Toxicités médicamenteuses rétiniennes

Maculopathie au tamoxifène

C. ROHART
Centre ophtalmologique d'imagerie
et de laser (CIL) et Hôpital Cochin, PARIS.

Le tamoxifène est un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes présents dans le tissu mammaire. Il a une action antihormonale, principalement antiestrogène en bloquant l'action stimulante des estrogènes sur les seins. Il a également, de façon paradoxale, des effets de stimulation sur l'utérus, le tissu osseux et la synthèse des graisses. Il est très utilisé chez la femme dans le traitement des cancers du sein, ou en prévention chez les femmes à haut risque. Il peut également être utilisé dans les gliomes malins à très fortes doses (200 mg/j). La dose habituelle dans les cancers du sein est de 20 mg/j pendant 5 à 10 ans [1].

Les principaux effets secondaires généraux sont une augmentation du risque thromboembolique ainsi que des cancers de l'endomètre. Sur le plan ophtalmologique, des cas de cataracte, kératopathie et névrite optique ont été décrits mais la toxicité la plus connue est la toxicité rétinienne. Initialement, elle a été décrite pour de fortes doses de tamoxifène mais il est bien connu actuellement qu'elle peut survenir à faibles doses. Des études récentes ont évalué la prévalence de cette rétinopathie au tamoxifène (appelée en anglais "TAR" pour *Tamoxifen-associated retinopathy*) à environ 12 % [2].

Selon les stades, cette toxicité rétinienne peut être asymptomatique ou entraîner une baisse d'acuité visuelle, le plus souvent bilatérale.

Elle est caractérisée au fond d'œil par des dépôts cristallins jaunâtres maculaires et superficiels d'aspect réfringent (***fig. 1***). L'OCT retrouve au début de cette atteinte des microkystes de la rétine externe (***fig. 2***) puis des cavitations kystiques fovéales hyporéflectives avec interruption de la ligne de photorécepteurs. Il n'y a pas de diffusion en angiographie. Sur les clichés en autofluorescence, il peut exister une hyperautofluorescence fovéale ou parafovéoale. Dans les formes sévères à fortes doses, des cas de véritable œdème maculaire et des formes périphériques ont été rapportés. Plusieurs études

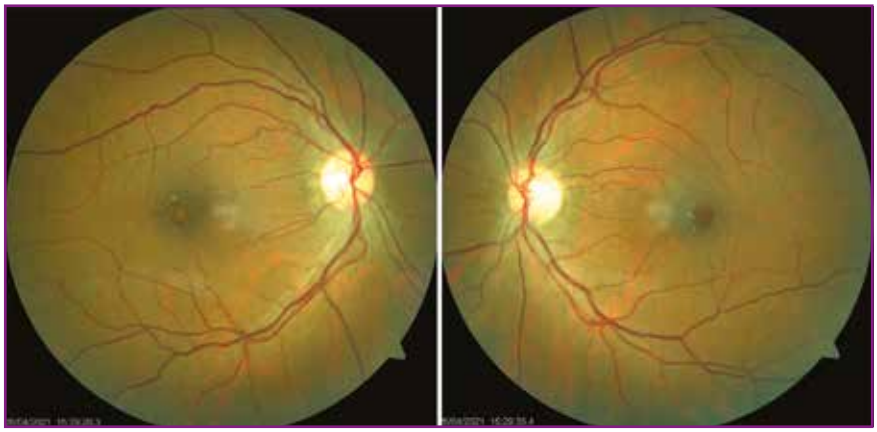

Fig. 1 : Fond d'œil : cristaux jaunâtres réfringents maculaires (© Dr Allieu).

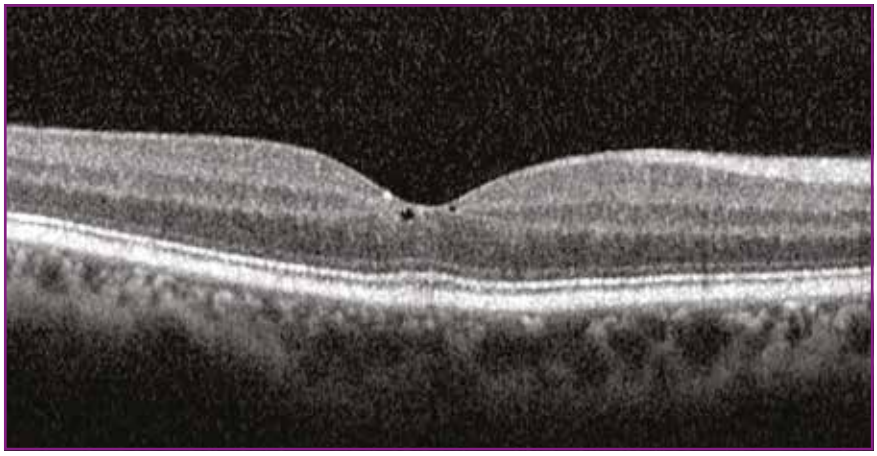

Fig. 2 : OCT forme débutante : microkystes de la rétine interne.

ont retrouvé de fortes similitudes entre l'aspect OCT et OCTA de cette toxicité au tamoxifène et les télangiectasies maculaires de type 2 (***fig. 3 à 5***) [3].

La physiopathologie de cette toxicité n'est pas claire. Plusieurs mécanismes seraient impliqués : une atteinte secondaire des cellules de Müller (alors que dans les télangiectasies maculaires de type 2 il s'agit d'une atteinte primitive), un dysfonctionnement de l'épithélium pigmentaire et/ou une hypoperfusion choroïdienne.

L'évolution est variable après arrêt du traitement. Une amélioration est possible en cas d'atteinte peu évoluée avec régression du pseudo-œdème maculaire. Les lésions peuvent se stabiliser ou s'aggraver avec atrophie et disparition de la couche externe des photorécepteurs. Certains auteurs ont utilisé les injections intravitréennes d'anti-VEGF hors AMM avec des résultats variables [5].

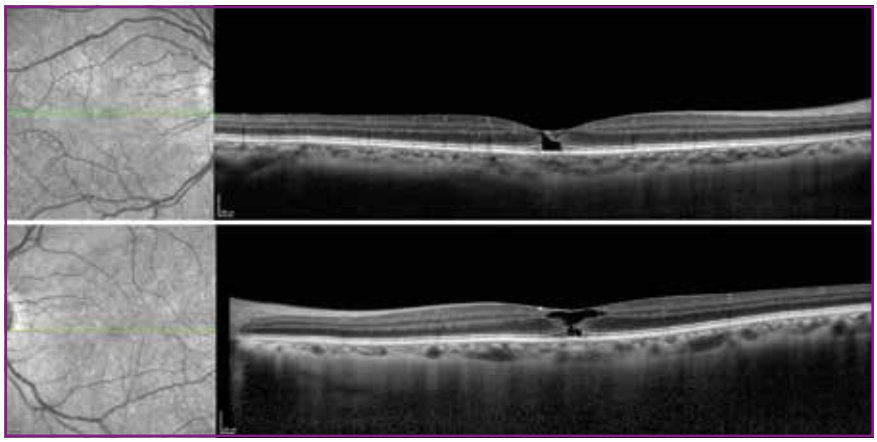

Fig. 3 : Formes évoluées avec défect de la rétine externe. Aspect de pseudo-télangiectasies maculaires (© Dr Allieu).

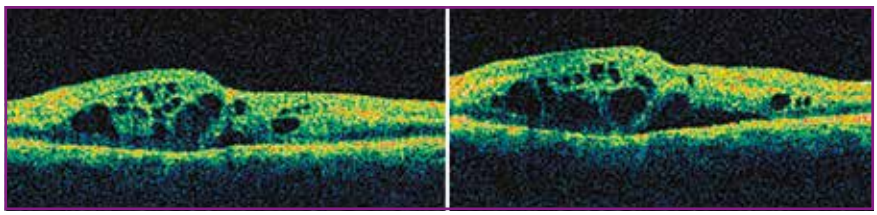

Fig. 4 : Formes sévères à fortes doses de tamoxifène.

Fig. 5 : Œdème maculaire sévère.

BIBLIOGRAPHIE

1. Davies C, Pan H, Godwin J *et al.* Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*, 2013;381:805-816.
2. Kim HA, Lee S, Eah KS *et al.* Prevalence and risk factors of tamoxifen retinopathy. *Ophthalmology*, 2020;127:555-557.
3. Crisóstomo S, Vieira L, Cardigos J *et al.* Tamoxifene-induced chorioretinal changes: an optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography study. *Retina*, 2020;40:1185-1190.
4. Arora S, Surakiatchanukul T, Arora T *et al.* Retinal toxicities of systemic anticancer drugs. *Surv Ophthalmol*, 2022;67:97-148.
5. Rahimy E, Sarraf D. Bevacizumab therapy for tamoxifen-induced crystalline retinopathy and severe cystoid macular edema. *Arch Ophthalmol*, 2012;130:931-932.