

Cyclosporine A collyre dans le traitement des nodules de la kératoconjonctivite à adénovirus

Cyclosporin A eye drop and subepithelial adenoviral keratoconjunctivitis infiltrates

Imen Zghal, Olfa Fekih, Hsouna Mehdi Zgolli, Salma Chargui, Inès Malek, Leila Nacef

Institut Hédi Rais, Service A/ Faculté de médecine de Tunis

RÉSUMÉ

Introduction: Les nodules sous épithéliaux dus à la kératoconjonctivite à adénovirus peuvent être source de gêne fonctionnelle visuelle importante justifiant le recours à divers moyens thérapeutiques.

But : Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'utilisation de la cyclosporine A à 0.5% topique dans le traitement des nodules sous épithéliaux.

Méthodes : Etude prospective portant sur 37 yeux présentant des nodules sous épithéliaux secondaire à une kératoconjonctivite à adénovirus traités par la cyclosporine A à 0.5% topique. Le recul moyen était de 13 mois.

La cyclosporine A à 0.5% a été d'abord administrée à raison de 4 gouttes par jour pendant 15 jours, ensuite à raison de 2 goutte par jour pendant une durée variable de 15 jours à 6 mois.

Les indications étaient : une corticorésistance, une corticodépendance avec la présence d'un éblouissement persistant ou par l'existence d'une baisse de la vision inférieure ou égale à 5/10 ou d'un astigmatisme >1 dioptrie.

Résultats: Nous avons noté une disparition de l'éblouissement chez tous nos patients ; l'acuité visuelle moyenne finale était de 8/10 et l'astigmatisme cornéen moyen de 0,75 dioptries. L'examen biomicroscopique a montré une diminution en nombre et en densité des nodules sous épithéliaux dès le 15ème jour. Aucune complication locale n'a été observée. Une patiente de 29 ans a cependant signalé la l'apparition de quelques vésicules de zona intercostal peu sévère et rapidement résolutif durant le traitement.

Conclusion : La cyclosporine A topique constitue une alternative efficace et bien tolérée à la corticothérapie dans les nodules sous épithéliaux séquelles de kératoconjonctivite à adénovirus.

Mots-clés

Kératoconjonctivite, adénovirus, immunosuppresseur, cyclosporine

SUMMARY

Introduction: The adenoviral keratoconjunctivitis infiltrates may be a source of significant visual impairment justifying the use of various therapeutic means.

Aim : Evaluate the efficiency and safety of use of cyclosporine A 0,5% eye drop in the treatment of subepithelial infiltrates.

Methods : It was a prospective study of 37 eyes of 22 patients with adenoviral keratoconjunctivitis with subepithelial infiltrates treated with cyclosporine A 0,5% eye drop. Cyclosporine A 0,5% was prepared from the injectable form of cyclosporine (Sandimmun®) and artificial tears. The cyclosporine A 0,5% was first administered at 4 drops per day for 15 days, then at a rate of 2 drops per day for a variable period ranging from 15 days to 6 months.

The use of this molecule has been motivated by the presence of a persistent dazzlement, by visual acuity under 6/10 or an astigmatism superior to 1 diopter.

Results : At the end of follow, dazzlement disappeared in all patients; the final average visual acuity was 8/10 and corneal astigmatism average was of 0.75 diopter. The slit lamp examination showed a marked decrease in the number and density of subepithelial infiltrates from the 15th day. A 29-year-old patient, however, presented some intercostal vesicles due to zonal recrudescence but with spontaneous and quick resolve in the same time of taking topical cyclosporine. No local complications were observed in our patients. The average follow-up was 13 months.

Conclusion : Topical cyclosporine A is an effective and well-tolerated alternative to corticosteroids in the subepithelial infiltrates occurring as sequelae of adenoviral keratoconjunctivitis.

Key-words

Keratoconjunctivitis, adenovirus, immunosuppressive, cyclosporin

INTRODUCTION

Les kératoconjonctivites virales à adénovirus peuvent donner des tableaux cliniques variés, dominés en fréquence par les kératoconjonctivites épidémiques.

Au niveau de la conjonctive, l'adénovirus va provoquer un tableau non spécifique de conjonctivite. Au niveau de la cornée, le virus provoque des dépôts de protéines virales sur la couche de Bowman engendrant une réaction immunitaire contre ces dépôts qui est à l'origine d'infiltrats sous-épithéliaux.

Ces infiltrats sous-épithéliaux peuvent être source de gêne fonctionnelle visuelle importante justifiant le recours à divers moyens thérapeutiques notamment les corticoïdes locaux qui peuvent diminuer le nombre et la densité de ces précipités améliorant ainsi le confort du patient. Mais ce traitement se heurte à certaines difficultés : la corticorésistance et la corticodépendance entraînant une utilisation prolongée des corticoïdes exposant ainsi la patient aux risques de glaucome, de cataracte et d'infection.

Ainsi, du fait soit de la non réponse aux corticoïdes soit à cause des complications fréquentes et parfois graves de la corticothérapie, les immunosuppresseurs essentiellement la ciclosporine A par voie locale représente une alternative thérapeutique efficace et bien tolérée.

Le but de notre étude est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la ciclosporine A collyre à 0.5% dans le traitement des nodules sous épithéliaux secondaires à la kératoconjonctivite à adénovirus.

METHODES

Il s'agit d'une étude prospective de 2012 à 2017, effectuée au service A de l'institut Hédi Raies de Tunis. L'échantillon comportait 37 yeux de 22 patients présentant une kératoconjonctivite à adénovirus, avec apparition de nodules sous épithéliaux au delà de 21 jours de la phase aigue.

Tous les patients ont bénéficié d'un examen ophtalmologique complet et nous avons classé les patients comme suit selon :

- L'importance des signes fonctionnels de 1 à 3 (minime, modéré, sévère)
- L'acuité visuelle de loin une AV <6/10, 6-8/10 et >8/10
- le degré d'astigmatisme soit < 1,1-2 et >2 dioptries de 1 à 3
- Les résultats du test de Schirmer: <10mm, 10-15mm, >15 mm de 1 à 3.

- Les résultats du BUT cotés de 1 à 2 selon le temps de rupture du film lacrymal (<10 ou >10 secondes).
- Le comptage des nodules sous épithéliaux coté de 1 à 3 selon leur nombre soit: < 10, entre 10 et 20 ou >20 nodules.
- Nous avons par ailleurs coté de 1 à 2 selon leur sévérité les signes suivants : le siège des nodules : périphérique ou central ; l'importance de l'opacité cornéenne cicatricielle moyenne ou sévère.

Ont été inclus dans notre étude les patients présentant les critères suivants :

Nodules sous épithéliaux traités par corticoïdes avec :

- Une corticorésistance définie à par une non disparition des nodules sous épithéliaux après 15 jours de traitement corticoïde collyre à dose efficace bien conduit.
- Une corticodépendance définie par la réapparition de nodules sous épithéliaux durant le mois suivant la dégression ou l'arrêt des corticoïdes
- De première intention si le patient présentait :
 - Une acuité visuelle < 6/10,
 - Un astigmatisme >1 dioptrie
 - Un nombre de nodules sous épithéliaux >10 et de siège central.
 - La persistance d'un éblouissement
 - Une vision floue

La préparation de la ciclosporine A collyre a été réalisée en pharmacie hospitalière à partir d'une solution injectable **Sandimmun**[®] et de larmes artificielles cellulose.

Le protocole thérapeutique suivait le même schéma pour tous les patients soit : 4 instillations par jour pendant 15j, puis une dégression à 2 instillations par jour pendant 1 mois, ensuite 1 instillation par jour pendant 1 à 5 mois en fonction de l'évolution.

L'efficacité du traitement était évaluée sur les critères suivants : gêne fonctionnelle, acuité visuelle, astigmatisme, nombre et densité des nodules centraux.

Concernant notre étude statistique, les données recueillies ont été saisies au moyen du logiciel Excel et analysées au moyen du logiciel SPSS version 18 pour Windows (IBM Corp., Armonk, NY). Les liaisons entre 2 variables quantitatives ont été étudiées par le coefficient de corrélation de Pearson (p), et en cas de non validité de ce test par le coefficient des rangs de Spearman. La comparaison de 2 variables qualitatives a été effectuée au moyen du test t de Student. Pour tous les tests statistiques, le seuil de significativité a été fixé à 0,05.

RESULTATS

Nos résultats démographiques avaient objectivé un âge moyen de 38 ans avec un sexe ratio homme/femme égal à 1,1 ; le recul moyen de notre étude était de 13 mois. Dix patients ont bénéficié d'un traitement par cyclosporine collyre de première intention.

Sur le plan clinique, l'acuité visuelle moyenne initiale était de 4,5/10, l'astigmatisme moyen initial était de 1,5 dioptries, la sécrétion lacrymale moyenne au test de Schirmer était de 9 mm. Le nombre de nodules sous épithéliaux initial était de 15 nodules par œil en moyenne (figure 1).

Ainsi le score de sévérité moyen initial était de 17 (8-21). Après traitement par cyclosporine A collyre, l'acuité visuelle moyenne est passée à 8/10 avec un astigmatisme moyen de 0,75 dioptrie. Le score de sévérité moyen final était de 10 (0-15) ($p < 0.05$) (tableaux I et II).

Tableau 1 : Profil clinique des patients avant et après traitement par la cyclosporine A collyre à 0.5%.

| | Avant traitement | Après traitement | Valeur de p |
|---|------------------|------------------|---------------|
| Acuité visuelle | 4,5/10 | 8,0/10 | 0,0049 |
| Présence de nodules sous épithéliaux (n yeux) | 37 | 12 | 0,001 |
| Astigmatisme moyen | 1,5 dioptrie | 0,75 dioptrie | 0,01 |
| Score de sévérité | 17 (8-21) | 10 (0-15) | 0,001 |

La réponse des patients au traitement était variable avec une action très rapide de la cyclosporine A dans 24 yeux (65% des cas) qui s'est manifestée par une disparition des nodules après 1 semaine à 10 jours du début du traitement (figure 1).

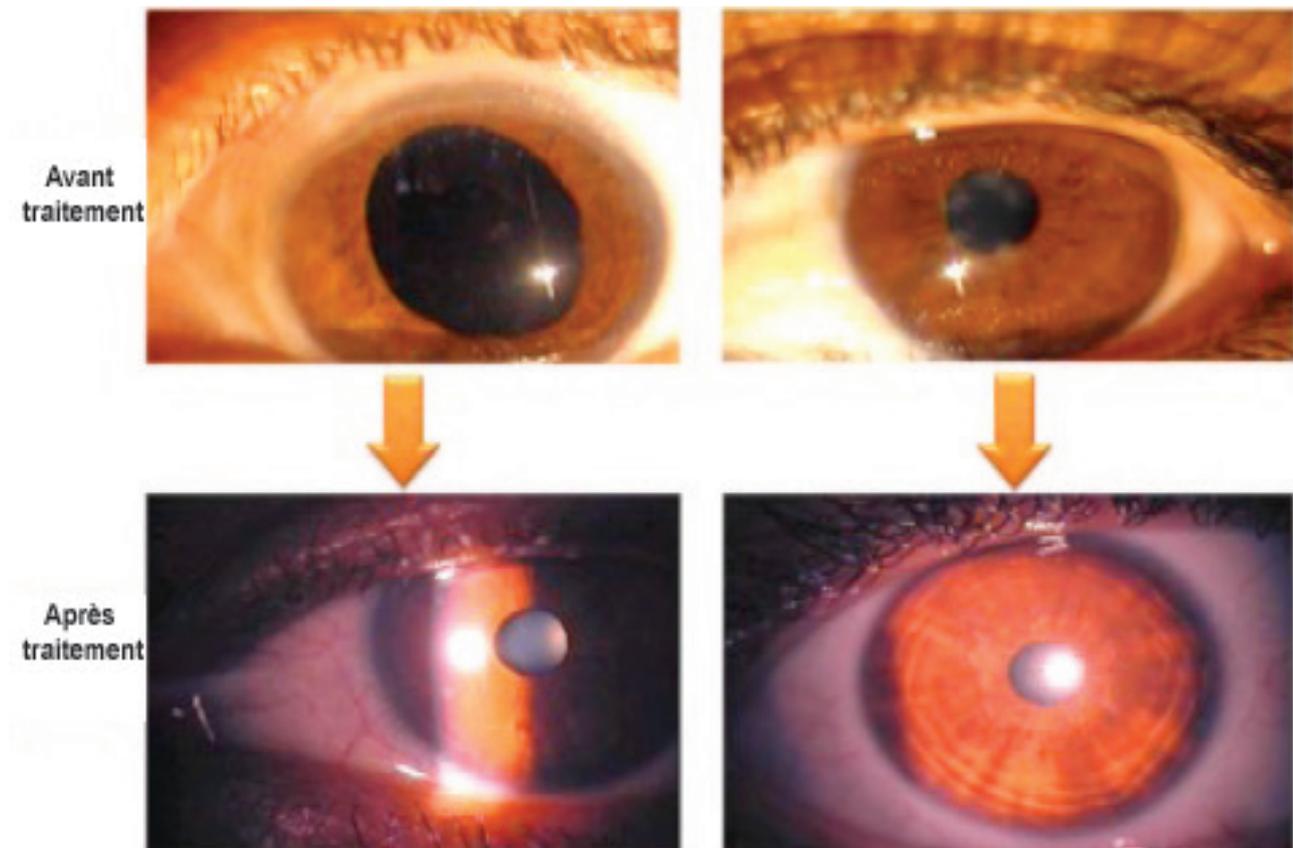


Figure 1 : Diminution du nombre des nodules sous épithéliaux chez deux patients traités par la cyclosporine A en collyre à 1%.

Nous avons objectivé une amélioration des signes fonctionnels dans 12 yeux mais accompagnée d'une persistance des nodules sous épithéliaux. Une récurrence de la symptomatologie avait été objectivée à l'arrêt de la cyclosporine A dans 18 yeux, indiquant ainsi une dégression plus lente du traitement sur une durée de 6 mois.

Tableau 2 : Répartition des patients selon les signes et les scores de sévérité avant et après traitement par cyclosporine A collyre à 0.5%.

| Avant traitement | | | | Après traitement | | | | |
|-------------------|----|----|----|-------------------|----|----|----|---|
| Score de sévérité | 1 | 2 | 3 | Score de sévérité | 0 | 1 | 2 | 3 |
| SF | 7 | 10 | 20 | SF | 35 | 2 | 0 | 0 |
| AV | 18 | 10 | 9 | AV | 14 | 13 | 10 | 0 |
| Astigmatisme | 20 | 11 | 6 | Astigmatisme | 20 | 14 | 3 | 0 |
| NSE | 6 | 21 | 10 | NSE | 24 | 8 | 5 | 0 |
| Syndrome Sec | 7 | 15 | 15 | Sd Sec | 25 | 7 | 5 | 0 |

Concernant les effets secondaires du traitement, nous n'avons objectivé aucun cas de toxicité locale. Concernant les effets secondaires généraux, nous avons objectivé un seul cas de zona intercostal très localisé et résolu rapidement et spontanément chez une patiente ayant été traitée par cyclosporine A collyre

DISCUSSION

Dans notre étude, nous avons noté une disparition de l'éblouissement chez tous nos patients traités par la Cyclosporine A collyre à 0.5% avec une amélioration de l'acuité visuelle. L'examen biomicroscopique a montré une diminution en nombre et en densité des nodules sous épithéliaux dès le 15^{ème} jour.

Notre étude nous a permis d'étudier l'efficacité, l'innocuité et la bonne tolérance de la cyclosporine A en collyre à 0.5% administrée après la phase aiguë pour le traitement des nodules sous épithéliaux compliquant une kératoconjonctivite à adénovirus.

Les kératoconjonctivites virales à adénovirus peuvent se compliquer d'infiltrats sous-épithéliaux source de gêne fonctionnelle visuelle importante. Il existe de multiples sérotypes d'adénovirus mais actuellement

aucun traitement antiviral n'a prouvé son efficacité sur l'arrêt de la réplication virale pouvant prévenir la formation de nodules sous épithéliaux mis à part des essais sur animaux de cidofovir collyre dont l'utilisation par voie locale s'est heurtée à sa grande toxicité locale (1). Il est donc nécessaire de recourir à un traitement immunosuppresseur lors de la survenue de ces nodules épithéliaux. D'où l'utilisation des corticoïdes locaux dans cette pathologie qui expose au risque de complications iatrogènes, de corticodépendance et dans certains cas de corticorésistance.

La cyclosporine A est un immunosuppresseur utilisé dans la prévention du rejet des transplantations d'organe. Elle inhibe la transcription d'interleukine 2 et induit une réduction de l'activité des lymphocytes T.

L'utilisation d'une telle molécule par voie systémique s'associe fréquemment à des effets indésirables parfois graves, ce qui n'est pas le cas des formulations par voie locale sous forme de collyre [2].

Concernant ses indications, la cyclosporine A topique est utilisée « off label » dans le traitement de plusieurs pathologies oculaires de surfaces en particulier le syndrome sec, l'ulcère de Mooren, la kératite de l'arthrite rhumatoïde, l'uvéite antérieure et la kératite de Thygeson [3-4].

Dans une étude pilote portant sur 56 yeux traités par cyclosporine A en collyre (Reinart 2000[5]), les nodules sous épithéliaux ont disparu dans 2/3 des cas et ce après échec du traitement par corticoïdes ; aucun effet secondaire n'a été observé. Dans une autre étude (Donnenfeld 2009 [6]), des effets indésirables à type de picotement et de brûlure chez 2,5% des patients avaient entraîné l'arrêt du traitement.

Le passage systémique de la cyclosporine A en collyre est négligeable [2], ce qui explique l'absence d'effets secondaires généraux [7]. Les données de la littérature sont en accord avec notre étude vu l'absence d'effets secondaires locaux, par contre un seul cas de zona intercostal a été observé au cours du traitement par cyclosporine collyre dans notre étude dont la relation de cause à effet reste à prouver.

Concernant l'efficacité de la cyclosporine A dans le traitement des conjonctivites à adénovirus, une étude randomisée contrôlée en double aveugle menée chez 39 patients présentant une conjonctivite à adénovirus à la phase aiguë [1], avait conclu que la cyclosporine A à 1% en association avec le cidofovir 0,2% accélérât

la disparition des signes fonctionnels, mais aucune différence statistiquement significative n'avait été notée concernant la prévention de l'apparition de nodules sous épithéliaux.

Dans un autre essai thérapeutique randomisé, mené sur 34 patients afin d'évaluer l'efficacité du cidofovir 1% avec et sans ciclosporine 1% dans le traitement des kératoconjunctivites à adénovirus [8], l'association à la ciclosporine diminuait de manière statistiquement significative la fréquence des nodules sous épithéliaux et écourtait la durée des signes fonctionnels.

Une autre étude portant sur un modèle animal avait évalué l'efficacité de la ciclosporine A collyre sur la formation de nodules sous épithéliaux dans le traitement des kératoconjunctivites à adénovirus [9]; les résultats de cet essai avaient conclu que l'administration de la ciclosporine 2% dans l'huile de maïs ou 0.5% dans des larmes artificielles 4 fois par jour pendant 14 jours puis 2 fois par jour pendant 4 jours, réduisait significativement la formation de nodules sous épithéliaux mais prolongeait la période de répllication virale par rapport au groupe contrôle.

Les données de la littérature sont en accord avec les résultats de notre étude, en effet 65% de nos patients avaient présenté une disparition rapide et prolongée des nodules sous épithéliaux post kératoconjunctivite à adénovirus ; l'administration de la ciclosporine A en collyre après la phase aiguë de la kératoconjunctivite s'est avérée un moyen efficace et dénuée d'effets secondaires en comparaison à la corticothérapie locale et prolongée [10]. Par ailleurs, la particularité de notre étude par rapport aux autres essais thérapeutiques, c'est que nous avons indiqué de la ciclosporine A en collyre à 0.5% administrée en première intention chez dix patients dans le traitement des nodules sous épithéliaux compliquant une kératoconjunctivite à adénovirus.

CONCLUSION

La ciclosporine topique fait partie de l'arsenal thérapeutique des kératoconjunctivites à adénovirus.

Dès l'apparition de nodules sous épithéliaux gênants, la ciclosporine A topique trouve sa place vu qu'elle fait épargner les effets indésirables de la corticothérapie.

Les espoirs reposent sur un effet immunomodulateur bien référencé avec peu d'effets secondaires.

Les résultats sont encourageants mais le nombre de cas

reste limité.

Des séries plus importantes et comparatives sont nécessaires pour confirmer ces résultats et bien préciser les modalités de prescription de la ciclosporine collyre lors de la kératoconjunctivite à adénovirus : dès la phase aiguë ou après l'apparition des nodules, de première intention ou après échec ou complication de la corticothérapie.

REFERENCES

- 1- Hillenkamp J, Reinhard T, Ross R, et al. Topical treatment of acute adenoviral keratoconjunctivitis with cidofovir 0.2% and ciclosporin A 1%. A controlled clinical pilot study. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:1487-1491.
- 2- Small DS, Acheampong A, Reis B, et al. Blood concentrations of cyclosporin a during long-term treatment with cyclosporin a ophthalmic emulsions in patients with moderate to severe dry eye disease. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2002;18:411-8.
3. F. Chast, F. Lemare, J.-M. Legeais, R. Batista, C. Bardin, G. Renard. Préparation d'un collyre de ciclosporine à 2 %. *Journal Français d'Ophthalmologie.* 2004 ;27 : 567-576.
- 4- S Tattipinar, E K Akpek Topical ciclosporin in the treatment of ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:1363-1367.
- 5- Reinhard T, Pfahl HG, Godehardt E, et al. Local cyclosporin A in nummuli after keratoconjunctivitis epidemica. A pilot study. *Ophthalmology.* 2000;97:764-768.
- 6- Eric Donnenfeld, Stephen C. Pflugfelder. Topical Ophthalmic cyclosporine: Pharmacology and Clinical Uses. *Survey of ophthalmology.* 2009; 54:321-38.
- 7- Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, et al. CsA Phase 3 Study Group. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmology.* 2000;107:631-9.
- 8- Hillenkamp J, Reinhard T, Ross R, et al. Topical treatment of acute adenoviral keratoconjunctivitis with cidofovir 1%. A controlled clinical pilot study. *Ophthalmology.* 2002;109:845-850.
9. Romanowski E.G., Pless P., Yates K.A. Topical Cyclosporine A inhibits subepithelial infiltrates but also promotes viral shedding in experimental adenovirus models. *Cornea.* 2005;24:86-91.
- 10- Trauzettel-Klosinski S, Sundmacher R, Wigand R. The effects of topical steroids in epidemic kerato-conjunctivitis. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1980;176:899-906