

Le dossier – Surface oculaire et médecine interne

Nouveaux traitements anticancer : dégâts collatéraux sur la surface

RÉSUMÉ : Trois grandes nouvelles catégories d'anticancéreux sont associées à des effets indésirables au niveau de la surface oculaire : les inhibiteurs des checkpoints immunitaires, les thérapies ciblées et les immunoconjugués. Les premiers sont responsables d'atteintes inflammatoires de la surface oculaire, parfois intégrées dans d'authentiques maladies auto-immunes systémiques. Les thérapies ciblées, et en particulier les inhibiteurs du récepteur de l'EGF, provoquent une toxicité de surface associant blépharite, trichomégalie et kératite pouvant progresser vers l'ulcère. Enfin, les immunoconjugués, dont le développement est en plein essor, sont responsables de kératopathies épithéliales pseudo-microkystiques susceptibles d'entraîner une baisse sévère de la vision.



A. ROUSSEAU, M. LABETOULLE
Service d'Ophtalmologie, Hôpital Bicêtre,
LE KREMLIN-BICÊTRE.

La cancérologie a connu au cours de ces dernières années une véritable révolution, permise par les avancées majeures en matière de compréhension des mécanismes physiopathologiques du cancer. Les progrès obtenus en termes de guérison s'accompagnent malheureusement d'effets indésirables, souvent très différents de ceux que nous connaissions avec les chimiothérapies classiques. De manière schématique, 3 grandes nouvelles catégories de médicaments sont associées à des effets indésirables au niveau de la surface oculaire : les inhibiteurs des checkpoints immunitaires, les thérapies ciblées et les immunoconjugués. Nous verrons dans cet article les tableaux spécifiques à ces 3 classes, évoquerons les pistes physiopathologiques et les grandes lignes de la prise en charge.

Inhibiteurs des checkpoints immunitaires et surface oculaire

Les inhibiteurs des checkpoints immunitaires (ICI) rentrent désormais dans la composition d'un grand nombre de protocoles thérapeutiques des cancers solides et de certains cancers hématologiques, dont ils améliorent parfois le pronostic de façon spectaculaire. Ces anticorps monoclonaux "débrident" en quelque sorte les lymphocytes T pour stimuler leur activité antitumorale. Il en existe deux grandes catégories : les anti-PD1/anti-PDL1 (*Anti-programmed death-1* et *Anti-programmed death-ligand 1*) et les anti-CTLA4 (*Anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*) (**tableau I**) [1].

Le revers de la médaille est l'apparition de phénomènes auto-immuns (connus

Anti-PD1	Anti-PDL1	Anti-CTLA4
Pembrolizumab Nivolumab Cemiplimab	Atézolizumab Durvalumab Avélumab	Ipilimumab

Tableau I : Principaux inhibiteurs des checkpoints immunitaires en 2022.

Le dossier – Surface oculaire et médecine interne

sous le nom d'effets indésirables liés au système immunitaire, ou IRAE, pour *Immune-related adverse events*), qui peuvent toucher tous les organes et miment parfois des tableaux cliniques de maladies auto-immunes bien définies. Nos collègues oncologues ont appris et continuent d'apprendre à gérer ces problèmes en concertation avec les internistes et les spécialistes d'organe. Ces derniers ont découvert ces tableaux qui ont souvent beaucoup de points communs avec des maladies qu'ils connaissaient déjà.

1. Tableaux cliniques des atteintes de la surface oculaire causées par les ICI

Les effets secondaires ophtalmologiques des IRAE sont plutôt rares comparativement à d'autres atteintes d'organes. En effet, leur fréquence varie selon les études entre 0,4 et 8 % [2, 3], alors que les IRAE touchent 70 à 90 % des patients [4]. Toutes les tuniques oculaires et orbitaires peuvent être le siège d'atteintes inflammatoires.

Concernant la surface oculaire, l'essai clinique princeps du premier anti-PDL1 (l'atézolizumab), mené sur plus de 200 patients, rapportait l'apparition d'une sécheresse oculaire chez 1 % des patients [5]. Depuis cette publication, les données sont essentiellement issues d'études rétrospectives qui souffrent probablement d'une sous-déclaration des pathologies de surface oculaire, souvent moins prises en compte que les inflammations intraoculaires.

Les formes cliniques d'atteinte de la surface oculaire sont très variables. Concernant la sécheresse oculaire, l'atteinte va de tableaux peu sévères et peu spécifiques, associant hyposécrétion lacrymale et dysfonction meibomienne (probablement les plus fréquents) jusqu'aux formes inflammatoires/hyposécrétoires les plus sévères qui peuvent compliquer d'authentiques syndromes de Sjögren induits par l'immunothérapie [6].

Une conjonctivite fibrosante a également été rapportée dans le cadre d'un lichen plan [2]. Plusieurs cas de pemphigoïdes des muqueuses ont été rapportés [7, 8], mais à notre connaissance, sans atteinte oculaire rapportée jusqu'à présent.

Enfin, les épisclérites sont possibles, et de très exceptionnels cas de sclérite (antérieure et postérieure) [9], de kératite ulcéranse périphérique [10] et de kératolyse centrale aseptique bilatérale spontanée [11] ont été rapportés.

2. Facteurs de risque

Ils commencent à être connus pour les inflammations intraoculaires, mais ne le sont pas pour les atteintes de la surface. Notons que pour les uvéites, les anti-CTLA4 et les combinaisons anti-CTLA4/anti-PD (L) 1 semblent plus à risque que les anti-PD (L) 1 en monothérapie. De même, les antécédents d'uvéite constituent un facteur de risque [3].

Le délai de survenue des atteintes oculaires est très variable : elles peuvent survenir dès la première cure et, à l'opposé, apparaître après l'arrêt du traitement [2, 3].

3. Prise en charge

Elle n'est absolument pas codifiée et dépend du tableau clinique. Une bonne communication entre l'ophtalmogiste et l'oncologue est essentielle. Les traitements locaux sont le plus sou-

vent suffisants. Les rares indications de traitements systémiques voire les changements de traitement anticancéreux doivent être discutés en réunion de concertation multidisciplinaire de manière à prendre en compte l'ensemble des atteintes et le pronostic général.

Atteintes de surface des thérapies ciblées

1. Anti-EGFR : sécheresse oculaire, ulcères cornéens, trichomégalie et ectropion

Le facteur de croissance épidermique (*Epidermal growth factor*, ou EGF) joue un rôle essentiel dans la survie et la prolifération des cellules épithéliales, tant en physiologie qu'en pathologie tumorale. Les inhibiteurs de l'EGFR comprennent :
– les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de l'EGFR (erlotinib, géfitinib), utilisés dans la prise en charge des cancers pulmonaires (autres que ceux à petites cellules) métastatiques et des adénocarcinomes pancréatiques métastatiques ;
– les anticorps monoclonaux dirigés contre l'EGFR (cétuximab), employés dans le cadre du traitement des cancers colorectaux métastatiques et des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou.

Ces thérapies anticancéreuses ciblées sont fréquemment responsables d'anomalies des cils (trichomégalie, trichiasis, pousse aberrante des cils, qui

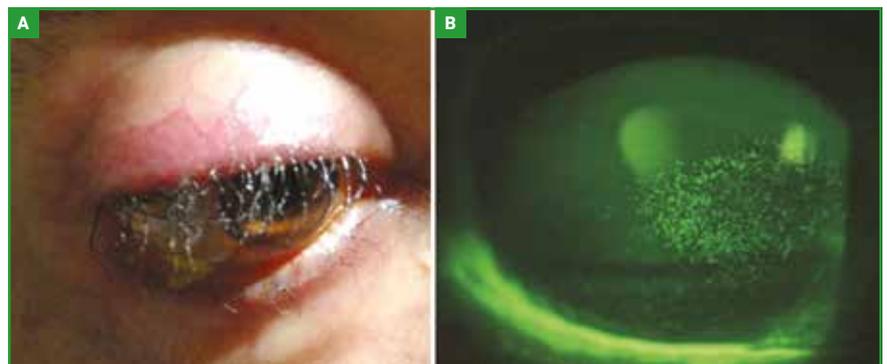


Fig. 1 : Toxicité de surface des anti-EGFR. A : trichomégalie et blépharite ; B : kératite ponctuée superficielle.

apparaissent généralement après 8 à 12 semaines de traitement et sont résolutive à l'arrêt) ainsi que de désordres de la surface oculaire (conjonctivite, blépharite, sécheresse oculaire) (**fig. 1**), de survenue plus précoce (3 à 4 semaines) [12]. Les inhibiteurs de l'EGFR peuvent provoquer des dermatites périorbitaires sévères parfois responsables d'ectropion cicatriciel [13, 14]. Les complications cornéennes sont moins fréquentes mais peuvent être redoutables : les kératites ponctuées superficielles peuvent évoluer vers des ulcérations avec retard de cicatrisation [13, 15].

Là encore, la prise en charge est adaptée à la sévérité du tableau : les agents mouillants sont toujours de mise, les collyres aux corticoïdes faibles ou forts selon les cas peuvent aider à passer un cap difficile, en attendant l'effet de la ciclosporine. Dans les cas d'ulcères cornéens, la prise en charge est globalement similaire à celle des ulcères neurotrophiques (arrêt des toxiques, collyre au sérum autologue, voire greffe de membrane amniotique).

2. Vandétanib : cornea verticillata

Le vandétanib est un inhibiteur de tyrosine kinase qui a une double action anti-EGFR et anti-VEGF. Ce médicament, disponible en ATU (autorisation temporaire d'utilisation) pour le traitement des cancers médullaires de la thyroïde, n'a pas le même profil de toxicité oculaire que les autres anti-EGFR. Il est responsable de *cornea verticillata* typique liée à une accumulation de la molécule dans les cellules basales de l'épithélium cornéen, qui ne requiert qu'une simple surveillance [16, 17].

Kératopathie épithéliale des immunoconjugués

Les immunoconjugués reposent sur l'association d'un anticorps reconnaissant spécifiquement un type cellulaire à une molécule cytotoxique, un agent

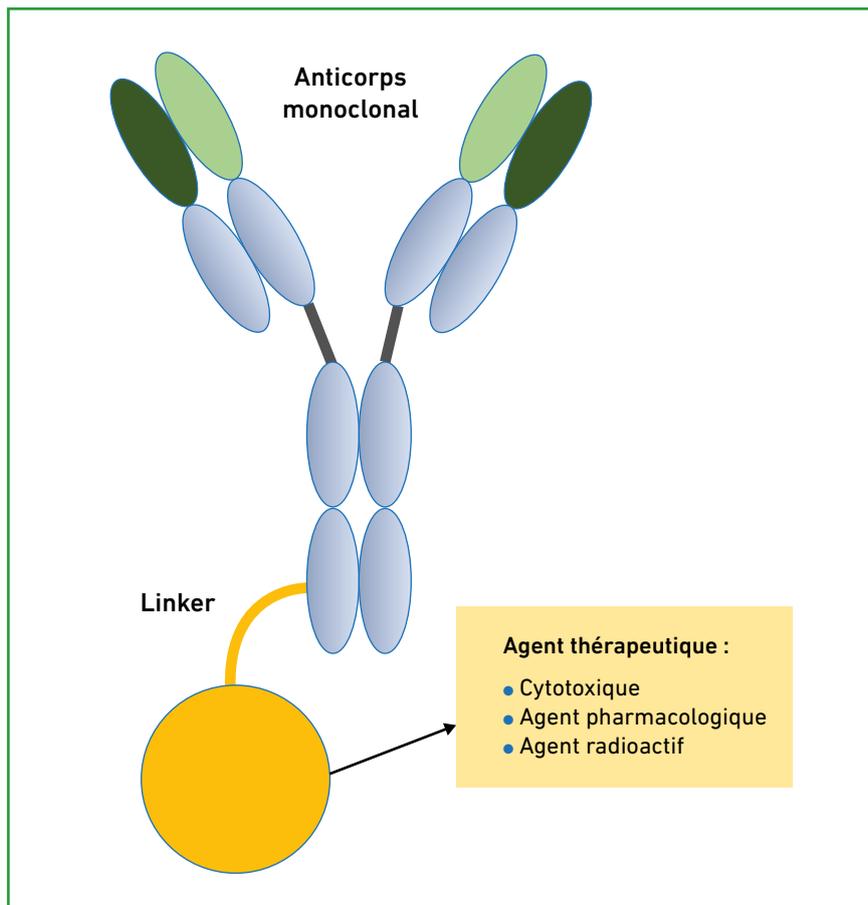


Fig. 2 : Représentation schématique de la structure d'un immunoconjugué.

pharmacologique ou encore une molécule radioactive. Ils permettent donc de cibler les cellules qui subiront les effets du traitement et ainsi de limiter la toxicité (**fig. 2**).

Les immunoconjugués actuellement disponibles ou à l'essai sont le plus souvent couplés à des cytotoxiques.

1. La kératopathie épithéliale pseudo-microkystique du belantamab mafodotin

Le belantamab mafodotin est le premier immunoconjugué ayant reçu une AMM en France. Il est indiqué dans le traitement des myélomes réfractaires. Il associe un anticorps monoclonal spécifique des lymphocytes B matures avec le mafodotin, un antimétabolite. Ce trai-

tement provoque chez environ 70 % des patients des kératopathies épithéliales pseudo-microkystiques (KEPM) désormais bien caractérisées [18] : les opacités épithéliales touchent d'abord la périphérie cornéenne, avec une évolution centripète, et dessinent des "volutes" suivant les lignes de migration de l'épithélium. En fort grossissement, les opacités semblent constituées de myriades de microkystes intraépithéliaux (**fig. 3**). La KEPM entraîne une baisse de vision parfois sévère, qui peut être liée aux opacités elles-mêmes mais également aux modifications topographiques et réfractives induites par les modifications d'épaisseur de l'épithélium [19].

L'OCT retrouve une hyperréflexivité de l'épithélium atteint en OCT, tandis que la microscopie confocale *in vivo* met en

I Le dossier – Surface oculaire et médecine interne

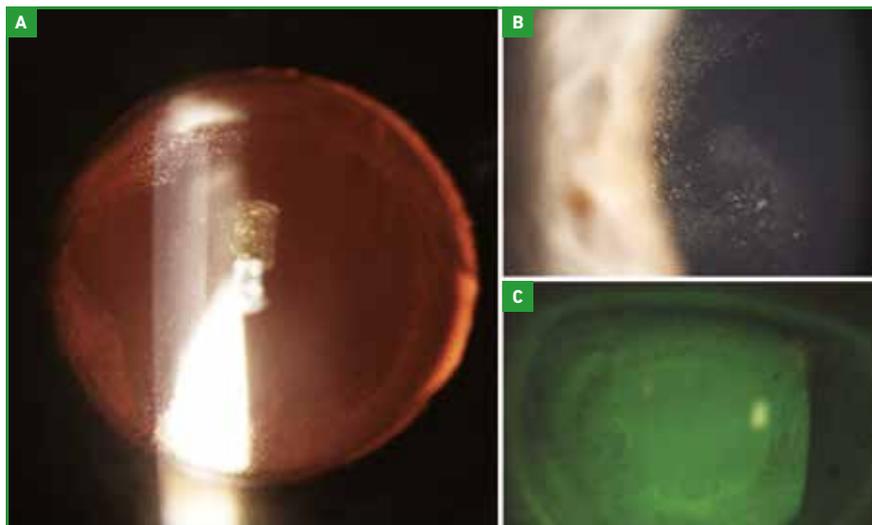


Fig. 3 : Kératopathie épithéliale pseudo-microkystique au belantamab mafodotin. **A :** rétro-illumination; **B :** fort grossissement sur les microkystes intraépithéliaux; **C :** aspect après instillation de fluorescéine.

évidence des lésions hyperréfléctives distribuées sur l'ensemble de l'épithélium et une diminution de la densité des nerfs du plexus sous-basal [20, 21], suggérant une neurotoxicité locale. La physiopathologie reste mal comprise : une pénétration du médicament dans les cellules basales de l'épithélium, *via* la vascularisation limbique ou les larmes, est suspectée [20].

Le traitement est guidé par la sévérité de l'atteinte, selon un protocole bien standardisé, et requiert là encore une bonne communication entre les différents spécialistes. En cas de baisse de vision significative (> 2-3 lignes), un espacement des cures est préconisé, permettant la régénération de l'épithélium cornéen sain [18]. Des mesures préventives telles que l'application d'un masque froid sur les paupières pendant la perfusion du médicament (pour diminuer le passage dans les larmes et/ou dans la vascularisation limbique) et la prescription de collyres lubrifiants ont été proposées mais leur efficacité n'a pas été évaluée.

2. D'autres immunoconjugués sont associés à des tableaux similaires

Citons, entre autres, le trastuzumab emtansine, utilisé dans certains cancers

du sein [22, 23], le coltuximab ravtansine, en cours d'essai pour certains lymphomes [23, 24], et le depatuxizumab mafodotin utilisé dans le traitement des glioblastomes [25], mais cette liste n'est pas exhaustive et le développement de nouveaux immunoconjugués est en plein essor.

BIBLIOGRAPHIE

- JOHNSON DB, NEBHAN CA, MOSLEHI JJ *et al.* Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022;19:254-267.
- BITTON K, MICHOT JM, BARREAU E *et al.* Prevalence and Clinical Patterns of Ocular Complications Associated With Anti-PD-1/PD-L1 Anticancer Immunotherapy. *Am J Ophthalmol*, 2019;202:109-117.
- SUN MM, KELLY SP, MYLAVARAPU BS AL *et al.* Ophthalmic Immune-Related Adverse Events after Anti-CTLA-4 or PD-1 Therapy Recorded in the American Academy of Ophthalmology Intelligent Research in Sight Registry. *Ophthalmology*, 2021;128:910-919.
- ABDEL-WAHAB N, ALSHAWA A, SUAREZ-ALMAZOR ME. Adverse Events in Cancer Immunotherapy. *Adv Exp Med Biol*, 2017;995:155-174.
- BRAHMER JR, TYKODI SS, CHOW LQ *et al.* Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*, 2012;366:2455-2465.
- RAMOS-CASALS M, MARIA A, SUÁREZ-ALMAZOR ME *et al.* Sicca/Sjögren's syndrome triggered by PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors. Data from the International ImmunoCancer Registry (ICIR). *Clin Exp Rheumatol*, 2019;37 Suppl 118:114-122.
- ASDOURIAN MS, SHAH N, JACOBY TV *et al.* Association of Bullous Pemphigoid With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Cancer: A Systematic Review. *JAMA Dermatol*, 2022;158:933-941.
- ZUMELZU C, ALEXANDRE M, LE ROUX C *et al.* Mucous Membrane Pemphigoid, Bullous Pemphigoid, and Anti-programmed Death-1/ Programmed Death-Ligand 1: A Case Report of an Elderly Woman With Mucous Membrane Pemphigoid Developing After Pembrolizumab Therapy for Metastatic Melanoma and Review of the Literature. *Front Med (Lausanne)*, 2018;5:268.
- GONZALES JA, SHANTHA J, ACHARYA NR. Combination nivolumab- and cabiralizumab-associated acute bilateral anterior and posterior scleritis and anterior uveitis. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2018;10:117-118.
- LOSONCZY G, GIJS M, NUIJTS R. Nivolumab-Induced Ulcerative Keratitis-A Case Report. *Cornea*, 2021;40:656-658.
- RAMAEKERS A, ASPESLAGH S, DE BRUCKER N *et al.* Bilateral Corneal Perforation in a Patient Under Anti-PD1 Therapy. *Cornea*, 2021;40:245-247.
- FRAUNFELDER FT, FRAUNFELDER FW. Trichomegaly and other external eye side effects associated with epidermal growth factor. *Cutan Ocul Toxicol*, 2012;31:195-197.
- KHEIR WJ, SNIÉGOWSKI MC, EL-SAWY T *et al.* Ophthalmic complications of targeted cancer therapy and recently recognized ophthalmic complications of traditional chemotherapy. *Surv Ophthalmol*, 2014;59:493-502.
- MUKHTAR S, JHANJI V. Effects of systemic targeted immunosuppressive therapy on ocular surface. *Curr Opin Ophthalmol*, 2022 Jun 28. [Online ahead of print]
- ROUSSEAU A, LABETOULLE M. [Recently recognized ophthalmic complications of systemic treatments]. *J Fr Ophtalmol*, 2015;38:876-882.
- AHN J, WEE WR, LEE JH *et al.* Vortex keratopathy in a patient receiving vandetanib for non-small cell lung cancer. *Korean J Ophthalmol*, 2011;25:355-357.
- YEH S, FINE HA, SMITH JA. Corneal verticillata after dual anti-epidermal growth

Le dossier – Surface oculaire et médecine interne

- factor receptor and anti-vascular endothelial growth factor receptor 2 therapy (vandetanib) for anaplastic astrocytoma. *Cornea*, 2009;28:699-702.
18. FAROOQ AV, DEGLI ESPOSTI S, POPAT R *et al.* Corneal Epithelial Findings in Patients with Multiple Myeloma Treated with Antibody-Drug Conjugate Belantamab Mafodotin in the Pivotal, Randomized, DREAMM-2 Study. *Ophthalmol Ther*, 2020;9:889-911.
 19. ROUSSEAU A, MICHOT JM, LABETOUILLE M. Belantamab Mafodotin-Induced Epithelial Keratopathy Masquerading Myopic Surgery. *Ophthalmology*, 2020; 127:1626.
 20. ASCHAUER J, DONNER R, LAMMER J *et al.* Corneal Toxicity Associated With Belantamab Mafodotin Is Not Restricted to the Epithelium: Neuropathy Studied With Confocal Microscopy. *Am J Ophthalmol*, 2022;242:116-124.
 21. MARQUANT K, QUINQUENEL A, ARNDT C *et al.* Corneal in vivo confocal microscopy to detect belantamab mafodotin-induced ocular toxicity early and adjust the dose accordingly: a case report. *J Hematol Oncol*, 2021;14:159.
 22. DEKLERCK E, DENYS H, KREPS EO. Corneal features in trastuzumab emtansine treatment: not a rare occurrence. *Breast Cancer Res Treat*, 2019;175:525-530.
 23. EATON JS, MILLER PE, MANNIS MJ *et al.* Ocular Adverse Events Associated with Antibody-Drug Conjugates in Human Clinical Trials. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2015;31:589-604.
 24. YOUNES A, KIM S, ROMAGUERA J *et al.* Phase I multidose-escalation study of the anti-CD19 maytansinoid immunoconjugate SAR3419 administered by intravenous infusion every 3 weeks to patients with relapsed/refractory B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2012;30: 2776-2782.
 25. LEE BA, LEE MS, MALTRY AC *et al.* Clinical and Histological Characterization of Toxic Keratopathy From Depatuxizumab Mafodotin (ABT-414), an Antibody-Drug Conjugate. *Cornea*, 2021;40:1197-1200.

A. Rousseau est consultant pour Thea, Horus Pharma, Glaukos, Allergan, Bausch + Lomb. M. Labetoulle a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.