Revues générales

Ciclosporine : du nouveau ?

RÉSUMÉ : Les collyres à la ciclosporine se sont imposés dans le traitement des pathologies cortico-dépendantes de la cornée et de la surface oculaire. Depuis les premières publications, dans les années 1980 jusqu'au début des années 2000, avec la mise sur le marché aux États-Unis du Restasis, la fabrication de ces collyres est restée longtemps exclusivement hospitalière.
Si les indications n'ont pas fondamentalement changé, de nouvelles formulations industrielles – dont une a obtenu une AMM et le remboursement en France en 2020 – ont vu le jour ces dernières années, facilitant l'accès à ce traitement qui modifie profondément le pronostic de certaines maladies.
Après des rappels sur le mode d'action et les différentes indications des collyres à la ciclosporine, nous aborderons les formulations disponibles et les nouveautés dans ce domaine.

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

Les effets secondaires oculaires, parfois dramatiques, des collyres aux corticoïdes prescrits au long cours sont à l'origine du développement des collyres à la ciclosporine qui se sont imposés dans le traitement des pathologies cornéennes ou de surface inflammatoire corticodépendantes. Depuis les premières publications rapportant son utilisation, dans les années 1980 jusqu'au début des années 2000 avec la mise sur le marché aux États-Unis du Restasis [1], la préparation de ces collyres est restée exclusivement hospitalière. Si les indications n'ont pas fondamentalement changé [2-5] depuis, de nouvelles formulations industrielles – dont une a obtenu une AMM et le remboursement en France en 2020 – ont vu le jour ces dernières années, facilitant l'accès à ce traitement qui modifie profondément le pronostic de certaines maladies.

Quelques rappels sur les effets biologiques de la ciclosporine

1. Un inhibiteur de la réponse lymphocytaire T et de l'apoptose

La ciclosporine, tout comme le tacrolimus, appartient à la classe des inhibiteurs de la calcineurine. Ces immunosuppresseurs bloquent la transcription de l'interleukine 2, une cytokine responsable de la mise en place et de l'amplification de la réponse lymphocytaire T [6]. La ciclosporine agirait également en limitant l'apoptose *via* l'inhibition de certaines protéines mitochondriales [7, 8], propriété qui serait en cause dans la survenue de tumeurs épithéliales [8].

2. Les effets de la ciclosporine topique sur la surface oculaire

Les études cliniques ont permis d'objectiver l'efficacité de la ciclosporine topique pour améliorer les paramètres biologiques accompagnant l'inflammation de la surface oculaire (notamment la proportion de cellules exprimant les marqueurs HLA-DR) [9]. En outre, les collyres à la ciclosporine permettent une diminution des marqueurs d'apoptose (surexprimés par les cellules épithéliales des patients souffrant de sécheresse oculaire) et une réduction de la perte des cellules à mucus, indispensables pour l'ancrage du film lacrymal et diminuées dans les pathologies inflammatoires de la surface oculaire [10].

Enfin, les effets anti-inflammatoires de la ciclosporine pourraient expliquer son effet positif sur l'innervation et la sensi-

Revues générales

POINTS **FORTS**

- Une émulsion cationique de ciclosporine à 0,1 % a obtenu une AMM et le remboursement dans le traitement des kératoconjonctivites vernales sévères de l'enfant et l'adolescent, en échec des collyres antiallergiques et corticodépendante.
- Un collyre à la ciclosporine à 2 % de fabrication industrielle est désormais disponible en autorisation d'accès précoce pour la prévention du rejet de greffe de cornée transfixiante chez les patients à haut risque et en autorisation d'accès compassionnel pour les autres indications potentielles.
- Les préparations hospitalières de ciclosporine à différentes concentrations, et préparées avec différents excipients, restent à la disposition des prescripteurs.

bilité cornéenne, également altérée dans de nombreuses pathologies de la surface oculaire [1].

3. Les risques théoriques des collyres à la ciclosporine

Il faut garder à l'esprit que la ciclosporine est un immunosuppresseur puissant qui, de surcroît, inhibe l'apoptose des cellules épithéliales, mécanisme qui, comme vu plus haut, est en cause dans l'augmentation de la fréquence de survenue des cancers épithéliaux chez les patients traités par voie systémique [11]. Dans les rares cas de néoplasies de la surface oculaire rapportés chez des patients traités par collyres à la ciclosporine, le lien de causalité n'a pas pu être formellement établi [12], mais la prudence reste de mise.

Indications des collyres à la ciclosporine

Les collyres à la ciclosporine font partie depuis plus de 30 ans de la pharmacopée des ophtalmologistes pour prendre en charge les maladies inflammatoires chroniques de la cornée et de la surface oculaire. Dans ces situations cliniques, les indications "officielles" et les schémas thérapeutiques standardisés sont rares. Le traitement est le plus souvent sous la responsabilité du prescripteur.

1. Kératoconjonctivite sèche sévère

Les formes sévères de sécheresse oculaire hyposécrétoire, accompagnées de lésions de kératoconjonctivite sèche sévère (définies classiquement par un score d'Oxford ≥ 3), constituent des indications habituelles de traitement par collyre à la ciclosporine. Les principales étiologies dans ce contexte sont le syndrome de Goujerot-Sjögren [13], la polyarthrite rhumatoïde et l'atteinte oculaire de la maladie du greffon contre l'hôte [14]. Afin d'améliorer la tolérance et donc, à terme, l'adhésion au traitement, on peut réaliser une "induction" initiale avec un collyre aux corticoïdes avant d'initier la ciclosporine.

Dans ces pathologies souvent difficiles à traiter, il est fréquent d'associer d'autres mesures thérapeutiques spécifiques telles que les bouchons méatiques, le collyre au sérum autologue, voire les verres scléraux.

2. Maladies allergiques sévères de la surface oculaire

Les collyres à la ciclosporine ont leur place dans les formes sévères et corticodépendantes d'allergie oculaire, telles que la kératoconjonctivite vernale (KCV) et la kératoconjonctivite atopique (KCA). Comme nous le verrons plus loin, une formulation industrielle d'émulsion cationique de ciclosporine a fait ses preuves et vient d'obtenir le remboursement en France dans cette indication.

3. Dysfonctionnement des glandes de Meibomius/rosacée oculaire

Deux types d'atteintes liées aux dysfonctions des glandes de Meibomius, s'intégrant ou non dans le cadre d'une rosacée, peuvent bénéficier des collyres à la ciclosporine :
– les sécheresses par hyperévaporation, pour lesquelles les ciclosporines topiques faiblement dosées (0,05 à 0,1 %) pourraient être utiles dans les cas sévères, et en cas d'échec des traitements habituels (hygiène palpébrale et antibiotiques topiques ou systémiques) bien conduits [15] ;
– les complications cornéennes (néovascularisation, infiltrats et opacification) d'origine immunologique, dans lesquelles il est habituel d'utiliser une ciclosporine plus concentrée (1 ou 2 %), qui sera prescrite plusieurs mois, en association aux autres traitements et le plus souvent après un traitement initial par collyres corticoïdes [16].

4. Kératites immunologiques d'origine virale

En diminuant l'inflammation de surface, les collyres à la ciclosporine peuvent constituer un moyen de réduire la fréquence des récurrences des kératites herpétiques. Dans l'expérience de notre centre, nous utilisons le plus souvent des collyres concentrés, à 1 ou 2 %, sous couvert de prophylaxie antivirale *per os* [17]. Les collyres à la ciclosporine concentrés peuvent également être utiles dans les formes sévères de kératite nummulaire secondaire aux kératoconjonctivites à adénovirus, s'accompagnant d'une altération visuelle significative et corticodépendantes [18].

Revues générales

5. Prévention du rejet de greffe de cornée

Bien qu'aucune étude prospective bien conduite n'ait permis de le démontrer de manière formelle [19], le collyre à la ciclosporine concentré (1 à 2 %), instillé 2 à 4 fois par jour pendant une durée prolongée, pourrait diminuer le risque de rejet de greffe dans les kératoplasties à risque, en association au traitement par corticostéroïdes [7].

6. Autres atteintes inflammatoires de la surface oculaire

La kératoconjonctivite limbique supérieure est souvent difficile à traiter : les formes résistantes aux autres traitements (substituts lacrymaux, bouchons méatiques) peuvent répondre au traitement par ciclosporine [20]. Les concentrations et les posologies sont adaptées en fonction de la gravité [14]. Dans les ulcères cornéens immunologiques (Mooren ou kératites ulcérantes périphériques), la ciclosporine en collyre peut constituer une thérapeutique adjuvante intéressante en complément des immunosuppresseurs systémiques. Elle peut également être utile dans les formes chroniques de kératites de Thygeson [21].

Les différents collyres à la ciclosporine (*tableau I*)

1. Les préparations magistrales

Préparées en salle blanche dans certaines pharmacies hospitalières, leur prescription doit être initiée par un ophtalmologiste hospitalier (le renouvellement peut, quant à lui, être effectué par tous les ophtalmologistes), hors AMM. Les concentrations disponibles varient de 0,05 à 2 %. Les excipients utilisés pour la solubilisation varient selon les établissements (le plus souvent Miglyol ou huile de ricin) et peuvent expliquer les différences de tolérance selon les patients. Les posologies ne font l'objet d'aucune recommandation officielle, mais varient habituellement de 1 à 4 instillations par jour.

2. Les formulations industrielles "historiques"

>>> Le Restasis (AbbVie), dosé à 0,05 % et prescrit à la posologie d'une goutte 2 fois par jour. Dilué dans l'huile de ricin, il a été approuvé par la Food and Drug

Nom commercial	Concentration	Formulation/ présentation	Laboratoire	Indications	Disponibilité/ Remboursement
Restasis	0,05 %	Solubilisation dans l'huile de ricin	AbbVie	Traitement de la kératoconjonctivite sèche sévère résistante aux substituts lacrymaux	• Pharmacie hospitalière • Demande de traitement à l'ANSM réalisée *via* le logiciel e-Saturne (AAC) • Remboursement Sécurité sociale
Ikervis	0,1 %	Émulsion cationique/ unidose	Santen	Traitement de la kératoconjonctivite sèche sévère résistante aux substituts lacrymaux	• Pharmacie de ville • Déremboursé depuis octobre 2022
Verkazia	0,1 %	Émulsion cationnique/ unidose	Santen	Traitement de seconde intention dans la KCV sévère de l'enfant (à partir de 4 ans) et l'adolescent, en échec des collyres antiallergiques et corticodépendante	• Pharmacie de ville • Remboursement Sécurité sociale
Ciclograft	2 %	Solubilisation Miglyol (huile d'origine végétale)/ unidose	KÔL	• **Autorisation d'accès précoce :** Prévention du rejet de greffe de cornée chez les patients à risque de rejet en association (simultanée ou non) avec les corticoïdes • **Autorisation d'accès compassionnel :** accordée au cas par cas dans d'autres indications (rosacée avec complications cornéennes, kératite virale récidivante, sécheresse sévère, kératoconjonctivite vernale et/ ou atopique sévère…)	• Pharmacie hospitalière • Demande de traitement à l'ANSM réalisée *via* le logiciel e-Saturne (AAC ou AAP selon l'indication) • Remboursement Sécurité sociale

Tableau I : Ciclosporines de fabrication industrielle actuellement disponibles. AAC : autorisation d'accès compassionnel ; AAP : autorisation d'accès précoce.

Revues générales

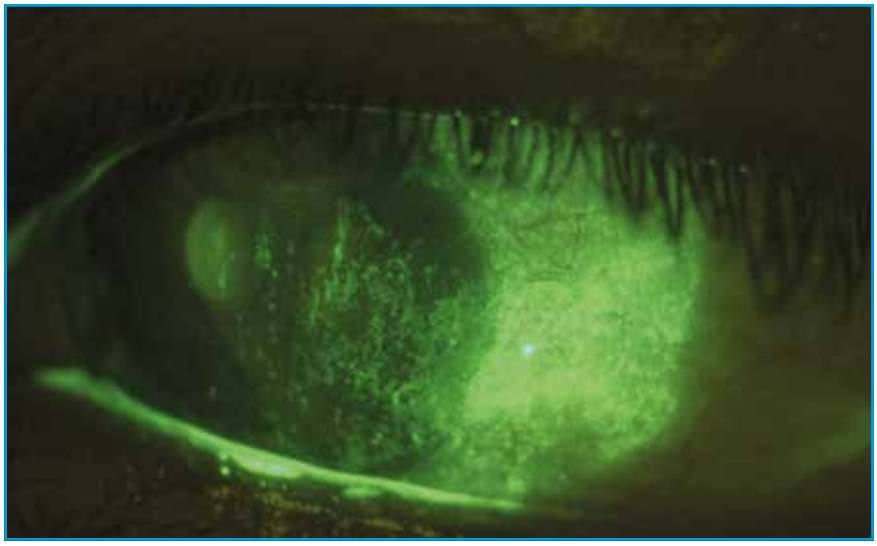

Fig. 1 : Kératoconjonctivite sèche sévère, Oxford IV dans le cadre d'un syndrome de Sjögren : indication de collyre à la ciclosporine.

Administration dès 2003 mais n'a pas reçu d'AMM en Europe. Il est disponible en France uniquement en pharmacie hospitalière sous le statut d'autorisation d'accès compassionnel (AAC). La demande de traitement doit être réalisée à l'ANSM *via* le logiciel e-Saturne.

>>> L'Ikervis (Santen) est une émulsion cationique de ciclosporine (ECC) dosée à 0,1 %, qui est la première ciclosporine ayant reçu une AMM dans l'Union européenne (en juin 2015), à la posologie d'une goutte par jour, pour le traitement des sécheresses oculaires de l'adulte avec kératoconjonctivite résistante au traitement habituel (***fig. 1***). L'ingéniosité de la formulation d'Ikervis réside dans le fait que l'émulsion cationique qui "véhicule" la ciclosporine (en l'occurrence le Cationorm) permettrait une meilleure biodisponibilité du médicament. Malgré le "sésame" européen, les résultats des esssais cliniques n'ont pas convaincu la Haute Autorité de santé française. Après avoir été disponible en pharmacie hospitalière dans le cadre d'une ATU de cohorte, puis d'une ATU nominative et enfin sur prescription simple, ce produit n'est plus remboursé depuis 2021. Il reste disponible sur commande en officine (environ 130 € par mois).

3. Les nouveautés

>>> Le Verkazia (Santen) n'est en réalité qu'un nouveau conditionnement de l'Ikervis, mais il a réussi là ou Ikervis avait échoué : il a reçu en 2020 en France une AMM et un remboursement comme traitement de seconde intention dans la KCV sévère de l'enfant et l'adolescent, en échec des collyres antiallergiques et corticodépendante (***fig. 2***), grâce notamment aux résultats de l'étude VEKTIS. Cet essai randomisé multicentrique en double insu de phase III a comparé le Verkazia à 0,1 % 2 ou 4 fois par jour à son véhicule, pendant 4 mois [22]. Les patients pouvaient recevoir à tout moment un traitement "de sauvetage" par collyre à la dexaméthasone, à la discrétion de l'investigateur.

Fig. 2 : Papilles géantes tarsales supérieures dans le cadre d'une kératoconjonctivite vernale cortico-résistante traitée par émulsion cationique de ciclosporine.

L'efficacité était jugée sur 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. L'amélioration des symptômes tels que la photophobie, le larmoiement et le prurit oculaire ainsi que le recours au traitement de sauvetage étaient significatifs 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). La posologie retenue dans l'AMM est donc celle de 4 fois par jour.

>>> Le Ciclograft (Laboratoires KÔL) en unidose est un collyre à la ciclosporine à 2 % formulé dans du Miglyol, disponible en autorisation d'accès précoce (AAP) en prévention du rejet de greffe de cornée dans les situations à risque, ou en AAC dans les indications habituelles des préparations hospitalières de ciclosporine à 2 % (***fig. 3***) [23]. La demande de traitement doit être réalisée à l'ANSM *via* le logiciel e-Saturne. Une fois la demande acceptée, le traitement est délivré en pharmacie hospitalière et

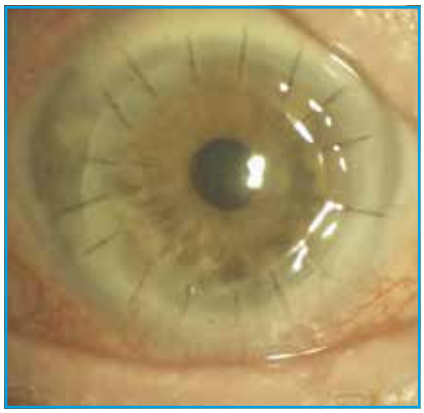

Fig. 3 : Kératoplastie transfixiante à risque de rejet (greffe à chaud sur ulcère neurotrophique post-herpétique surinfecté préperforatif) avec présence de néovaisseaux superficiels inférieurs.

pris en charge par la Sécurité sociale. Bien que le Ciclograft n'ait pas fait l'objet d'essai randomisé, il bénéficie des données publiées sur l'efficacité et la sécurité des préparations hospitalières de ciclosporine à 2 %. La disponibilité du traitement en pharmacie de ville, en cours de discussion, pourrait améliorer les difficultés d'accès à la ciclosporine 2 % pour certains patients.

BIBLIOGAPHIE

1. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK *et al.* Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. *Ophthalmology*, 2000;107:631-639.
2. BenEzra D, Pe'er J, Brodsky M, Cohen E. Cyclosporine eyedrops for the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol*, 1986;101:278-282.
3. Colin J, Chastel C, Bonissent JF. [Herpetic stromal keratitis. Treatment with cyclosporin eyedrops]. *Presse Med*, 1986;15:1245.
4. Goichot-Bonnat L, De Beauregard C, Saragoussi JJ *et al.* [Use of cyclosporin A eyedrops in the prevention of corneal graft rejection in man. I. Preoperative development of 4 eyes with metaherpetic keratitis]. *J Fr Ophtalmol*, 1987;10:207-211.
5. Hunter PA, Rice NS, Jones BR. Prolonged corneal graft survival using topically applied cyclosporin A. *Trans Ophthalmol Soc U K* (1962), 1982;102 (Pt 1):19-20.
6. Donnenfeld E, Pflugfelder SC. Topical ophthalmic cyclosporine: pharmacology and clinical uses. *Surv Ophthalmol*, 2009;54:321-338.
7. Levy O, Labbé A, Borderie V *et al.* [Topical cyclosporine in ophthalmology: Pharmacology and clinical indications]. *J Fr Ophtalmol*, 2016;39:292-307.
8. Norman KG, Canter JA, Shi M *et al.* Cyclosporine A suppresses keratinocyte cell death through MPTP inhibition in a model for skin cancer in organ transplant recipients. *Mitochondrion*, 2010;10:94-101.
9. Baudouin C, Brignole F, Pisella PJ *et al.* Flow cytometric analysis of the inflammatory marker HLA DR in dry eye syndrome: results from 12 months of randomized treatment with topical cyclosporin A. *Adv Exp Med Biol*, 2002;506:761-769.
10. Pflugfelder SC, De Paiva CS, Villarreal AL *et al.* Effects of sequential artificial tear and cyclosporine emulsion therapy on conjunctival goblet cell density and transforming growth factor-beta2 production. *Cornea*, 2008;27:64-69.
11. Buell C, Koo J. Long-term safety of mycophenolate mofetil and cyclosporine: a review. *J Drugs Dermatol*, 2008;7:741-748.
12. Rouimi F, Bouillot A, Baudouin C *et al.* [Topical cyclosporine A and risk of ocular surface neoplasia]. *J Fr Ophtalmol*, 2018;41:122-128.
13. Gao M, Zhao L, Liang R *et al.* Evaluation of the Efficacy and Safety of Topical 0.05% Cyclosporine Eye Drops (II) in the Treatment of Dry Eye Associated with Primary Sjögren's Syndrome. *Ocul Immunol Inflamm*, 2022;1-7.
14. Espana EM, Shah S, Santhiago MR *et al.* Graft versus host disease: clinical evaluation, diagnosis and management. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013;251:1257-1266.
15. Pflugfelder SC, Karpecki PM, Perez VL. Treatment of blepharitis: recent clinical trials. *Ocul Surf*, 2014;12:273-284.
16. Utine CA, Stern M, Akpek EK. Clinical review: topical ophthalmic use of cyclosporin A. *Ocul Immunol Inflamm*, 2010;18:352-361.
17. Labetoulle M, Boutolleau D, Burrel S *et al.* Herpes simplex virus, varicella-zoster virus and cytomegalovirus keratitis: Facts for the clinician. *Ocul Surf*, 2021;S1542-0124(21)00073-2.
18. Renard G. [Adenoviral keratoconjunctivitis]. *J Fr Ophtalmol*, 2010;33:586-592.
19. Abudou M, Wu T, Evans JR *et al.* Immunosuppressants for the prophylaxis of corneal graft rejection after penetrating keratoplasty. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015;2015:CD007603.
20. 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.
21. Reinhard T, Sundmacher R. Topical cyclosporin A in Thygeson's superficial punctate keratitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1999;237:109-112.
22. 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.
23. ANSM; 2022 [cited 2023]; https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/ciclograft-20mg-ml-collyre-en-solution-en-recipient-unidose#.

Antoine Rousseau est consultant pour Thea, Horus Pharma, Johnson & Johnson, Allergan.
Marc Labetoulle est consultant pour Thea, Alcon, Allergan, Dompe, Santen.