

La ciclosporine, disponible pour tous ? Quand et à qui la prescrire, quelle concentration pour quelle pathologie ?

Gaëlle Ho Wang Yin, Louis Hoffart



La ciclosporine topique a une place majeure dans la prise en charge de pathologies inflammatoires de la surface oculaire, telles que le syndrome sec oculaire, ou en relais d'une corticothérapie dans les kérato-conjonctivites cortico-dépendantes ou cortico-résistantes. Aucun effet secondaire grave n'a été rapporté à ce jour. La ciclosporine par voie systémique doit être réservée aux cas extrêmes, en collaboration avec un médecin interniste.

La ciclosporine est connue depuis la fin des années 1970 pour ses propriétés immunosuppressives dans la prévention du rejet de greffes allogéniques (reins, foie, cœur, poumons). En ophtalmologie, elle a d'abord été proposée dans la prévention du rejet d'allogreffe de cornée par voie systémique, puis la forme topique a été utilisée pour la première fois chez l'homme en 1986 [1]. Depuis, les indications de la ciclosporine se sont élargies et elle est notamment utilisée dans les cas de cortico-dépendance, afin d'éviter les complications oculaires des corticostéroïdes.

Mécanismes d'action, galénique

La ciclosporine est un polypeptide cyclique de 11 acides aminés issu des champignons, *Tolypocladium inflatum Gams* et *Beauveria nevus*.

Elle agit par deux mécanismes [2] :

- l'inhibition de l'activation lymphocytaire T : la ciclosporine A forme au niveau membranaire des complexes avec la cyclophiline A, captant la calcineurine, inhibant ainsi la translocation du facteur nucléaire NF-AT et donc la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (notamment IL2 qui active normalement les lymphocytes T, IL 4, 5 et interféron gamma) ;
- inhibition de l'apoptose : la ciclosporine A forme également des complexes avec la cyclophiline D, inhibant l'ouverture de certains pores mitochondriaux impliqués dans le stress oxydatif et l'initiation de l'apoptose.

La ciclosporine est une molécule hydrophobe, lipophile, et plusieurs vecteurs ont été proposés tels que l'huile de castor, de maïs, d'olive, de cacahuète ou encore

de ricin. Une délivrance par des gels d'acide hyaluronique thermosensibles ou encore des nanomicelles ont été évoquées.

Effets secondaires

Le passage systémique est négligeable en l'absence de surdosage. Aucun effet indésirable systémique secondaire à une instillation en collyre n'a été rapporté. Les effets secondaires sont le plus souvent une sensation de brûlure oculaire à l'instillation du collyre, n'amenant que rarement à l'interruption du traitement. On peut également observer des réactions d'hypersensibilité se manifestant par un eczéma ou une irritation cornéenne et conjonctivale. Une sensation de prurit ou de flou visuel est parfois rapportée. L'aggravation de pathologies virales latentes est possible, telles que les atteintes liées aux virus du groupe *Herpesviridae* et le *Molluscum contagiosum (poxviridae)*. Les effets de la ciclosporine sont retardés et n'apparaissent qu'au bout de plusieurs semaines, pouvant entraîner, en l'absence de bénéfices précoces, une interruption prématurée du traitement. Une corticothérapie locale de courte durée y est souvent associée au début. Selon les études, 10 à 50 % des patients seraient non répondeurs.

Les formes galéniques et administration

La ciclosporine topique est désormais disponible en France en rétrocession dans les pharmacies hospitalières, grâce à l'AMM européenne de l'Ikervis® 1 mg/1 ml (0,1%) depuis le 19 mars 2015, suite aux deux études SANSIKA et SICCANOVE. Ces études randomisées, en double insu, contrôlées, versus le véhicule de l'émulsion, menées chez des adultes atteints de kérato-conjoncti-

CHU La Timone, Marseille

vite sèche selon les critères de l'international Dry Eye Workshop (DEWS), ont démontré une amélioration significative de la kératite (définie par un score de coloration cornéenne à la fluorescéine).

La ciclosporine est instillée à raison d'une goutte par jour, préférentiellement le soir au coucher. Elle est indiquée dans le « traitement de la kératite sévère chez les adultes présentant une sécheresse oculaire qui ne s'améliore pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux ». Les autres dosages sont disponibles en ATU (tel que le Restasis® à 0,05%, 1 goutte 2 fois par jour) ou en préparation magistrale hospitalière à 0,5%, 1% ou 2%.

La ciclosporine peut également être utilisée par voie orale à de faibles posologies 3-5 mg/kg/jour dans le cadre d'une greffe allogénique cornéo-limbique ou encore de kérato-conjonctivite sévère cortico-résistante [3]. Dans ce cas, la collaboration étroite avec un interniste est essentielle. Cependant, les indications sont rares et limitées du fait des effets indésirables potentiellement graves tels que la leucopénie, la toxicité rénale et hépatique.

La ciclosporine en collyre, en préparation magistrale hospitalière ou en ATU, se conserve à une température de -4 °C au réfrigérateur pendant trois mois. Il est à noter que l'Ikervis se conserve jusqu'à trois ans à température ambiante à l'abri de la lumière.

Indications : quand la prescrire ? à qui et à quelle concentration ?

La ciclosporine est essentiellement prescrite dans les syndromes secs sévères, qu'ils soient primitifs ou secondaires (syndrome de Gougerot-Sjögren, dysfonction meibomienne) ou encore post-chirurgicaux (lasik, cataracte). Elle est également prescrite dans le cas de kératites ou kérato-conjonctivites ou encore dans la maladie du greffon contre l'hôte. Elle a également été envisagée dans le Birdshot ou dans les uvéites. Elle a sa place en prévention du rejet de greffe de cornée après échec d'une kératoplastie précédente ou en présence de néovaisseaux cornéens (figure 1).

Sécheresse oculaire

La ciclosporine est aujourd'hui un traitement de choix en cas de sécheresse oculaire sévère. Elle agit sur la composante inflammatoire du syndrome sec. Elle est prescrite à une concentration de 0,05 à 1%, 1 goutte 1 à 4 fois par jour, à adapter selon l'importance des symptômes. Elle améliore surtout la kératite, mais peu les symptômes. Deux études cliniques de phase III [4] ont démontré son

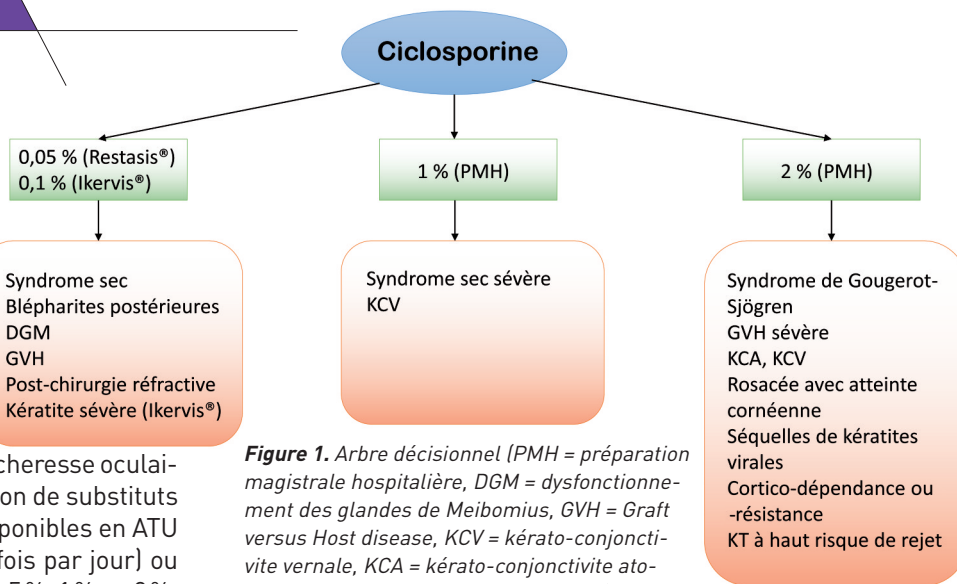


Figure 1. Arbre décisionnel (PMH = préparation magistrale hospitalière, DGM = dysfonctionnement des glandes de Meibomius, GVH = Graft versus Host disease, KCV = kérato-conjonctivite vernale, KCA = kérato-conjonctivite atopique, KT = kératoplastie transfixiante).

efficacité. Elle est particulièrement indiquée dans les sécheresses d'origine auto-immune. Associée aux soins des paupières, elle est utilisée dans les syndromes secs évaporatifs associés à un dysfonctionnement des glandes meibomiennes. Dans les blépharites postérieures, la ciclosporine à 0,05% a démontré son efficacité.

Cause majeure de morbi-mortalité chez les patients transplantés en cellules souches hématopoïétiques, la réaction de GVH (Graft versus Host disease) se manifeste principalement au niveau oculaire par un syndrome sec sévère (figure 2). La ciclosporine de 0,05 à 2% a prouvé son efficacité, la concentration et la posologie dépendant de la sévérité de l'atteinte.

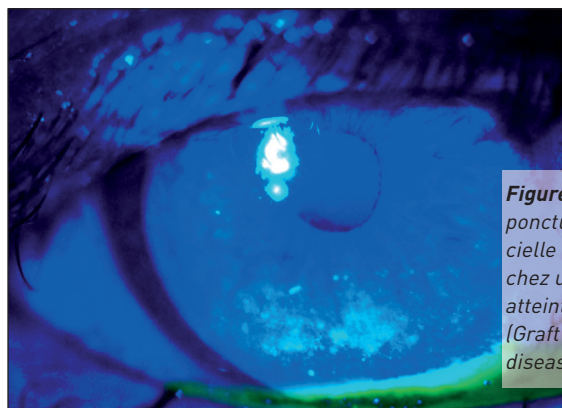


Figure 2. Kératite ponctuée superficielle inférieure chez un patient atteint de GVH (Graft versus Host disease).

La ciclosporine à 2% dans le syndrome de Gougerot-Sjögren améliore le break-up time et diminue le marquage conjonctival par le rose Bengale après deux mois de traitement.

Kérato-conjonctivites

La ciclosporine peut être prescrite dans les kérato-conjonctivites atopique, vernale ou encore phlycténulaire. La *kérato-conjonctivite atopique* est une atteinte inflam-

matoire bilatérale qui se manifeste dans le cadre d'une dermatite atopique. Chez les patients atteints de kérato-conjonctivite atopique cortico-dépendante, la ciclosporine 2% à une posologie de 2 à 3 fois/jour permet un arrêt dans 75% des cas et une diminution de la dose totale cumulée avec une amélioration symptomatique.

Dans la *kérato-conjonctivite vernale* (figure 3), atteignant le plus souvent des enfants ou pré-adolescents atopiques, la ciclosporine 2% a un effet rapide (deux semaines environ) et durable, permettant un contrôle de l'inflammation de près de 80% des patients à six semaines. Dans la plupart des cas, il existe une récurrence à l'arrêt du traitement. La ciclosporine 1% a également un effet favorable à la posologie de 4 gouttes/jour. Il s'agit de la dose minimale efficace dans les kérato-conjonctivites sévères.

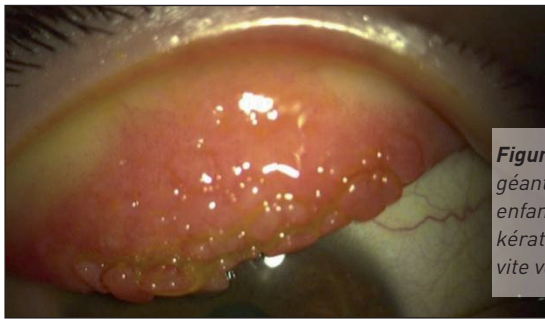


Figure 3. Papilles géantes chez un enfant ayant une *kérato-conjonctivite vernale*.

Dans la *kérato-conjonctivite phlycténulaire* ne répondant pas au traitement antibiotique associé à une hygiène palpébrale, la ciclosporine à 2% est très efficace, à une posologie initiale de 4 gouttes/jour puis diminuée progressivement sur 4 à 6 mois. Elle est également utile en cas d'atteintes cornéennes sévères, d'infiltrats cataractaux multirécidivants ou de sclérite cortico-dépendante.

Rosacée oculaire

La rosacée oculaire est une affection fréquente atteignant les glandes sébacées du visage et les glandes meibomiennes. La ciclosporine 2%, initialement combinée à une corticothérapie locale courte d'une semaine, est efficace en relais de la corticothérapie chez les patients cortico-dépendants et en cas de complications cornéennes. La ciclosporine à 0,05% a également démontré son efficacité dans le syndrome sec accompagnant souvent cette pathologie.

Kératites virales

La ciclosporine est utilisée pour diminuer la dose totale de corticoïdes dans les kératites nummulaires. À la concentration de 2%, elle est également utilisée dans les opacités sous-épithéliales séquellaires des kérato-conjonctivites à adénovirus et les kératites stromales herpétiques ou zostériennes cortico-dépendantes ou récidivantes.

Postopératoire

Dans les kératoplasties à haut risque de rejet (néo-vascularisation stromale sur plus de deux quadrants, antécédent de rejet...), la ciclosporine est utilisée à une concentration de 2%. Elle ne prévient pas le risque de rejet mais permet une meilleure récupération visuelle en cas de rejet de greffe aigu [5]. La survie du greffon n'est pas améliorée par la ciclosporine orale à une posologie de 5 mg/kg/jour, au prix de nombreux effets indésirables et d'une toxicité accrue. La ciclosporine à 0,05% n'a pas non plus prouvé son efficacité dans cette indication. La ciclosporine à 2% doit être prescrite à une posologie de 4 gouttes/jour initialement, pouvant être ramenée à 3 gouttes, en fonction de la tolérance du patient, pour une durée d'au moins un an, voire à vie.

Des auteurs ont démontré l'efficacité de la ciclosporine à 0,05% en traitement postopératoire d'implants multifocaux [6]. Il existe une amélioration significative de la sensibilité aux contrastes.

La ciclosporine à 0,05% peut également être utilisée en chirurgie réfractive, comme traitement du syndrome sec post-photokératectomie réfractive et lasik [7].

Autres indications

La ciclosporine à 0,05 ou 0,1% a été utilisée par certains praticiens dans les ulcères (neurotrophiques, de Mooren) ou pour faciliter la cicatrisation de la surface oculaire.

La kérato-conjonctivite limbique supérieure de Théodore, liée à un conflit tarso-bulbaire, est améliorée par l'utilisation de la ciclosporine à 0,5% pendant 4 à 6 mois.

Certains auteurs [4] rapportent une efficacité de la ciclosporine dans le traitement de la kératite de Thygeson, les kératopathies lipidiques, les kératopathies lamellaires diffuses post-lasik, le lichen plan, la conjonctivite ligneuse, la dystrophie de Cogan, le syndrome KID (*Keratitis-Ichthyosis-Deafness*) ou encore la kératopathie microcristalline due au streptocoque, mais sans preuve scientifique à ce jour.

Bibliographie

1. Hoffmann F, Wiederholt M. Topical cyclosporin A in the treatment of corneal graft reaction. *Cornea*. 1986;5(3):129.
2. Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stähelin H. Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agents Actions*. 1976;6(4):468-75.
3. Hoang-Xuan T, Prisant O, Hannouche D *et al*. Systemic cyclosporine A in severe atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology*. 1997;104(8):1300-5.
4. Utine CA, Stern M, Akpek EK. Clinical review: topical ophthalmic use of cyclosporin A. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010;18(5):352-61.
5. Wei X, Chen XM, Wang L *et al*. Effects of immunosuppressants after penetrating keratoplasty: meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Ophthalmol*. 2011;4(5):529-36.
6. Donnenfeld ED, Solomon R, Roberts CW *et al*. Cyclosporine 0.05% to improve visual outcomes after multifocal intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg*. 2010;36(7):1095-100.
7. Hessert D, Tanzer D, Brunstetter T *et al*. Topical cyclosporine A for postoperative photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39(4):539-47.