

## UTILISATION PARTICULIÈRE DE LA CICLOSPORINE TOPIQUE EN OPHTALMOLOGIE : ETUDE PRÉLIMINAIRE.

*Palpebral Trauma: Assessment and Management of 36 Patients in the Ophthalmology  
Department of Treichville University Hospital.*

F COULIBALY<sup>1</sup>, G. KASSIEU<sup>1</sup>, L KOUASSI<sup>1</sup>, O OUÉTTÉRÉ ABDALLAH<sup>1</sup>,  
H PROUST<sup>2</sup>, B RIDINGS<sup>2</sup>, F MATONTI<sup>2</sup>, A FANNY<sup>1</sup>

1-Service d'Ophthalmologie, CHU de Treichville, Université (Côte d'Ivoire)

2- CHU Timone Marseille ( France )

**Correspondance :** MCA F COULIBALY

Service d'Ophthalmologie, CHU Treichville/

---

### RÉSUMÉ

**Introduction :** Le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité de la ciclosporine topique dans d'autres manifestations ophtalmologiques que le rejet de greffe.

**Patients et méthode :** L'étude est rétrospective, elle a concerné des patients suivis pour diverses affections ophtalmologiques rebelles aux traitements spécifiques et traités par la ciclosporine 0,05% et à 2%.

**Résultats :** Dans le cas du syndrome sec oculaire , l'efficacité de la cyclosporine était fonction de l'étiologie. Dans les autres manifestations oculaires , la ciclosporine a permis la régression des signes fonctionnels et physiques avec le plus souvent une amélioration de l'acuité visuelle.

**Discussion :** La ciclosporine sous forme topique peut constituer une alternative à la corticothérapie locale en cas d'échec ou de corticodépendance . Nos meilleurs résultats ont été obtenus dans les kératites de Thygeson, les kérato-conjonctivites allergiques et fibrosantes.

**Conclusion :** Les indications de la ciclosporine topique s'élargissent à l'heure actuelle. L'étude de plus grandes cohortes devrait nous permettre de mieux les cerner.

**Mots-clés :** CICLOSPORINE – TOPIQUE – RESTASIS – SYNDROME SEC.

### ABSTRACT

*Cyclosporine is a systemic immunosuppressive agent that has been used for many years orally or parenterally in the treatment of peripheral marginal corneal ulcers associated with Wegener's disease, and in the prevention of corneal transplant rejection. The aim of this study was to assess the efficacy of topical ciclosporin in other ophthalmologic manifestations.*

**Patients and method:** The study is retrospective; it concerned patients followed for various conditions: Severe dry eye syndromes, sub-epithelial nodules of adenovirus keratitis, cobalt allergy keratoconjunctivitis, Thygeson keratitis. Treatment resorted to ciclosporin 0.05% (Restasis®) in dry eye syndromes and 2% in the other cases. Efficacy of treatment was assessed from functional manifestations, slit lamp examination, visual acuity and possible complications.

**Results:** In the case of dry eye syndrome, the efficacy of cyclosporine depended on the etiology. In the Lyell syndrome, Restasis® was ineffective after 6 months of treatment despite a regression of signs at the

*beginning of treatment. In the other ocular manifestations, ciclosporin allowed the regression of functional and physical signs with most of the time improvement of visual acuity.*

**Discussion:** Cyclosporin in topical form has an immunomodulatory role without systemic effect. It may be an alternative to local corticosteroid therapy in case of failure or corticoid-dependence. The molecule acts by its anti-inflammatory, immunosuppressive and probably regulating action of apoptosis. Numerous studies have revealed the effectiveness of the molecule in moderate or severe dry syndromes (especially GougerotSjogren syndrome). Our best results were obtained in Thygeson keratitis and allergic and fibrotic keratoconjunctivitis. The results are less significant for dry syndromes.

**Conclusion:** Indications for topical ciclosporin are expanding at present. A study with larger cohorts should allow us to better identify them.

**KEY WORDS:** CICLOSPORIN - TOPICAL - RESTASIS - DRY SYNDROME.

## INTRODUCTION

La ciclosporine est un agent immunosuppresseur utilisé par voie générale depuis 1978. En ophtalmologie, l'utilisation de la ciclosporine a fait l'objet de nombreuses recherches. Elle a servi pendant de nombreuses années par voie orale ou parentérale dans le traitement des ulcères marginaux périphériques de la cornée associés à la maladie de Wegener, et dans la prévention du rejet de greffe de cornée. Ses nombreux effets secondaires ont milité en faveur de la forme topique<sup>1</sup>.

## PATIENTS ET MÉTHODE

L'étude est rétrospective, elle a concerné 9 patients âgés de 25 à 84 ans suivis pour diverses affections ( **Tableau n°1** )

**Tableau I :** Types de pathologies

Type de pathologies		N
Syndromes secs oculaires sévères	GVH	2
	Syndrome de Lyell	1
	Polyarthrite rhumatoïde	1
Nodules sous épithéliaux		2
Kératoconjonctivite allergique au cobalt		1
Kératite de Thygeson		2
Total		9

Syndromes secs oculaires sévères (4 cas) dont 2 cas de maladie du greffon contre l'hôte ( GHV ), 1 cas de séquelles de syndrome de Lyell d'origine médicamenteuse et 1 cas de kératite sèche dans le cadre d'une polyarthrite rhumatoïde (PR). Tous ces patients présentaient un syndrome sec majeur avec test de Schirmer à 0, une kératite ponctuée superficielle (KPS), et une kératite filamenteuse responsables d'une photophobie permanente.

Nodules sous épithéliaux séquellaires de kératite à adénovirus (2 cas) dont 1 cas avec persistance de néphélions 1 an après l'atteinte virale malgré la corticothérapie locale et 1 avec persistance de néphélion à l'œil gauche 2 ans après l'atteinte initiale entraînant une baisse de l'acuité visuelle ( AV ) à 4/10.

Malgré sa faible pénétration intraoculaire ,la ciclosporine est utilisée de façon classique en ophtalmologie sous forme topique pour prévenir les rejets de greffe<sup>2</sup>. Nous avons utilisé les propriétés de la ciclosporine collyre dans d'autres manifestations ophtalmologiques comme les kératoconjonctivites associées aux syndromes secs oculaires, les nodules sous épithéliaux des kératites à adénovirus ,la kératite de Thygeson et certaines formes de kératite allergique. Nous présentons ici les résultats préliminaires de cette étude.

Kérato-conjonctivite par allergie au cobalt (1 cas ) avec remaniement cornéen à type de kérato conjonctivite fibrosante bilatérale responsable d'une baisse de l'acuité visuelle à 1/10 à droite et 6/10 à gauche.La corticothérapie locale était contre-indiquée en raison d'une hypertonie cortisonique.

Kératite de Thygeson : corticorésistante (1 cas) et corticodépendante (1 cas).

Le traitement a eu recours à la ciclosporine 0,05% (Restasis®) à la posologie de 1 goutte 3 fois par jour dans les syndromes secs oculaires et à 2% dans les autres cas.

L'efficacité du traitement a été appréciée à partir des manifestations fonctionnelles, de l'examen à la lampe à fente,de l'AV et des complications éventuelles.

## RÉSULTATS

**Tableau II :** Type de pathologies et cicatrisation

Type de pathologies et cicatrisation			Succès		Echec	
			OD	OG	OD	OG
Syndromes secs	GVH	Cas 1	+	+	-	-
		Cas 2	-	-	+	+
Sévères	Lyell		-	-	+	+
	Polyarthrite rhumatoïde		-	-	+	+
Nodules sous Epithéliaux		Cas 1	+	+	-	-
		Cas 2	+	+	-	-
Kérato-conjonctivite			+	+	-	-
Kératite de Thygeson		Cas 1	+	+	-	-
		Cas 2	+	+	-	-

+ Succès - Echec

Syndromes secs oculaires sévères (4) traités par Restasis® :

Dans le syndrome de Lyell le Restasis® a été inefficace après 6 mois de traitement malgré une régression des signes au début du traitement ( Figure 1 et 2 ).

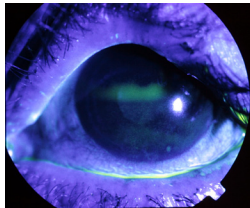


Figure 1: Avant le début du traitement

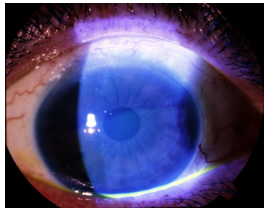


Figure 2: 3 mois après le début du traitement par Restasis

Dans la PR le restasis a permis une réduction des signes physiques et fonctionnels et une amélioration de l'acuité visuelle non corrigée (4/10 à 8/10) d'un œil mais n'a pas permis d'obtenir la guérison après 6 mois de traitement.

Dans un cas de GVH traité rapidement après le début de la maladie ( 1 mois ), le Restasis® a entraîné une disparition totale de la kératite filamenteuse, après 1 mois de traitement, un gain d'acuité visuelle et une amélioration de la kératite ponctuée superficielle. Dans le 2ème cas de GVH traité 10 mois après le début de l'affection, aucune amélioration n'a été notée après un mois de traitement. Dans tous ces cas la tolérance du produit a été assez mauvaise avec des sensations de brûlures intenses à l'instillation sur ces yeux déjà très photophobes.

Nodules sous épithéliaux :

Dans le cas n°1, après 3 mois de traitement, la densité des opacités a diminué de même que la gêne fonctionnelle.

## DISCUSSION

La ciclosporine sous forme topique a un rôle immunomodulateur sans effet systémique. Elle peut constituer une alternative à la corticothérapie locale en cas d'échec ou de corticodépendance<sup>3</sup>. En France, il existe quatre formulations du collyre de ciclosporine à 2% : Sandimmun® injectable dilué dans du NaCl 0,9%, Sandimmun® buvable évaporé et dilué dans de l'huile de ricin ou de l'huile de maïs, et Sandimmun® buvable

Dans le cas n°2 après 6 mois de traitement, l'acuité visuelle est passée respectivement de 9/10 et 4/10 à 10/10 aux deux yeux, les opacités avaient régressé sans disparaître totalement. Le traitement a été interrompu à 6 mois et l'évolution est restée stable dans le temps.

Kérato-conjonctivite par allergie :

Le traitement par ciclosporine 2% a rapidement amélioré l'aspect d'infiltrat sous-épithélial bilatéral et l'œdème limbique ( Figures 3 et 4 ).

L'acuité visuelle est passée respectivement de 1/10 et 6/10 à 9/10 et 10/10 en 9 mois ; la fibrose sous-épithéliale a totalement disparu en 9 mois et le traitement a été arrêté. Un mois après, un début de récurrence a conduit à une reprise de la ciclosporine.

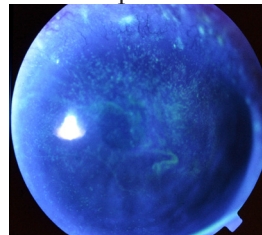


Figure 3 Kérato-conjonctivite par allergie au cobalt avant le traitement

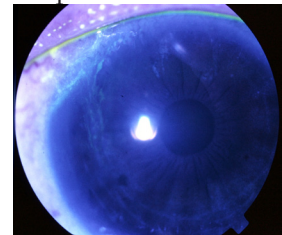


Figure 4: Kérato-conjonctivite par allergie au cobalt 3 mois après le traitement

Kératite de Thygeson :

Dans les 2 cas, la ciclosporine collyre a été rapidement efficace avec disparition des signes cliniques après 2 mois de traitement. Le traitement a été arrêté au bout de 6 mois sans récurrence.

non évaporé dilué dans de l'huile de ricin<sup>4</sup>. La ciclosporine est indiquée dans les maladies de la surface oculaire qui entraînent une libération de cytokines<sup>3</sup> ainsi que dans les rejets de greffe<sup>2</sup>. Elle est commercialisée aux Etats-Unis sous le nom de Restasis® (Ciclosporine à 0,01%) et utilisée pour accroître la production de larmes par ses propriétés anti-inflammatoires. Dans les kératites de Thygeson, son efficacité est largement recon-

nue<sup>1</sup>. En revanche, la tolérance locale de la ciclosporine est plutôt mauvaise en raison de sa toxicité épithéliale<sup>3</sup>. La formulation oléoaqueuse a une cytotoxicité plus importante que la formulation huileuse<sup>4</sup>. Dans les sécheresses oculaires la ciclosporine à 0,05% paraît légèrement plus efficace qu'à 0,1%<sup>2</sup>. La molécule agit par son action anti-inflammatoire, immunosuppressive et probablement régulatrice de l'apoptose<sup>3</sup>. Aucune toxicité n'est notée. De nombreuses études ont révélé l'efficacité de la molécule dans les syndromes secs modérés ou sévères (notamment le syn-

drome de Gougerot Sjogren)<sup>5</sup>. La prescription de différentes présentations de collyres de ciclosporine est devenue une pratique courante dans des indications chirurgicales : greffes de cornée à haut risque de rejet, ou médicales : les kérato-conjonctivites vernale et atopique, les syndromes de l'oeil sec<sup>6</sup>. Nos meilleurs résultats ont été obtenus dans les kératites de Thygeson et les kérato-conjonctivites allergiques et fibrosantes. Les résultats sont moins significatifs en ce qui concerne les syndromes secs.

## CONCLUSION

Les indications de la ciclosporine topique s'élargissent à l'heure actuelle. L'étude de

plus grandes cohortes devrait nous permettre de mieux les cerner.

## RÉFÉRENCES

1. Reinhard T, Sundmacher R, Graefes. Topical cyclosporine in thygeson's superficial punctate keratitis : Arch clin Exp Ophthalmol. 1999 , Feb ; 237 (2) :109-112.
2. F. Lallemand , O. Felt-Besseghir, F. Behar-Cohen, and R. Gurny. Cyclosporine A delivery for the eye : A pharmaceutical challenge ; European Journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics challenge ; Volume 56, Issue 3, November 2003, pages 307-318.
3. Robert PY, Leconte V, Olive C, Ratsimzafy v, Javerliat M, Adenis J P. Cyclosporine A eye drops : manufacturing, toxicity, pharmacokinetics and indications in 2000 ; J Fr Ophthalmol. 2001 May ;24 (5) :527-35.
4. H. Nourry (1,2), S. Perrot (2,3), C. Martin (3), C. Chaumeil (4), C. Cambourieu (1), P. Rat (1,2,3), J.-M. Warnet (1,2,3). Étude de la cytotoxicité de différents collyres à base de ciclosporine A buvable ( Sandimmun ® ) ; Fr. Ophthalmol., 2006; 29, 3, 251-257.
5. O. Galatoire , C. Baudoin, P.L Pisella, F. Brignole . Cytofluorimétrie sur empreintes conjonctivales au cours de la kératoconjonctivite sèche : effets de la ciclosporine topique sur l'expression d'antigène HLA DR; J Fr Ophthalmol. 20003 ; 26,4,337-343 Masson, Paris ,2003.
6. M. Kauss Hornecker, S. Charles Weber\*, M.-L. Brandely Piat, M. Darrodes, K. Jomaa, F. Chast. Collyres de ciclosporine : étude d'une cohorte de patients de 2009 à 2013 ; Journal français d'ophtalmologie (2015) 38, 700-708