. **D :** ulcère de pseudo-Mooren au cours d'une polyarthrite rhumatoïde.

Revue générale

d'ATU nominative auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

2. Informations aux patients

Lors de la 1^{re} prescription, il est important de prévenir les patients de la possibilité de brûlures à l'instillation. La mise au frigo du collyre peut alors être recommandée pour atténuer ce désagrément, de même qu'une instillation le soir, concomitante de larmes artificielles. Un nettoyage soigneux des paupières après instillation est également recommandé afin d'éviter une réaction cutanée péri-oculaire (en particulier un eczéma). Une sensation de flou visuel est fréquente pendant quelques minutes du fait du caractère huileux du collyre. Si le patient est porteur de lentilles, l'instillation de cyclosporine doit être réalisée en dehors des temps de port. De même, il est préférable d'instiller le collyre à distance des autres traitements.

La cyclosporine collyre n'est efficace qu'au bout de 4 à 6 semaines d'instillation. Une prescription contemporaine de corticoïdes topiques est souvent réalisée pendant cette période.

Malgré ces conseils, la tolérance locale de ce collyre n'est pas bonne et l'observance thérapeutique au long cours est médiocre pour un pourcentage significatif de patients.

3. Précautions et surveillance

Le risque infectieux avec ce collyre immunosuppresseur est possible mais, en pratique, très rare. Il s'agit essentiellement d'infections virales de type *molluscum contagiosum*, papillome et herpès oculaire. De ce fait, une surveillance accrue peut être judicieuse chez des patients présentant des épisodes d'herpès oculaire récidivants. Une prophylaxie par valaciclovir au long cours peut être prescrite.

Du fait d'un passage systémique quasi nul, aucune surveillance biologique n'est

nécessaire, bien qu'un dosage de cyclosporinémie soit possible. La tolérance, l'observance et l'efficacité du traitement sont évaluées régulièrement en consultation.

Conclusion

La cyclosporine collyre est un traitement indispensable dans l'arsenal thérapeutique des pathologies inflammatoires de la surface oculaire et/ou de la cornée et en prévention du rejet de greffe. L'observance thérapeutique reste un des enjeux de la prescription de ce collyre. Une information des patients et une surveillance ophtalmologique régulière sont nécessaires.

BIBLIOGRAPHIE

- DOAN S. Cyclosporine en collyre dans les pathologies de la surface oculaire. Quand et comment ? *Pratiques en Ophtalmologie*, 2017;11:25-28.
- ROBERT PY. Collyre à la cyclosporine A : fabrication, toxicité, pharmacocinétique et indications en l'an 2000. *J Fr Ophtalmol*, 2001;24:527-535.
- JONES L, DOWNIE LE, KORB D *et al*. TFOS DEWS II management and therapy report. *Ocul Surf*, 2017;15:575-628.
- TUAN H-I, CHI S-C, KANG Y-N. An updated systematic review with meta-analysis of randomized trials on topical cyclosporin A for dry-eye disease. *Drug Des Devel Ther*, 2020;14:265-274.
- PRABHASAWAT P, TESAVIBUL N, MAHAWONG W. A randomized double-masked study of 0.05% cyclosporine ophthalmic emulsion in the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea*, 2012; 31:1386-1393.
- PERRY HD, DOSHI-CARNEVALE S, DONNENFELD ED *et al*. Efficacy of commercially available topical cyclosporine A 0.05% in the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea*, 2006;25:171-175.
- DOAN S, GABISON E, ABITBOL O *et al*. [Efficacy of topical 2% cyclosporine A as a steroid-sparing agent in steroid-dependent vernal keratoconjunctivitis]. *J Fr Ophtalmol*, 2007;30:697-701.
- Clinical Review Report: Cyclosporine (VERKAZIA): (Santen Canada Inc.): Indication: Treatment of severe vernal keratoconjunctivitis in children from four years of age through adolescence [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020 [cited 2021 Jan 14]. (CADTH Common Drug Reviews). Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558360/
- DOAN S, GABISON E, GATINEL D *et al*. Topical cyclosporine A in severe steroid-dependent childhood phlyctenular keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol*, 2006;141:62-66.
- DOAN S, BRÉMOND-GIGNAC D, CASTELAIN M *et al*. Stratégies thérapeutiques dans les dysfonctionnements meibomiens et les blépharites. In: PISELLA PJ, BAUDOIN C, HOANG-XUAN T. *Surface oculaire*. Rapport SFO 2015, Elsevier-Masson, p. 643-648.
- SCHECHTER BA, KATZ RS, FRIEDMAN LS. Efficacy of topical cyclosporine for the treatment of ocular rosacea. *Adv Ther*, 2009;26:651-659.
- ALONSO A, BIGNONE ML, BRUNZINI M *et al*. Ocular autoimmune pemphigoid and cyclosporin A. *Allergol Immunopathol*, 2006;34:113-115.
- SAHIN A, BOZKURT B, IRKEC M. Topical cyclosporine A in the treatment of superior limbic keratoconjunctivitis: a long-term follow-up. *Cornea*, 2008;27:193-195.
- KHAROD-DHOLAKIA B, RANDLEMAN JB, BROMLEY JG *et al*. Prevention and treatment of corneal graft rejection: current practice patterns of the Cornea Society (2011). *Cornea*, 2015;34:609-614.
- DI ZAZZO A, KHEIRKHAH A, ABUD TB *et al*. Management of high-risk corneal transplantation. *Surv Ophthalmol*, 2017; 62:816-827.
- ABUDOU M, WU T, EVANS JR *et al*. Immunosuppressants for the prophylaxis of corneal graft rejection after penetrating keratoplasty. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015:CD007603.
- KNICKELBEIN JE, HENDRICKS RL, CHARUKAMNOETKANOK P. Management of herpes simplex virus stromal keratitis: an evidence-based review. *Surv Ophthalmol*, 2009;54:226-234.
- DEL CASTILLO JM, DEL CASTILLO JB, GARCIA-SANCHEZ J. Effect of topical cyclosporin A on Thygeson's superficial punctate keratitis. *Doc Ophthalmol*, 1996-1997;93: 193-198.
- SASAMOTO Y, HIROSE S, OHNO S *et al*. Topical application of cyclosporin ophthalmic solution containing alpha-cyclodextrin in experimental uveitis. *Ophthalmologica*, 1991;203:118-125.

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