Le dossier – Les tumeurs oculaires

Prise en charge des complications radiques

RÉSUMÉ : Les complications radiques oculaires ne surviennent pas uniquement après traitement radiothérapique des tumeurs oculaires ou orbitaires. Elles compliquent toute radiothérapie céphalique (ORL, cérébrale, maxillo-faciale) comprenant l'œil dans son champ d'irradiation. La plupart de ces complications sont prévisibles avec un effet dose-dépendant. Il convient de les prendre en charge de façon adaptée afin de ne pas ternir un peu plus le pronostic fonctionnel oculaire.

S. BAILLIF, J.-P. CAUJOLLE, C. MASCHI
Hôpital Pasteur 2, CHU de NICE.

Les complications radiques surviennent dès lors qu'un organe est exposé à des radiations, que cela soit après radiothérapie externe, brachythérapie (plaques ionisantes), protonthérapie ou radiothérapie par Gamma Knife. Au niveau oculaire, les complications radiques sont consécutives à un traitement radiothérapique d'une tumeur intraoculaire comme le mélanome uvéal ou les métastases choroïdiennes, ou à un traitement d'une tumeur céphalique, naso-pharyngée, orbitaire ou nasale pour lesquelles l'œil se situe dans le champ d'irradiation. Cet article présente de façon synthétique la prise en charge des diverses complications radiques oculaires [1].

Syndrome sec radique

La radiothérapie est un facteur de risque reconnu de syndrome sec oculaire, avec un effet dose-dépendant. L'œil sec post-radique est lié à des lésions oculaires conjonctivales, lacrymales, cornéennes et palpébrales responsables d'une hyposécrétion et d'une hyperévaporation lacrymales [2]. La glande lacrymale principale est particulièrement sollicitée en cas d'irradiation oculaire temporale supérieure.

Le traitement repose en premier lieu sur des substituts lacrymaux non conservés, l'utilisation de la pommade vitamine A ophtalmique, de corticoïdes locaux en cas d'inflammation, de soins de paupières ou de collyre azithromycine en cas de blépharite associée. L'usage de la ciclosporine topique est encore peu décrit dans cette indication. En cas de canaliculite radique responsable de sténose canaliculaire, une intubation bicanaliculo-nasale doit être proposée. Il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation de clous méatiques dans les points lacrymaux, mais en cas de dysfonctionnement meibomien ou d'inflammation importante de la surface oculaire, ils peuvent aboutir à une accumulation de larmes toxiques.

Glaucome chronique à angle ouvert radique

Les traitements radiothérapiques oculaires sont considérés comme un facteur de risque de développement d'un glaucome secondaire. Ils sont liés à des altérations fibrotiques et nécrotiques post-radiques de l'angle iridocornéen [3]. Le taux d'hypertonie radique dépend de la localisation de la tumeur, du mode d'irradiation choisi et de la dose d'irradiation absorbée par les structures filtrantes.

Le dossier – Les tumeurs oculaires

Le traitement du glaucome ou de l'hypertonie radique consiste en premier lieu en l'administration de collyres topiques avec une préférence pour les collyres non conservés bêtabloquants, alpha-antagonistes et inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. L'*European Glaucoma Society* a émis des réserves concernant l'utilisation des analogues aux prostaglandines, qui augmentent la voie d'élimination uvéosclérale [4]. En cas d'échec, la trabéculoplastie laser (SLT) peut s'avérer une bonne option. Une cyclodestruction au laser diode peut être proposée dans les cas de pression oculaire non contrôlée. La chirurgie filtrante est réalisée en cas de glaucome réfractaire uniquement après traitement et contrôle de la tumeur initiale. En effet, les chirurgies filtrantes sont contre-indiquées si la tumeur oculaire n'est pas traitée du fait du risque de dissémination des cellules tumorales. Les techniques non perforantes telles que la canaloplastie ou la sclérectomie profonde peuvent être utiles et plus sécurisantes. Les valves de drainage sont peu utilisées dans cette indication.

Glaucome néovasculaire radique

Le glaucome néovasculaire (GNV) post-radique survient dans 10 à 15 % des cas de tumeurs oculaires traitées par radiothérapie. Son incidence peut atteindre de 27 à 45 % en cas de mélanome de grande taille. Il est consécutif à une ischémie rétinienne ou ciliaire post-radique, mais semble également lié au processus de nécrose tumorale lui-même. Cette complication est redoutée car elle mène, dans 25 à 50 % des cas, à une énucléation secondaire [5].

Le diagnostic de GNV radique est aisé car ses signes et ses symptômes ne diffèrent pas des autres causes de GNV. Ainsi, le patient se plaint-il de douleurs oculaires lancinantes et insomniantes associées à une baisse d'acuité visuelle profonde. Cliniquement, la rubéose irienne et angulaire, un ectropion uvéal, un œdème de cornée et une pression intraoculaire élevées signent le diagnostic.

La base du traitement du GNV radique est la même que celle des glaucomes néovasculaires d'autres étiologies. Ce traitement repose sur les collyres hypotonisants, mydriatiques et corticoïdes. La photocoagulation panrétinienne doit être effectuée. Les procédures chirurgicales pour faire baisser la pression oculaire se limitent au cyclo-affaiblissement trans-scléral au laser diode ou par cryoapplication. Du fait du risque de dissémination extra-oculaire de cellules malignes, les chirurgies filtrantes sont contre-indiquées. Les injections intravitréennes d'anti-VEGF peuvent être utilisées dans cette indication. En cas de GNV réfractaire sur un œil non voyant et douloureux, et/ou d'une tumeur oculaire qui n'est plus accessible, l'énucléation est proposée. L'éviscération est contre-indiquée en cas de tumeur intraoculaire.

Cataracte radique

La cataracte radique est excessivement fréquente et complique tous les modes d'irradiation externe [6]. Son incidence provient de la très haute radiosensibilité du cristallin. Cliniquement, la cataracte radique est sous-capsulaire postérieure, mais elle peut être corticale, nucléaire ou sous-capsulaire antérieure en fonction du champ d'irradiation.

La prise en charge chirurgicale de la cataracte radique est indiquée dès lors que le suivi de la tumeur intraoculaire traitée n'est plus possible. En cas de tumeur extraoculaire (cérébrale, ORL), l'indication opératoire est posée s'il y a baisse d'acuité visuelle sans autre cause associée. Une amélioration de l'acuité visuelle est habituelle en postopératoire immédiat, mais celle-ci n'est pas forcément pérenne du fait de la survenue possible d'autres complications radiques (rétinopathie, neuropathie).

La chirurgie de la cataracte radique ne présente pas de difficultés. La technique utilisée est la phacoémulsification avec implantation de chambre postérieure. On conseille généralement d'attendre 1 an après la radiothérapie afin de limiter les complications inflammatoires. Il faut aussi ménager la zonule, surtout en cas d'irradiation sectorielle.

Neuropathie radique

À la phase aiguë, l'irradiation du nerf optique entraîne des anomalies transitoires des axones, des cellules de Schwann, de l'endonèvre des cellules de Schwann, et une altération de la perméabilité vasculaire. Au stade tardif, les axones et la myéline deviennent désorganisés et acquièrent une structure hétérogène. Une ischémie est associée à la suite de lésions vasculaires au niveau du nerf optique. L'incidence de la neuropathie radique varie de 22 % à 69 % à 5 ans. Les principaux facteurs de risque de neuropathie radique sont le mode d'irradiation, la dose d'irradiation, son fractionnement, la proximité de la tumeur avec le nerf optique ou des facteurs cardiovasculaires associés (diabète). La neuropathie optique radique survient en moyenne 18 mois après l'irradiation.

La neuropathie optique antérieure est la forme la plus fréquente après une irradiation directe du globe oculaire, qu'elle soit par protonthérapie, curiethérapie ou irradiation externe. Au fond d'œil, on note des hémorragies, des exsudats, un infarcissement des fibres optiques avec nodules cotonneux, un œdème papillaire qui sera suivi d'une pâleur papillaire (***fig. 1***). La neuropathie optique postérieure survient après radiothérapie des tumeurs intracrâniennes ou ORL [7]. La baisse d'acuité visuelle est progressive en quelques semaines avec, tardivement, la survenue d'une atrophie optique avec pâleur papillaire.

Le pronostic de la neuropathie optique est médiocre. Aucun traitement n'a,

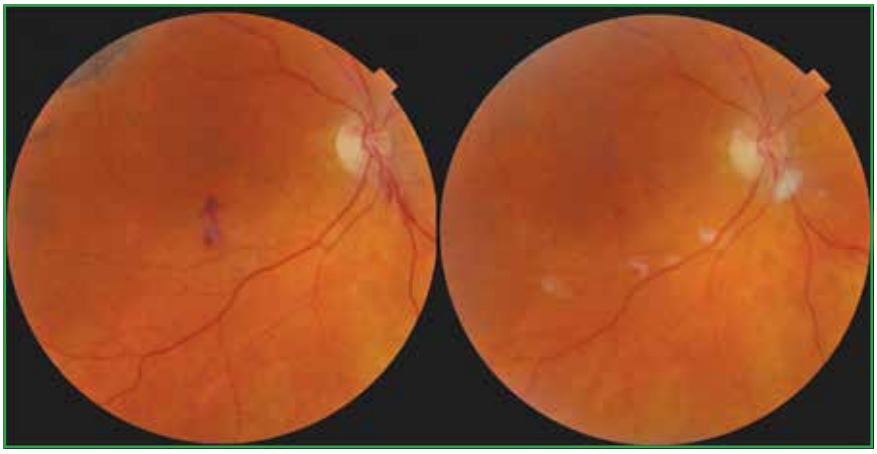

Fig. 1 : Patient présentant une maculopathie et une neuropathie radiques 2 ans après photothérapie pour un mélanome uvéal temporal supérieur de l'œil droit. Six mois séparent le cliché de gauche du droit.

à l'heure actuelle, prouvé une réelle efficacité permettant de conserver une acuité visuelle fonctionnelle. La corticothérapie générale, intravitréenne, la prescription d'anticoagulants ont été proposés sans beaucoup de succès. Les injections intravitréennes d'anti-VEGF ne donnent pas de résultats probants. L'oxygénothérapie hyperbare a été proposée dans de petites séries, là aussi avec une efficacité limitée.

Rétinopathie radique

La rétinopathie radique est considérée comme une micro-angiopathie occlusive progressive. Elle survient en moyenne deux ans après le traitement par radiothérapie. Son incidence est variable selon les études et oscille entre 10 et 63 % des cas, en fonction de la localisation de la lésion ou du type de radiothérapie par exemple.

Cliniquement, les lésions de rétinopathie radique ont souvent été comparées à celles de la rétinopathie diabétique. Ainsi, la pathologie se manifeste sous la forme de dilatations capillaires, de micro-anévrismes et télangiectasies, d'hémorragies rétiniennes, d'exsudats durs et par un œdème intrarétinien et sous-rétinien. Les zones de non-perfusion capillaires s'élargissent avec le temps et s'associent à des infarctus de la couche de fibres optiques visibles sous la forme de nodules cotonneux. La rétinopathie radique devient proliférante quand une néovascularisation prérétinienne ou prépapillaire apparaît. L'angiographie à la fluorescéine est importante car utilisée pour déterminer avec précision l'étendue des zones de non-perfusion capillaire rétinienne.

Le but du traitement de la rétinopathie radique est d'éviter l'évolution vers la néovascularisation, qui se compliquerait alors par des hémorragies intravitréennes, un glaucome néovasculaire ou des décollements de rétine tractionnels. Ces complications sont responsables de baisses d'acuité visuelle et empêchent surtout un contrôle optimal de la tumeur intraoculaire. À ce jour, le traitement de la rétinopathie radique n'est pas standardisé, mais les conduites à tenir restent malgré tout claires [8].

Le traitement de la rétinopathie radique repose sur la photocoagulation laser des zones d'ischémie rétinienne. Les protocoles sont variables suivant les équipes mais, en général, il convient de traiter systématiquement la surface tumorale, une couronne péri-tumorale de 2-3 mm, classiquement ischémique après radiothérapie. Si nécessaire, et selon les anomalies découvertes en angiographie, la photocoagulation laser était étendue aux zones de micro-angiopathie, de non-perfusion capillaire et de néovascularisation rétinienne. De façon pratique, le laser est réalisé en utilisant des spots de 200 µm, d'une durée et d'une puissance adaptées permettant l'obtention d'un blanchiment rétinien. La photocoagulation laser peut être réalisée en laser conventionnel ou laser multispot dès lors que la surface rétinienne traitée efficacement est la même.

Les injections intravitréennes d'anti-VEGF sont aussi utiles dans la rétinopathie radique. Leur effet est suspensif et limité dans le temps. Il s'agit d'un traitement additif réalisé en association avec la photocoagulation laser. Elles sont réalisées en cas de néovascularisation irienne, d'hémorragie intravitréenne ou de glaucome néovasculaire.

Maculopathie radique

La maculopathie radique est, avec la neuropathie radique, la principale cause de malvoyance après traitement des mélanomes choroïdiens. Cette lésion est l'expression maculaire de la rétinopathie radique : elle se définit par la présence de lésions de rétinopathie radique localisées à moins de 3 mm de la fovéola. Elle est diagnostiquée cliniquement en moyenne 19 mois après radiothérapie, mais sa survenue peut être plus précoce. Son incidence, estimée entre 18 et 70 % selon les études et les populations concernées, dépend de la dose de radiations ionisantes reçue par la fovéa, et de la distance entre la tumeur et le nerf optique ou la macula.

Cliniquement, la maculopathie radique se caractérise par la présence d'hémorragies intrarétiniennes, de nodules cotonneux, de micro-anévrismes et télangiectasies, de zones de non-perfusions capillaires, d'exsudats lipidiques. L'œdème maculaire est considéré comme le signe le plus précoce et le plus fréquent de la maculopathie radique.

Le dossier – Les tumeurs oculaires

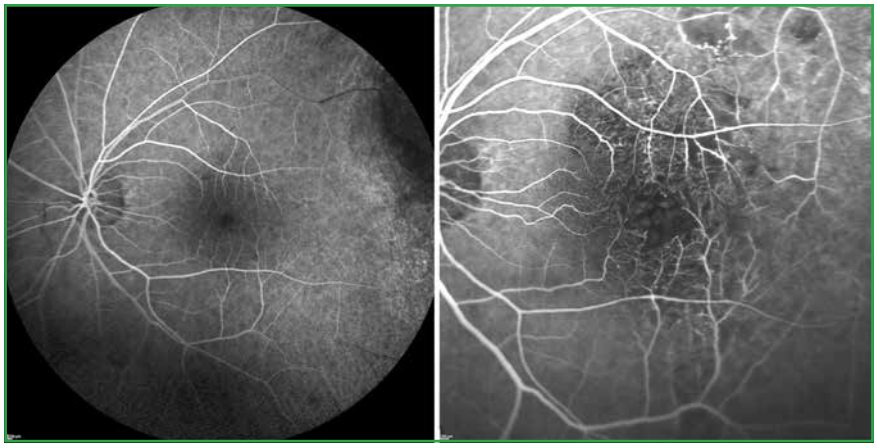

Fig. 2 : Patient présentant une maculopathie radique 3 ans après protonthérapie pour un mélanome uvéal temporal supérieur de l'œil gauche. Une année sépare l'angiographie de gauche de celle de droite.

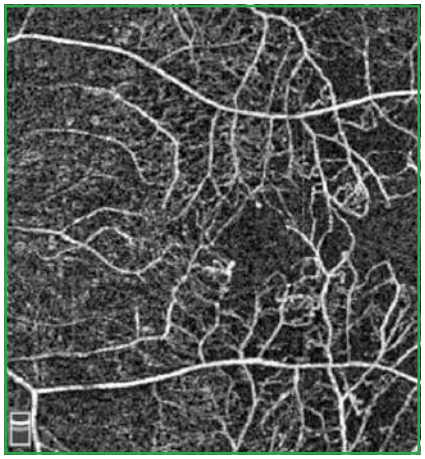

Fig. 3 : OCT-A d'un patient présentant une maculopathie radique post-protonthérapie. La zone avasculaire centrale est élargie et irrégulière et de nombreuses zones de non-perfusion sont visibles au sein de plexus superficiels.

L'angiographie à la fluorescéine est utilisée afin de définir la perfusion maculaire, classant ainsi la maculopathie radique en maculopathie ischémique ou non ischémique (***fig. 2 et 3***). La tomographie à cohérence optique met en évidence l'importance de l'œdème ainsi que ses caractéristiques, mais elle est surtout utile dans l'examen de la rétine externe. La présence d'une atrophie de la couche des photorécepteurs, ainsi que des interruptions de la membrane limitante externe ou de la ligne ellipsoïde sont des facteurs de mauvais pronostic fonctionnel.

Le traitement de la maculopathie radique n'est pas standardisé. Trois options thérapeutiques prédominent : la photocoagulation laser focale, les injections intravitréennes d'anti-VEGF ou de corticostéroïdes. La photocoagulation focale reste d'actualité pour des lésions diffusantes focales situées à plus de 1 000 microns de la fovéa. Dans la plupart des cas, des spots de 50 à 100 microns sont appliqués directement sur les micro-anévrismes diffusants afin d'obtenir leur blanchiment. Les zones de rétinopathie radique ischémique périphérique sont aussi à traiter par photocoagulation car elles peuvent pérenniser ou aggraver l'œdème maculaire.

Les anti-VEGF intravitréens donnent des résultats inconstants suivant les séries, au prix de nombreuses injections pour maintenir l'effet anatomique ou fonctionnel (réinjection nécessaire toutes les 4 à 8 semaines en moyenne) [9]. Les injections intravitréennes de corticostéroïdes (implant de dexaméthasone) sont aussi réalisées [10]. La réponse anatomique et fonctionnelle est présente dès le premier mois et peut être excellente en cas d'œdème maculaire radique récent. L'efficacité du produit s'estompe avec le temps, nécessitant une réinjection au bout de 4 à 5 mois. Les injections itératives de dexaméthasone ont en général un effet similaire à celui qui est obtenu au cours de la première injection. Leur répétition accélère cependant la survenue d'une cataracte (au bout de la 3e/4e injection dans notre expérience).

Conclusion

Les complications radiques s'expriment dès lors que les structures visuelles se trouvent au sein d'un champ d'irradiation. Leur prise en charge est difficile, souvent décevante car l'évolution vers l'aggravation est parfois inexorable et l'effet des traitements limité dans le temps. Actuellement, les efforts se portent sur la prévention de ces complications avec la protection des structures oculaires nobles, le fractionnement des doses, l'utilisation de photocoagulation laser ou d'injections intravitréennes à but préventif. Le futur nous permettra de juger de l'efficacité de ces nouvelles stratégies.

BIBLIOGRAPHIE

1. Baillif S, Caujolle JP, Maschi C. *Gestion d'une tumeur intraoculaire*, Rapport annuel des Bulletins des Sociétés d'Ophtalmologie de France (BSOF) 2016, Groupe ciel éditions, Paris.
2. Karp LA, Streeten BW, Cogan DG. Radiation-induced atrophy of the Meibomian gland. *Arch Ophthalmol*, 1979;97:303-305.
3. Radcliffe NM, Finger PT. Eye cancer related glaucoma : currents concepts. *Surv Ophthalmol*, 2009;54:47-73.
4. European Glaucoma Society. Treatment options for glaucoma due to intraocular tumour. In: *Terminology and Guidelines for Glaucoma*, 4th Ed. PubliComm, Savona, Italy, 2014;95.
5. Bensoussan E, Thariat J, Maschi C *et al.* Outcomes after proton beam therapy for large choroidal melanomas in 492 patients. *Ophthalmology*, 2016;165:78-87.
6. Ainsbury EA, Bouffler SD, Dörr W *et al.* Radiation cataractogenesis: a review of recent studies. *Radiat Res*, 2009;172:1-9.

7. Demizu Y, Murakami M, Miyawaki D *et al.* Analysis of Vision loss caused by radiation-induced optic neuropathy after particle therapy for head-and-neck and skull-base tumors adjacent to optic nerves. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009;75:1487-1492.
8. Reischtein D. Current treatments and preventing strategies for radiation retinopathy. *Curr Opin Ophthalmol*, 2015;26:157-166.
9. Finger PT, Chin KJ, Semenova EA. Intravitreal anti-VEGF therapy for macular radiation retinopathy: a 10-year study. *Eur J Ophthalmol*, 2016;26:60-66.
10. Baillif S, Maschi C, Gastaud P *et al.* Intravitreal dexamethasone 0.7-mg implant for radiation macular edema after protonbeam therapy for choroidal melanoma. *Retina*, 2013;33:1784-1790.

REMERCIEMENTS

Nous remercions tous les auteurs ayant collaboré sur le sujet spécifique des complications radiques à l'écriture du rapport annuel des Bulletins des Sociétés Ophtalmologiques de France (BSOF) 2016 intitulé *Gestion d'une tumeur intraoculaire*, à savoir : Nicolas Bonnin, Éric Frau, Joël Gambrelle, Florence Nègre, Minh Nguyen, Sarah Tick, Laurence Rosier.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.