

# Complications oculaires des chimiothérapies

**RÉSUMÉ :** Les chimiothérapies peuvent avoir des complications oculaires diverses, qui vont des plus bénignes comme une irritation conjonctivale ou un syndrome sec à des atteintes de la rétine ou du nerf optique qui peuvent mettre en jeu le pronostic visuel des patients traités.

Les molécules de chimiothérapie cytotoxique classique ont une toxicité bien décrite, mais l'avènement récent des thérapies ciblées dans la prise en charge des cancers a mis en évidence d'autres types de troubles oculaires comme les atteintes de l'épithélium pigmentaire rétinien pour les anti-MEK. L'attribution d'une pathologie oculaire à un médicament de "chimiothérapie" n'est pas toujours un diagnostic aisé, en particulier chez les patients recevant plusieurs molécules dont certaines très récentes, voire en cours d'expérimentation dans le cadre de protocoles de recherche.

L'apparition d'un trouble visuel chez un patient en cours de traitement nécessite l'élimination d'une urgence vitale telle que l'HTIC en cas d'œdème papillaire. Le lien de causalité et la nécessité, ou pas, de l'arrêt de la molécule mise en cause dans la pathologie oculaire sont à discuter avec l'équipe d'oncologues prenant en charge le patient.



→ L. LUMBROSO-LE ROUIC  
Service d'Oncologie oculaire,  
Institut Curie, PARIS.

**I**lest bien connu que les chimiothérapies cytotoxiques "classiques", en particulier les agents les plus souvent utilisés (cyclophosphamide, sels de platine, méthotrexate), peuvent entraîner toute une série de complications oculaires. Celles-ci peuvent être minimales et sans conséquences visuelles, telles qu'une hyperhémie conjonctivale ou un larmoiement, mais parfois graves pouvant aller jusqu'à une perte de vision suite à une neuropathie optique par exemple.

Plus récemment, les thérapies ciblées sont apparues dans la prise en charge des maladies cancéreuses. Il s'agit de molécules qui inhibent de multiples voies impliquées dans la croissance et la survie des cellules cancéreuses. Ces médicaments, plus spécifiques que la chimiothérapie cytotoxique classique,

sont censés entraîner moins de toxicité. Cependant, avec leur utilisation qui s'élargit depuis quelques années, un certain nombre d'effets secondaires ont été identifiés, avec des toxicités oculaires qui sont décrites et dont la fréquence n'est pas négligeable [1, 2].

## Traitements anticancéreux et leur toxicité oculaire

### 1. Chimiothérapie cytotoxique classique

Les complications sont le plus souvent dose-dépendantes, et les conjonctivites ainsi que des complications neurorétiniennes sont les effets secondaires les plus souvent décrits. Chaque classe médicamenteuse a une toxicité ophtalmologique particulière.

# REVUES GÉNÉRALES

## Cancérologie

### • Les alkylants

- Les nitrosourées peuvent entraîner une vision “floue” et des cataractes.
- Les sels de platine (cisplatine et carboplatine) ont une toxicité neurologique et neurorétinienne, particulièrement le cisplatine qui peut provoquer une altération de la vision des couleurs parfois persistante même plusieurs mois après l’arrêt, ainsi que des neuropathies optiques, des œdèmes papillaires et des anomalies de l’épithélium pigmentaire rétinien.
- Le cyclophosphamide entraîne chez près de 50 % des patients un syndrome sec, mais aussi des conjonctivites.
- Le chlorambucil est réputé donner des kératites, mais rarement chez les patients traités au long cours.

### • Antimétabolites

- Parmi ces molécules, le méthotrexate peut avoir une toxicité oculaire chez 25 % des patients, surtout lorsqu’il est utilisé à fortes doses. Ce sont des symptômes souvent transitoires, à type de conjonctivite et œdème périoculaire, mais des neuropathies optiques ont aussi été décrites.
- Dans cette même classe, la cytarabine et le fluorouracile donnent des atteintes de la surface oculaire avec kératites et conjonctivites disparaissant rapidement après l’arrêt du médicament. Le fluorouracile entraîne aussi des sténoses et des ectropions du point lacrymal.
- Les antipyrimidiques, tels que la capécitabine, peuvent entraîner des œdèmes papillaires résolutifs (*fig. 1 et 2*).

### • Alcaloïdes de la pervenche

Ces médicaments (vindésine, vincristine...) ont une toxicité essentiellement neurologique. Les manifestations toxiques oculaires consistent en des troubles oculomoteurs, régressifs en quelques semaines, mais la persistance des troubles à l’arrêt est décrite

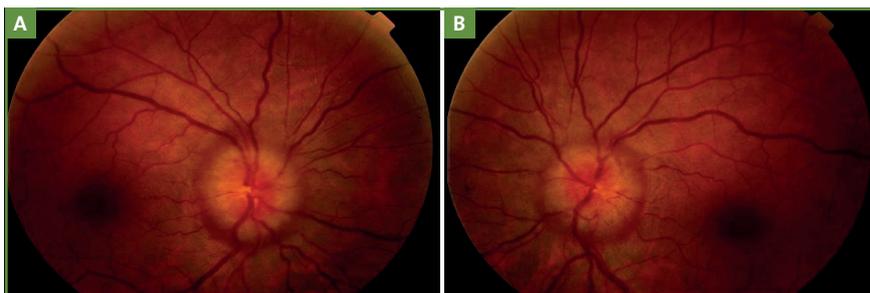


FIG. 1A ET 1B : Œdème papillaire bilatéral chez une patiente traitée par capécitabine.

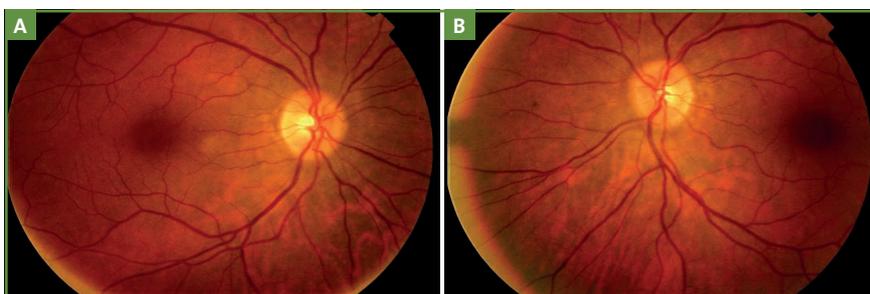


FIG. 2A ET 2B : Résolution de l’œdème quelques jours après l’arrêt de la capécitabine.

chez 25 % des patients. Des neuropathies optiques et des cécités corticales sont aussi possibles. La toxicité est dose-dépendante, et augmente en cas d’insuffisance hépatique.

### • Inhibiteur de protéasome

Les anthracyclines peuvent entraîner un larmolement ou des conjonctivites.

### 2. Hormonothérapie

Le tamoxifène (Nolvadex) est la molécule la plus anciennement utilisée. Des rétinopathies cristallines sévères avec œdème maculaire avaient été initialement décrites, surtout lorsque les doses administrées étaient importantes. Actuellement, les doses prescrites sont bien moindres, et la rétinopathie n’est plus retrouvée. En revanche, une augmentation des cataractes serait attribuée à cette molécule [3, 4].

Les autres hormonothérapies sont d’avènement plus récent. Elles donnent essentiellement des troubles de la sur-

face oculaire, en particulier des syndromes secs [5].

### 3. Modificateurs de la réponse immunitaire (interféron alpha, interleukines)

Cette classe médicamenteuse peut être utilisée dans la prise en charge d’un cancer. Les complications ophtalmologiques sont peu fréquentes. Rare mais sévère, la rétinopathie ischémique peut être induite par l’interféron ; de très rares cas de perte de vision ont été décrits.

### 4. Thérapies ciblées

Ces médicaments sont d’avènement récent, et sont en train de modifier la prise en charge des maladies cancéreuses. Utilisés seuls ou en association à des molécules de chimiothérapie classiques, ils inhibent des voies impliquées dans la croissance et la survie des cellules cancéreuses. Sont disponibles plusieurs molécules intervenant sur des voies différentes telles que :

## REVUES GÉNÉRALES

### Cancérologie

>>> Les inhibiteurs de l'EGFR (*Epidermal growth factor receptor*): parmi ceux-ci, des molécules telles que le géfitinib, ou les anticorps monoclonaux comme le cétuximab qui peuvent entraîner une hypertrichose ciliaire ou des atteintes de la surface oculaire avec kératites.

>>> Les inhibiteurs de *Bcr-Abl* et *c-kit* comme l'imatinib (Glivec) dont les effets secondaires oculaires sont bien connus, avec œdème périorbitaire dans près de 20 % des cas mais aussi des larmoiements fréquents

>>> Les inhibiteurs du VEGF: beaucoup de molécules appartiennent à cette classe dont le bevacizumab entre autres. Leur toxicité oculaire après administration par voie générale peut inclure des rétinopathies hypertensives ou des occlusions vasculaires.

>>> Les inhibiteurs de la MEK (*Mitogen-activated protein kinase*): cette classe médicamenteuse, encore plus récente, inclut de nombreuses molécules utilisées dans de multiples cancers (mélanome cutané, cancer du sein...). Les complications oculaires sont assez fréquentes, à type de conjonctivites mais aussi uvéites et parfois atteintes de l'épithélium pigmenté rétinien (DEP, DSR...) (**fig. 3**) [1, 2, 6].

#### Autres

De nombreux médicaments non cytotoxiques peuvent être administrés aux

patients pris en charge pour un cancer dont les corticoïdes, les rétinoïdes, les analogues de la GHRH (*Growth hormone-releasing hormone*), les biphosphonates. Tous ces médicaments ont aussi des complications oculaires propres.

#### Conduite à tenir devant un patient sous traitement anticancéreux et ayant une lésion oculaire

Les patients traités pour une maladie cancéreuse ont des histoires complexes. L'apparition d'une manifestation ophthalmologique dans un contexte de cancer, parfois métastatique et en cours de traitement, peut être liée à la maladie elle-même mais aussi à un effet secondaire d'un des traitements reçus. Il est, en revanche, souvent difficile d'attribuer l'origine d'un trouble à un médicament en particulier. En effet, un certain nombre de patients reçoivent des associations médicamenteuses dont ils ne connaissent pas toujours ni les noms ni la classe médicamenteuse. Devant l'apparition d'une lésion oculaire, la prise en charge dépendra de la gravité ou pas des lésions, de la présence ou non d'une menace visuelle. Le traitement symptomatique peut suffire pour les atteintes les plus modérées, la question d'arrêter le traitement de chimiothérapie se posera s'il existe un retentissement fonctionnel. Toutes les décisions se font de façon pluridisciplinaire,

après concertation avec l'oncologue prenant en charge le patient. En pratique quotidienne, il convient de déterminer le type de gène dont souffre le patient.

En cas d'œdème papillaire bilatéral ou trouble oculomoteur, il faut éliminer une hypertension intracrânienne (qui pourrait être liée à une atteinte cérébrale métastatique) et demander en urgence une imagerie cérébrale par IRM, ou à défaut par scanner, et adresser toujours en urgence le patient à son oncologue pour la poursuite des investigations et une prise en charge adaptée. Si le bilan d'imagerie élimine une atteinte métastatique, le caractère iatrogène d'une des molécules reçues par le patient sera à évoquer, et la nécessité de son arrêt est à discuter en réunion pluridisciplinaire avec l'équipe le prenant en charge.

Nombre de complications sont minimales ou modérées et concernent la surface oculaire avec irritations conjonctivales et syndromes secs, pouvant aller jusqu'à une kératite. Dans ces cas bénins, un traitement symptomatique est indiqué. Il faut bien entendu informer l'oncologue de la pathologie présentée par le patient, et une surveillance est instaurée dans la mesure où il n'y a pas de menace visuelle.

Plus rarement, il existe une atteinte de la rétine ou du nerf optique qui pourrait entraîner une menace fonctionnelle. Il s'agit là de patients qui nécessitent une prise en charge urgente. Dans tous



FIG. 3A ET 3B: Aspect de décollement de l'EP chez un patient traité par anti-MEK (fig. 3C). Résolution du décollement à l'arrêt du médicament.

## POINTS FORTS

- ⇒ Les toxicités des chimiothérapies sont nombreuses et variées, chaque classe médicamenteuse ayant une toxicité particulière (neurologique, épithéliale...).
- ⇒ En cas d'œdème papillaire bilatéral, il faut éliminer une hypertension intracrânienne et demander en urgence une imagerie cérébrale.
- ⇒ Les toxicités peuvent être très modérées et bénignes (irritations conjonctivales et syndrome sec modéré, hypertrichose ciliaire...); ce sont les plus fréquentes.
- ⇒ Les effets secondaires peuvent aussi toucher la rétine et le nerf optique, et constituer une menace visuelle.
- ⇒ Toute anomalie oculaire doit être signalée à l'oncologue médical et en cas de menace visuelle.
- ⇒ La suspension ou l'arrêt du médicament mis en cause doivent être discutés en concertation.

les cas, une description détaillée de l'atteinte oculaire, à défaut d'un bilan d'imagerie ophtalmologique (pas toujours réalisable aisément et surtout rapidement chez des patients ayant un état général parfois moyen), est nécessaire.

Vision "floue"	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Busulfan</li> <li>● Endoxan</li> <li>● Fluorouracile</li> <li>● Thérapies ciblées</li> </ul>
Syndrome sec Kératites	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Méthotrexate</li> <li>● Cyclophosphamide</li> <li>● Chlorambucil</li> <li>● Fluorouracile</li> <li>● Thérapies ciblées</li> </ul>
Larmoievements	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Fluorouracile (sténose du méat)</li> <li>● Anthracyclines</li> <li>● Anticorps monoclonaux</li> <li>● Thérapies ciblées</li> </ul>
Conjonctivites	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Endoxan</li> <li>● Fluorouracile</li> <li>● Méthotrexate</li> <li>● Cytarabine</li> <li>● Docétaxel</li> <li>● Thérapies ciblées</li> <li>● Doxorubicine</li> </ul>
Uvéite nécrisante	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Méchloréthamine</li> <li>● Biphosphonates</li> </ul>

TABLEAU I.

L'attribution d'une pathologie oculaire à un médicament anticancéreux est évoquée en fonction des molécules reçues et de leurs toxicités oculaires les plus fréquemment rencontrées (**tableaux I et II**). Il ne faut cependant pas oublier que certains effets secondaires peuvent être rares, voire exceptionnels, et l'ori-

Cataracte	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Corticoïdes</li> <li>● Busulfan</li> <li>● Tamoxifène</li> </ul>
Paralysies OM	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Vincristine, alcaloïdes</li> <li>● Fludarabine</li> <li>● 5-FU (rare)</li> </ul>
Rétinopathies	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Cisplatine</li> <li>● Tamoxifène</li> <li>● Interféron</li> <li>● Thérapies ciblées</li> </ul>
Neuropathies	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Cisplatine</li> <li>● Méthotrexate</li> <li>● Vincristine</li> <li>● Cytarabine en intrathécral</li> <li>● Fluorouracile</li> <li>● Fludarabine</li> <li>● Paclitaxel</li> <li>● Tamoxifène (?)</li> </ul>
Cécité corticale	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Cisplatine</li> <li>● Vincristine</li> </ul>

TABLEAU II.

gine médicamenteuse d'un trouble oculaire doit être systématiquement évoquée, particulièrement en cas d'utilisation de nouvelles molécules.

La toxicité d'un médicament est toujours un diagnostic d'élimination, et il n'est pas toujours aisé d'attribuer à un médicament donné une pathologie oculaire, en particulier chez des patients multitraités et souvent par des molécules récentes, voire en cours d'évaluation dans des protocoles de recherches.

Chez un patient traité pour une pathologie cancéreuse, il faut éliminer l'urgence vitale, puis la menace visuelle.

En cas de toxicité oculaire avérée d'une molécule anticancéreuse, sa poursuite ou son arrêt seront discutés en fonction de la gravité des effets secondaires mais aussi du bénéfice attendu du médicament mis en cause. Ces discussions se font toujours de façon pluridisciplinaire, en étroite collaboration avec l'oncologue médical qui a en charge la coordination du traitement du patient.

### Bibliographie

1. RENOUF DJ *et al.* Ocular toxicity of targeted therapies. *J Clin Oncol*, 2012;30:3277-3286.
2. HUILLARD O *et al.* Ocular adverse events of molecularly targeted agents approved in solid tumours: a systematic review. *Eur J Cancer*, 2014;50:638-648.
3. PARKKARI M *et al.* Ocular side-effects in breast cancer patients treated with tamoxifen and toremifene: a randomized follow-up study. *Acta Ophthalmol Scand*, 2003;81:495-499.
4. EISNER A, LUOH SW. Breast cancer medications and vision: effects of treatments for early-stage disease. *Current Eye Research (Impact Factor: 1.64)*, 2011;36:867-885.
5. TURAKA K, NOTTAGE JM. Dry eye syndrome in aromatase inhibitors users. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2013;41:239-243.
6. HO WL, WONG H. The ophthalmological complications of targeted agents in cancer therapy : what do we need to know as ophthalmologists? *Acta Ophthalmol*, 2013;91:604-609.

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