Complications rétiniennes des radiations ionisantes

RÉSUMÉ : La rétinopathie et la maculopathie radiques compliquent toute exposition de la rétine à des radiations ionisantes. L'atteinte vasculaire, qui est occlusive et progressive, survient en général au cours des deux premières années. Le diagnostic est clinique mais les examens complémentaires (angiographie à la fluorescéine, OCT-A, OCT) permettent de détecter des lésions précoces.
Le traitement de la rétinopathie radique repose sur la photocoagulation laser des zones d'ischémie rétinienne. Celui de l'œdème maculaire radique repose sur les injections intravitréennes d'anti-VEGF ou de corticostéroïdes, ainsi que sur le laser focal.
Le défi est actuellement de tenter de prévenir la survenue de la rétinopathie radique (fractionnement des doses, injections d'anti-VEGF précoces).

➞ **S. BAILLIF**
Hôpital Pasteur 2, Centre Hospitalier Universitaire de NICE.

La rétinopathie radique survient dès lors que la rétine est exposée à des radiations, que cela soit après radiothérapie externe, brachythérapie (plaques ionisantes), protonthérapie ou radiothérapie par Gamma Knife. Elle survient après traitement radiothérapique d'une tumeur intraoculaire comme le mélanome uvéal, ou après traitement d'une tumeur céphalique, naso-pharyngée, orbitaire ou nasale au cours de laquelle le globe oculaire est situé dans le faisceau d'irradiation. La maculopathie radique est l'expression maculaire de la rétinopathie radique.

La prise en charge de la maculopathie et de la rétinopathie radiques a pour but de ralentir la baisse d'acuité visuelle et d'éviter les complications néovasculaires sévères (rétinopathie radique proliférante, hémorragie intravitréenne, glaucome néovasculaire).

Mécanismes physiopathologiques

Les radiations ionisantes ciblent les cellules à fort renouvellement. Dans la rétine, ce sont principalement les cellules endothéliales vasculaires qui vont en pâtir. En effet, les vaisseaux sanguins rétiniens et choroïdiens sont les structures postérieures les plus fragiles. Les cellules rétiniennes neurosensorielles sont plus radio-résistantes car elles ne se répliquent pas. Cependant, elles vont souffrir secondairement des lésions vasculaires radio-induites [1].

La rétinopathie radique est considérée comme une microangiopathie occlusive progressive [2] : elle se caractérise par une perte des cellules endothéliales, un épaississement des membranes basales, aboutissant à des phénomènes occlusifs et exsudatifs avec une augmentation de la perméabilité vasculaire et le développement d'un œdème d'une part, et d'une ischémie rétinienne localisée d'autre part. La sécrétion de VEGF, comme celle de plusieurs cytokines pro-inflammatoires, est aussi stimulée lors de la rétinopathie radique [3].

Incidence

Le taux de rétinopathie radique est variable selon les études et oscille entre 10 et 63 % des cas [4]. Le taux de maculopathie radique oscille entre 18 et 70 % des cas en fonction des séries [5]. La fréquence de ces complications radiques dépend de la proximité du site irradié par rapport à la rétine et à la macula, de la dose d'irradiation, de la technique d'irradiation et des caractéristiques de la tumeur quand celle-ci est intraoculaire (localisation postérieure, épaisseur et diamètre tumoral basal) [6]. D'autres facteurs ont été identifiés comme favorisant les complications radiques telles l'association à une chimiothérapie ou la présence d'un diabète.

En moyenne, une dose de 35 Gy est considérée comme étant la dose maximale tolérée par la rétine. Cependant, des cas de rétinopathie radique ont été

décrits avec des doses bien inférieures. En ce qui concerne la macula, la dose de 5 000 cGy est considérée comme une dose de sécurité au-dessous de laquelle le risque de développer une maculopathie radique est faible. L'incidence de la maculopathie radique augmente fortement au-delà de 4 500 cGy [7].

Diagnostic clinique

La rétinopathie et la maculopathie radiques sont en général diagnostiquées près de 2 ans après l'irradiation rétinienne.

Les lésions cliniques de rétinopathie radique ont souvent été comparées à celles de la rétinopathie diabétique : des dilatations capillaires, des microanévrysmes et télangiectasies, des hémorragies rétiniennes, des exsudats durs, un œdème intrarétinien, des nodules cotonneux sont présents (***fig. 1***). Au niveau maculaire, l'œdème maculaire est considéré comme le signe le plus précoce et le plus fréquent de la maculopathie radique. Toutes ces lésions augmentent avec le temps. Les zones de non-perfusion capillaire s'étendent. La rétinopathie radique devient proliférante quand une néovascularisation prérétinienne ou prépapillaire apparaît.

Examens complémentaires

Le diagnostic de rétinopathie/maculopathie radique est clinique mais la réalisation d'examens complémentaires est nécessaire pour guider la prise en charge thérapeutique et évaluer le pronostic fonctionnel.

>>> L'angiographie à la fluorescéine est encore considérée comme étant le *gold standard* dans l'appréciation de la rétinopathie radique (***fig. 2***). Elle est utilisée afin de déterminer avec précision l'étendue des zones de non-perfusion capillaire rétinienne. Elle met en évidence de petits néovaisseaux prérétiniens ainsi que les télangiectasies capillaires diffusantes. Au niveau maculaire, elle permet d'apprécier le caractère focal, diffus ou mixte de l'œdème radique.

>>> La tomographie à cohérence optique (OCT) permet de déterminer l'épaisseur maculaire, de mettre en évidence l'importance et la localisation des logettes cystoïdes (***fig. 2***). Elle précise l'état de la rétine externe, la présence d'une atrophie de la couche des photorécepteurs, des interruptions de la membrane limitante externe ou de la ligne ellipsoïde étant des facteurs de mauvais pronostic fonctionnel. L'OCT recherche la présence de liquide sous-rétinien associé ou de pathologies de l'interface vitréo-rétinienne, ainsi que la présence de points hyperréflectifs intrarétiniens, témoins d'une inflammation chronique.

Fig. 1 : Rétinographie couleur d'un patient présentant une rétinopathie radique associant nodules cotonneux, hémorragies rétiniennes, exsudats durs.

>>> L'OCT-angiographie (OCT-A) est très utile en cas de maculopathie radique (***fig. 3***). Des modifications vasculaires précoces sont visibles en OCT-A. Au cours d'une étude prospective de 19 patients traités par protonthérapie pour un mélanome choroïdien, notre équipe a pu observer que 100 % des patients présentaient à 12 mois une discontinuité de l'arcade vasculaire anastomotique périfovéolaire ainsi qu'un élargissement de la zone avasculaire centrale. De même, à 12 mois, la densité capillaire chutait de 11,7 % au niveau du réseau capillaire superficiel maculaire [8].

À titre de comparaison, les anomalies détectées en rétinographie couleur étaient présentes dans 88,9 % des cas pour les exsudats durs et 77,8 % pour les hémorragies rétiniennes. En OCT, le signe le plus précoce était la survenue d'un œdème maculaire retrouvé chez 52,6 % des patients à 12 mois (***fig. 4***).

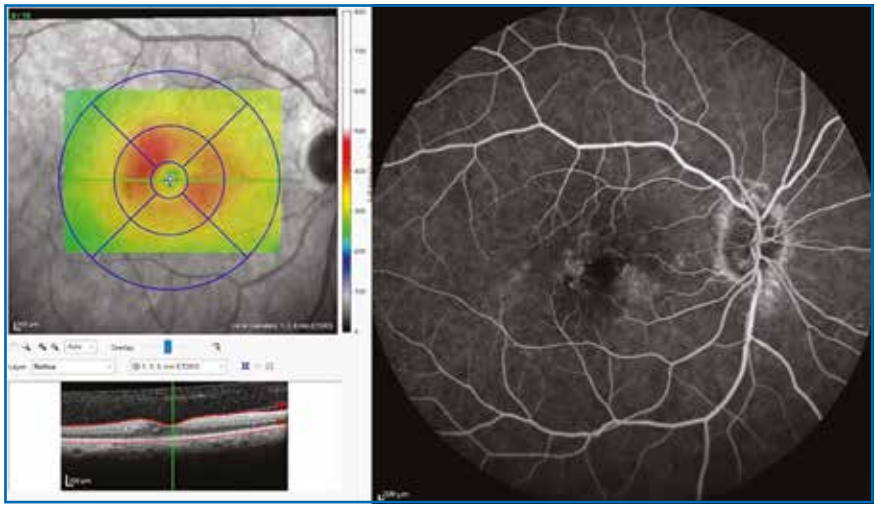

Fig. 2 : Patiente présentant une maculopathie radique après tomothérapie pour un méningiome du nerf optique. L'angiographie à la fluorescéine (**à droite**) montre des télangiectasies maculaires périfovéolaires associées à des zones plus larges de diffusion. La zone avasculaire centrale est irrégulière. La cartographie OCT (**à gauche**) montre un épaississement rétinien périfovéolaire. L'OCT met en évidence les anomalies microvasculaires et un œdème intrarétinien volontiers temporo-maculaire.

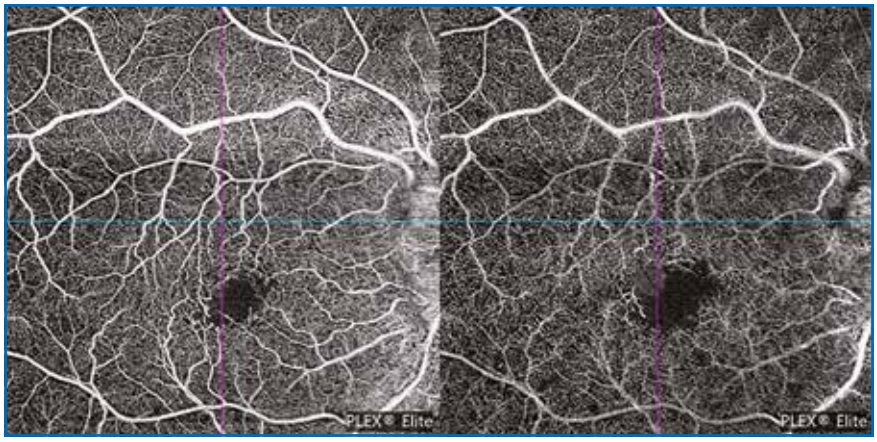

Fig. 3 : OCT-angiographie de la même patiente montrant une zone avasculaire centrale irrégulière et élargie au niveau des plexi capillaires superficiels (**à gauche**) et profonds (**à droite**).

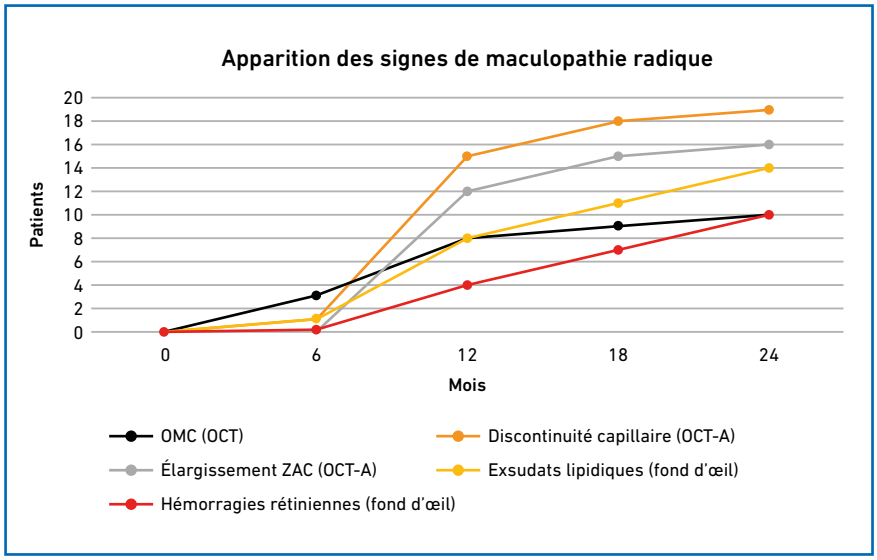

Fig. 4 : Diagramme montrant le nombre de patients présentant des signes positifs de maculopathie radique avec le temps en fonction de l'examen paraclinique réalisé.

Ainsi, une altération de la zone avasculaire centrale (élargissement et discontinuité de la trame vasculaire périfovéolaire) associée à une diminution de la densité capillaire des plexi superficiels et profonds sont précocement identifiables.

Traitement de la rétinopathie et de la maculopathie radiques

Le traitement des lésions rétiniennes radio-induites n'est pas standardisé et les options sont peu nombreuses. Seuls des cas ou petites séries de cas sont publiés. Aucune étude randomisée n'est disponible dans ce domaine. Cependant, de grandes lignes de conduite thérapeutique peuvent être extraites de la littérature et de la pratique clinique.

● *Rétinopathie radique*

Le but du traitement curatif est d'éviter l'évolution vers une rétinopathie radique proliférante compliquée de glaucome néovasculaire, d'hémorragie intravitréenne ou de décollement de rétine.

Le principal traitement de la rétinopathie radique est la photocoagulation laser [9]. Le traitement des zones rétiniennes ischémiques limiterait la sécrétion de VEGF et d'autres cytokines pro-inflammatoires, évitant alors la progression des lésions rétiniennes périphériques et maculaires (œdème). La panphotocoagulation rétinienne périphérique est le traitement de choix de la rétinopathie radique proliférante. Elle permet une régression complète des néovaisseaux rétiniens. Le traitement par photocoagulation laser préventif est aussi efficace et à conseiller [9]. Il doit être réalisé sur toutes les zones de non-perfusion capillaire périphérique mises en évidence en angiographie (***fig. 5***). La photocoagulation laser peut être réalisée en laser conventionnel ou laser multispot dès l'instant où la surface rétinienne traitée efficacement est la même.

Du fait de l'hypersécrétion de VEGF dans la rétinopathie radique en particulier proliférante, l'injection intravitréenne d'anti-VEGF est légitime en traitement associé. Elle est utilisée en cas de néovascularisation irienne, d'hémorragie intravitréenne et de glaucome néovasculaire [10]. L'effet sur la néovascularisation est en général positif bien que suspensif car limité dans le temps. Cet effet suspensif permet de passer un cap le temps que la panphotogoaculation rétinienne périphérique soit réalisée et devienne efficace.

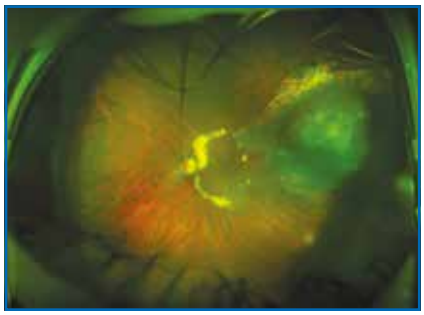

Fig. 5 : Mélanome choroïdien temporal traité par protonthérapie avec photocoagulation rétinienne périlésionnelle. La maculopathie radique est très œdémateuse comme en témoigne la couronne d'exsudats durs.

POINTS **FORTS**

- La rétinopathie/maculopathie radique est une microangiopathie occlusive progressive.
- La rétinopathie/maculopathie radique survient en moyenne dans les 2 ans après l'irradiation rétinienne.
- La photocoagulation laser des zones d'ischémie rétinienne est le traitement clef de la rétinopathie radique périphérique.
- L'angiographie à la fluorescéine ainsi que l'OCT-A sont efficaces dans la détection des lésions précoces.
- 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.

• *Maculopathie radique*

La prise en charge de la maculopathie radique repose sur la photocoagulation laser focale, les injections intravitréennes d'anti-VEGF ou de corticostéroïdes.

>>> La photocoagulation focale reste d'actualité pour des lésions diffusantes focales à plus de 1 000 microns de la fovéa identifiées en angiographie à la fluorescéine et ICG. Des spots de 50 à 100 microns sont appliqués directement sur les télangiectasies capillaires pour obtenir leur blanchiment.

>>> Les injections intravitréennes d'anti-VEGF sont utilisées (hors AMM) en cas de maculopathie radique avec œdème maculaire. L'efficacité est fonction de l'ancienneté de l'œdème maculaire. Dans la plupart des études publiées, les injections d'anti-VEGF ont un effet modeste sur l'acuité visuelle, bien que dans certains cas l'amélioration de l'acuité visuelle soit notable.

Finger *et al.*, en 2016, font un point sur 10 ans d'utilisation des anti-VEGF dans la maculopathie radique post-brachythérapie [11]. Cliniquement, le traitement intravitréen par anti-VEGF a permis une réduction de la perméabilité vasculaire, bien visible en angiographie avec une diminution des diffusions vasculaires. Les hémorragies, exsudats et nodules cotonneux ont vu leur nombre diminuer avec un "nettoyage" du fond d'œil similaire à celui obtenu chez le patient diabétique traité par anti-VEGF. Cependant, malgré le traitement et avec le temps, la maculopathie radique s'est aggravée avec l'apparition de nouvelles lésions vasculaires et une extension de l'ischémie rétinienne. À noter que de nombreuses injections d'anti-VEGF sont nécessaires pour maintenir l'effet anatomique ou fonctionnel, avec une réinjection nécessaire toutes les 4 à 8 semaines en moyenne.

>>> Les corticostéroïdes intravitréens sont aussi régulièrement utilisés (hors AMM) dans le traitement de la maculopathie radique. La triamcinolone (4 mg) est maintenant supplantée par l'implant intravitréen de dexaméthasone. Des cas d'œdème maculaire radique traités par implant d'acétonide de fluocinolone commencent aussi à être rapportés [12]. En général, l'injection intravitréenne d'implant de dexaméthasone s'accompagne d'une décroissance significative de l'épaisseur rétinienne (***fig. 6***) [13]. Les résultats fonctionnels sont plus aléatoires, même en cas de régression complète de l'œdème maculaire.

Les différences en termes de succès fonctionnel s'expliquent en partie par l'ancienneté et la gravité de l'œdème maculaire traité. Les patients présentant un œdème maculaire radique récent (moins de 3 mois) sans composante ischémique peuvent présenter d'excellents résultats visuels. L'effet de la dexaméthasone en injection intravitréenne est limité dans le temps. Dans notre expérience, une récidive de l'œdème est observée au bout de 4 à 5 mois [13]. Les injections itératives de dexaméthasone

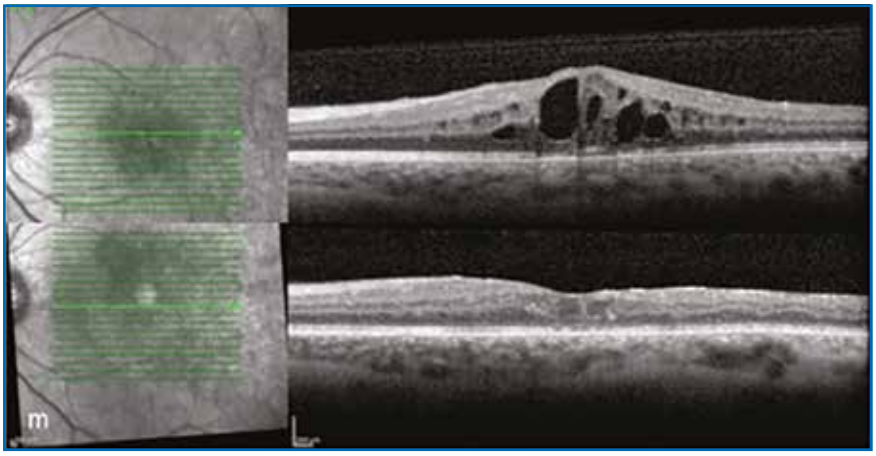

Fig. 6 : Patient présentant un œdème maculaire radique (**en haut**) traité par implant intravitréen de dexaméthasone (**en bas**) : aspect 2 mois après l'injection.

gardent cependant, en général, un effet similaire à celui obtenu au cours de la première injection.

- ***Traitement préventif de la maculopathie radique***

Aujourd'hui les efforts sont réalisés vers des stratégies de prévention de la maculopathie radique.

Une augmentation du fractionnement des doses de protonthérapie a été proposée afin de diminuer les effets secondaires tout en gardant un contrôle tumoral optimum. De même, une réduction des marges peut être proposée dans certains cas.

Des injections périoculaires de corticostéroïdes ou intravitréennes d'anti-VEGF sont proposées. Elles sont réalisées de façon régulière dès l'ablation des plaques de brachythérapie ou dès la fin de la protonthérapie [14, 15]. Leur objectif est de retarder l'apparition des premiers signes de rétinopathie radique. Les résultats sont encore incomplets mais semblent positifs.

Conclusion

La rétinopathie et la maculopathie radiques sont des complications prévisibles des radiations ionisantes. Sans traitement, une baisse d'acuité visuelle sévère et irréversible est observée en moins de 2 ans. Les traitements actuels, bien que non standardisés, permettent de ralentir cette évolution péjorative et de stabiliser l'acuité visuelle plus longtemps.

BIBLIOGRAPHIE

1. Groenewald C, Konstantidinis L, Damato B. Effects of radiotherapy on uveal melanomas and adjacent structures. *Eye*, 2013;27:163-171.
2. Brown GC, Shields JA, Sanborn G *et al.* Radiation retinopathy. *Ophthalmology*, 1982;89:1494-1501.
3. Ly LV, Bronkhorst IH, van Beelen E *et al.* Inflammatory cytokines in eyes with uveal melanoma and relation with macrophage infiltration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010;5:5445-5451.
4. Wen JC, McCannel TA. Treatment of radiation retinopathy following plaque brachytherapy for chororidal melanoma. *Curr Opin Ophthalmol*, 2009;20:200-204.
5. Baillif S. Conduite à tenir devant une maculopathie radique. In Gestion d'une tumeur intraoculaire : signes d'alerte et gestion des complications post thérapeutiques. Bulletin des sociétés d'Ophtalmologies de France, rapport annuel novembre 2016. Edition L, Groupe Ciel, section 3, chapitre 2.6, p. 146-156.
6. Caujolle JP, Mammar H, Chamorey E *et al.* Protonbeam radiotherapy for uveal melanomas at nice teaching hospital: 16 years experience. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 2010;78:98-103.
7. Maguire AM, Schachat AP. Radiation retinopathy. In: Schachat AP, Murphy RB, eds. *Retina*. Vol 2. 2nd ed. St Louis, Mo: Mosby-year book Inc: 1994:1509-14
8. Marin L, Toumi E, Caujolle JP *et al.* OCT-angiography for the diagnosis of radiation maculopathy in patients treated with proton beam therapy: A 2-year prospective study. *Eur J Ophthalmol*, 2022;32:3035-3042.
9. Finger PT, Kurli M. Laser photocoagulation for radiation retinopathy after plaque radiation therapy. *Br J Ophthalmol*, 2005;89:730-738.
10. Montero JA, Yanez-Castro G, Sanchi-Merino ME *et al.* Bevacizumab in vitreous haemorrhage secondary to radiation retinopathy. *BMJ Case Rep*, 2014:2014:bcr2013203177.
11. 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.
12. Zimmermann L, Kneifel C, Grajewski L *et al.* Treatment of radiation-induced maculopathy with fluocinolone acetonide. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2020;258:2535-2539.
13. 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.
14. Fallico M, Chronopoulos A, Schutz JS *et al.* Treatment of radiation maculopathy and radiation-induced macular edema: A systematic review. *Surv Ophthalmol*, 2021;66:441-460.
15. Powell BE, Chin KJ, Finger PT. Early anti-VEGF treatment for radiation maculopathy and optic neuropathy: lessons learned. *Eye (Lond)*, 2022.

S. BAILLIF
Hôpital Pasteur 2,
Centre Hospitalier
Universitaire de NICE.

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