

ŒIL ET CANCER

YOUNSI Z, AZGAGH S, NABET A, BERKANE A, GOUASSEM B.

Hôpital Militaire Universitaire de Constantine.

E-mail: zaimyounsi@yahoo.fr

RÉSUMÉ :

Le cancer implique rarement l'œil et risque d'être reconnu tardivement mais avec la survie croissante des patients souffrant d'un cancer, le nombre de patients à risque de présenter des métastases oculaires s'élèvera. Les tumeurs intraoculaires primaires les plus fréquentes sont le rétinoblastome chez l'enfant et le mélanome uvéal chez l'adulte. Le diagnostic différentiel d'une baisse de vision dans un contexte de cancer systémique est varié. Des métastases oculaires sont souvent associées au cancer du sein ou du poumon. Un traitement oncologique médicamenteux ou radique peut induire une toxicité, souvent rétinienne. Les syndromes paraneoplasiques, rares, sont causés par des anticorps anticancéreux réagissant contre la rétine. Tout traitement devra faire l'objet de discussions en réunion de concertation associant ophtalmologue et oncologue traitants.

Mots clés : Cancer, Œil, Métastase, Traitement Oncologique, Syndrome para néoplasique.

ABSTRACT : EYE AND CANCER.

Cancer involves rarely the eye that it may be recognized late, But with the growing survival of cancer patients, the number of patients at risk of presenting eye metastases will rise. The most frequent primary intra-ocular tumors are retinoblastoma in small children and uveal melanoma in adults. Vision loss in systemic cancer has a varied differential diagnosis. Ocular metastases are most often associated with breast cancer, but can herald lung carcinoma. Systemic cancer drugs, as well as radiotherapy, can cause ocular toxicity, mostly at the retina. In the rare paraneoplastic syndromes, patient's cancer antibodies cross-react with retinal antigens, leading to severe vision loss.

Key words: Cancer, Eye, oncologic cure, Metastasis, paraneoplastic syndromes.

INTRODUCTION

L'œil peut être le siège d'une tumeur primitive ; mais souvent elle est le siège de manifestations secondaires à une infiltration néoplasique ou compression des tissus orbitaires ou oculaires par une tumeur métastatique, ou encore suite aux complications systémiques des cancers ou de leurs traitements, soit finalement par effet à distance initié par une maladie auto-immune d'origine tumorale (syndrome paranéoplasique). Malgré leur fréquence élevée, ces manifestations oculaires restent longtemps non diagnostiquées de par l'absence fréquente de symptômes visuels, le stade terminal des patients et de l'impossibilité pour ces derniers de subir un examen ophtalmologique détaillé.

Les possibilités de traitement des métastases oculaires dépendent de la santé générale du patient, de la nature de l'atteinte oculaire, et de la tumeur primitive sous-jacente.

TUMEURS PRIMITIVES OCULAIRE

1. Les lymphomes intra-oculaires

Ils représentent 10 à 15 % des tumeurs de l'œil, surviennent autour de 60–70 ans ; et ils sont le plus souvent des lymphomes B diffus à grandes cellules.

Les localisations vitro rétinienne sont les plus fréquentes [1]. Les symptômes miment une uvéite postérieure : une baisse de l'acuité visuelle avec vision floue, des corps flottants correspondant à des cellules intra vitréennes, un scotome, des dépôts rétiens et des signes neurologiques sont possibles.

Le pronostic est lié à l'extension cérébro-méningée.

2. Le rétinoblastome

C'est la tumeur maligne intra oculaire la plus fréquente de l'enfant. Son incidence est estimée à 1/15 000 à 20 000 naissances. L'âge médian au moment du diagnostic est de 2 ans et 40 % des formes sont bilatérales héréditaires suivant une transmissibilité autosomique dominante (par mutation constitutionnelle du gène Rb1 sur le bras court du chromosome 13).

Le signe d'appel le plus notoire est la leucocorie (environ 60 %) Le bilan clinique initial comporte notamment un examen du fond d'œil

L'échographie oculaire précise ses dimensions (calcifications intra-tumorales fortement évocatrices) et l'IRM orbitocérébrale les extensions (envahissement du nerf optique, malformations intra crâniennes associées).

Le traitement est dominé par la chimiothérapie systémique, complétée par des traitements focaux comme la coagulation par laser et la cryothérapie

Récemment, le traitement conservateur a connu une avancée significative grâce aux chimiothérapies locales (intra-artérielle ou intra vitréenne) [2].

Le traitement non conservateur est l'enucléation, pratiquée dans environ 80 % des cas de rétinoblastomes unilatéraux.

3. Le mélanome choroïdien

C'est la tumeur maligne intraoculaire primitive la plus fréquente chez l'adulte.

L'âge médian au diagnostic est de 65 ans.

Les symptômes sont dominés par une baisse d'acuité visuelle, d'un scotome ou d'une amputation du champ visuel, ou parfois de découverte fortuite.

Le diagnostic est posé dans la majorité des cas sur la base des caractéristiques cliniques (examen du fond d'œil) et échographiques de la tumeur, avec une précision de 99,7 %.

Le choix d'un traitement dépend de la taille et de la localisation du mélanome choroïdien et de la vision de l'œil controlatéral.

Les principales modalités thérapeutiques utilisées sont la protonthérapie, la curiethérapie (par disque d'iode 125) et l'enucléation.

TUMEURS MÉTASTATIQUES OCULAIRES

1. Fréquences

Historiquement, Perls a rapporté le premier cas de métastases choroïdiennes en 1872. Les métastases oculaires sont découvertes dans deux types principaux de situations : au cours du suivi d'un cancer connu ou, fortuitement, lors d'une consultation ophtalmologique, lorsque la lésion est inaugurale (12–31 % des cas).

Leur prévalence est estimée entre 5 et 12 % dans des séries autopsiques pratiquées sur des patients décédés de cancers solides [3].

La fréquence des lésions métastatiques intra-oculaires augmente en raison de la plus grande espérance de vie des patients atteints de tumeur maligne et varie selon les études de 5 à 37 % selon qu'il s'agit de séries de patients métastatiques asymptomatiques (5 à 11 %) [4] ou de séries autopsiques (37 %) [5].

Les métastases oculaires surviennent principalement chez l'adulte, rarement chez l'enfant.

Shields et al. dans leur expérience de 520 yeux avec métastase choroïdienne, ont noté que 47% sont d'origine mammaire suivis par le cancer bronchique avec 21% des cas. Cependant, 34% des patients n'ont pas d'antécédents de cancer dont, près de la moitié d'entre eux (17%), le site primaire est resté non diagnostiqué en dépit de vastes enquêtes systémiques [6].

La littérature fait également état de métastases oculaires de mélanomes, cancers urothéliaux et prostatiques, digestifs et de la thyroïde [7].

La dissémination métastatique à plus d'un organe et/ou la présence de métastases poumon/cerveau seraient des facteurs de risque d'une atteinte oculaire éventuelle.

Dans une étude réalisée par Kreusel et al. concernant 84 patients porteurs d'un cancer bronchopulmonaire, la prévalence des métastases choroïdiennes est estimée à 7,1% et elles sont au moins associées à deux autres localisations métastatiques [8].

De plus, comme il y a une corrélation importante entre l'atteinte de l'uvée et la présence de métastases au cerveau, tous les patients devraient subir une neuro-imagerie le plus tôt possible après la découverte de métastases oculaires

2. Les sites des métastases intra-oculaires

2.1. Tumeurs métastatiques choroïdiennes

La choroïde est, de très loin, le siège de prédilection le plus fréquent des métastases (88% des cas) [6].

La prévalence des métastases choroïdiennes est estimée à 5 à 12% dans des séries autopsiques pratiquées pour des cancers solides [6]. Les lésions sont multifocales dans 20 à 30% des cas et bilatérales dans 20 à 40% des cas [6].

Les lésions se localisent le plus souvent au pôle postérieur, c'est-à-dire près de structures comme la papille et la macula, importantes pour la vision.

À ce niveau, elles sont rapidement symptomatiques et conduisent à une baisse de l'acuité visuelle (80%), à des douleurs accompagnées ou non d'uvéite (22%), de métamorphopsies (lignes déformées), d'un scotome (trouble du champ visuel), d'un décollement de la rétine [9].

2.2. Métastases iriennes

L'incidence des métastases iriennes est faible et représente moins de 10 % des métastases de l'uvée. Le cancer primitif est souvent connu [6].

Cliniquement, la métastase sont habituellement unilatérales, solitaires, apparaît sous la forme d'une tumeur charnue blanc rosé et peut s'associer à une uvéite ou à des manifestations d'hyper-tonie.

Au moment du diagnostic de métastase irienne, d'autres lésions métastatiques choroïdiennes et systémiques sont retrouvées chez respectivement 35% et 82% des patients. Son apparition est de mauvais pronostic, la survie étant limitée le plus souvent à quelques mois [10].

2.3. Les tumeurs métastatiques de la rétine

Les tumeurs métastatiques de la rétine sont très rares [11]. Les cas décrits sont des métastases de carcinomes essentiellement pulmonaires, mammaires et de mélanome cutané. D'autres cas de métastases rétinienues à partir d'un carcinome rectal ou de l'utérus ont été rapportés dans la littérature. Elles se traduisent au fond d'œil par des placards blanc jaunâtres qui sont secondaires à un infarctus rétinien par migration embolique tumorale et simulant une nécrose rétinienne. Secondairement, après rupture de la limitante interne, les cellules néoplasiques peuvent s'étendre à la surface rétinienne ou envahir le vitré. L'aspect ophtalmoscopique des métastases rétinienues du mélanome cutané peut prendre une coloration brune à dorée. Le pronostic vital reste mauvais.

2.4. Autres localisations

- Les métastases vitréennes sont extrêmement rares, et leur étiologie est dans la majorité des cas un mélanome cutané. Le vitré est chargé de paquets cellulaires, arrangés en couches ou en lignes.
- Le pronostic vital est très mauvais [11].
- Les tumeurs métastatiques de la tête du nerf optique sont rares. Elles sont rarement isolées mais se développent souvent à partir d'un envahissement métastatique de la choroïde ou de l'orbite adjacente ; ou, moins fréquemment, de la rétine ou de méninges.

SYNDROMES PARANÉOPLASIQUES

Les syndromes paranéoplasiques sont des manifestations systémiques associées à certains cancers.

1. Le syndrome Cancer Associated Retinopathy (CAR)

La tumeur primitive la plus habituellement associée à cette rétinopathie paranéoplasique est le carcinome pulmonaire à petites cellules [12].

Celui-ci se manifeste le plus souvent de façon bilatérale et est caractérisé par une anomalie fonctionnelle et progressive des cônes (photosensibilité, éblouissement, baisse de vision, scotome central, vision des couleurs perturbée) et bâtonnets (cécité nocturne, atteinte du champ visuel périphérique) sans autre dysfonctionnement neurologique.

L'examen du fond d'œil peut être initialement normal mais plus tardivement, il existe un rétrécissement artériolaire, un aspect poivre et sel, et une atrophie optique comme on pourrait le voir dans la rétinopathie pigmentaire.

L'électro-rétinogramme (ERG) est l'examen clé : il montre une dysfonction globale du système des cônes et des bâtonnets.

De nombreux anticorps anti-rétine ont été mis en évidence.

La recoverine est le premier anticorps à avoir été détecté et est l'anticorps le plus souvent impliqué chez les patients ayant un syndrome CAR [13].

2. Syndrome Melanoma-Associated Retinopathy (MAR)

C'est un syndrome extrêmement rare [14]. Associé dans la grande majorité des cas aux mélanomes cutanés, plus rarement de mélanomes muqueux ou intraoculaires.

La symptomatologie visuelle est parlante : hallucinations visuelles à type de photopsies, sensations d'atténuation des couleurs ou au contraire, augmentation des contrastes et une perte bilatérale de la vision périphérique.

L'évolution se fait habituellement en quelques semaines ou quelques mois, mais peut aussi être brutale.

L'examen du fond d'œil est peu contributif, le plus souvent normal. L'ERG est typique : une dysfonction des cellules bipolaires et la préservation de la fonctionnalité des photorécepteurs.

3. Prolifération bilatérale diffuse des mélanocytes uvéaux

Ce syndrome paranéoplasique, également très rare, précède habituellement le diagnostic de néoplasie ou de récurrence.

C'est une prolifération de mélanocytes bénins du tractus uvéal. Les néoplasies en cause sont le plus souvent d'origine génitale chez la femme (ovaire, utérus, col) et pulmonaire chez l'homme. La baisse d'acuité visuelle bilatérale est profonde et rapidement progressive.

Gass et al. précisent que les éléments cliniques du diagnostic : multiples discrètes taches rouges arrondies au pôle postérieur, hyper fluorescentes aux temps précoces à l'angiographie, épaississement diffus du tractus uvéal avec présence de tumeurs focales pigmentées et non pigmentées, décollement de rétine exsudatif, cataracte rapidement progressive [15].

4. Le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton

Le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton est paranéoplasique dans 60 % des cas.

50 % des patients ayant ce syndrome (Lambert-Eaton), sont porteurs d'un cancer pulmonaire à petites cellules [16]. La diplopie et le ptosis sont les signes oculaires les plus fréquents.

Ils peuvent être associés aux autres signes d'une atteinte myasthénique (fatigabilité des muscles proximaux, dysarthrie. . .).

À ces altérations motrices, s'associent des troubles dysautonomiques : sécheresse buccale, sécheresse oculaire, hypotension orthostatique, anomalies du réflexe pupillaire.

TOXICITÉ OCULAIRE DES TRAITEMENTS ONCOLOGIQUES

1. Chimiothérapie cytotoxique classique

Les complications le plus souvent décrites sont des conjonctivites ainsi que des complications neuro-rétiniennes, dépendantes de la dose.

Chaque classe médicamenteuse présente une toxicité ophtalmologique spécifique.

En cas d'apparition d'une manifestation oculaire, la prise en charge dépendra de la gravité des lésions et de l'éventuelle menace pour la vision.

Un traitement symptomatique peut suffire pour les atteintes les plus modérées ; la question de l'arrêt du traitement anticancéreux devra être posée en cas de retentissement fonctionnel menaçant.

1.1. Les Alkylants

- Les nitrosurées peuvent entraîner une vision "floue" ou des cataractes.

- Les sels de platine (cisplatine et carboplatine) induisent une toxicité neurologique.

Au niveau de la sphère oculaire, la toxicité est neuro-rétinienne, tout particulièrement avec le cisplatine.

Une altération de la vision des couleurs est possible, et persiste parfois même plusieurs mois après l'arrêt, alors que des cas de neuropathies optiques, d'œdèmes papillaires et d'anomalies de l'épithélium pigmentaire rétinien peuvent survenir.

- Le cyclophosphamide, quant à lui, entraîne très fréquemment (chez près de 50 % des patients) un syndrome sec, mais aussi des "conjonctivites" pouvant également correspondre à une irritation conjonctivale chronique liée au syndrome sec.

1.2. Les Antimétabolites

- Le méthotrexate, à fortes doses, peut être compliquer des conjonctivites ou d'œdèmes péri-oculaires, transitoires.

- Le 5-FU peut entraîner des atteintes de la surface oculaire à type de kératite ou de conjonctivite, qui disparaissent rapidement à l'arrêt du médicament.

Il est également responsable de sténoses et d'ectropions du point lacrymal.

- La capécitabine, peut provoquer des œdèmes papillaires résolutifs à l'arrêt du médicament.

1.3. Les Alcaloïdes de la pervenche

Les principales manifestations oculaires consistent en des troubles oculo-moteurs, souvent régressifs en quelques semaines à l'arrêt du traitement. Les anthracyclines peuvent provoquer un larmolement ou des conjonctivites.

2. Hormonothérapie

Avec les premiers essais du tamoxifène avec des doses importantes, des rétinopathies cristallines sévères avec œdème maculaire ont été décrites. Actuellement, on observe une augmentation des cataractes décrite chez les femmes traitées [17].

Les anti aromatasés entraînent essentiellement des troubles de la surface oculaire, en particulier des syndromes secs.

3. Thérapies ciblées

Le géfitinib, un inhibiteur de l'Epithelial Growth Factor Receptor (EGFR), et les anticorps monoclonaux, comme le cétuximab, peuvent entraîner une hypertrichose ciliaire ou des atteintes de la surface oculaire avec des kératites.

En ce qui concerne les inhibiteurs du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), la toxicité oculaire après administration par voie générale, peut inclure des rétinopathies hypertensives ou des occlusions vasculaires.

Les inhibiteurs de la MEK peuvent entraîner des complications oculaires, assez fréquentes, à type de conjonctivite et d'uvéite, ainsi que, parfois, des atteintes de l'épithélium pigmenté rétinien (décollements de l'épithélium pigmentaire, décollements séreux rétinien multiples) [18].

4. L'immunothérapie

Près de 50% des patients traités par un inhibiteur de PD-1, tel que le pembrolizumab, présentent de nombreux effets indésirables, qui régressent à l'arrêt du traitement. Des formes d'uvéite très sévère avec hypotonie ont été décrites [19].

CONCLUSION

Grâce au progrès actuel, des explorations ophtalmologiques, une connaissance parfaite des manifestations oculaires des cancers est devenu plus précis. Ces atteintes dominées par les métastases oculaires associées le plus souvent au cancer mammaire et bronchique, signent une maladie très avancée de mauvais pronostic. Cependant une évaluation effectuée en temps utile, un diagnostic précis et un traitement mis en place rapidement peuvent aider à améliorer la qualité de vie de ces patients.

CONFLIT D'INTÉRÊT

Aucun.

DATE D'ENVOI : 30/12/2021.

DATE D'ACCEPTATION : 30/01/2023.

DATE DE PUBLICATION : 22/03/2023.

RÉFÉRENCES

1. Sagoo MS, Mehta H, Swampillai AJ, Cohen VM, Amin SZ, Plowman PN, et al. Primary intraocular lymphoma. survey of ophthalmology. 2014; 59(5): 503-16.
2. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, Kim JW, Gobin YP. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma: initial results. Ophthalmology. 2008;115(8): 1398-404.
3. Barak A, Neudorfer M, Heilweil G, Merimsky O, Lowenstein A, Inbar M, et al. Decreased prevalence of asymptomatic choroidal metastasis in disseminated breast and lung cancer: argument against screening. British journal of ophthalmology. 2007; 91(1): 74-5.
4. Rudoler S, Shields C, Shields J. Radiation therapy of uveal and orbital metastases. Radiotherapy of intraocular and orbital tumors: Springer. 2003: 87-93.
5. Ferry AP, Font RL. Carcinoma metastatic to the eye and orbit: I. A clinicopathologic study of 227 cases. Archives of Ophthalmology. 1974; 92(4): 276-86.
6. Shields CL, Shields JA, Gross NE, Schwartz GP, Lally SE. Survey of 520 eyes with uveal metastases. Ophthalmology. 1997; 104(8): 1265-76.
7. Jardel P, Sauerwein W, Olivier T, Bensoussan E, Maschi C, Lanza F, et al. Management of choroidal metastases. Cancer treatment reviews. 2014; 40(10): 1119-28.
8. Kreusel K-M, Wiegel T, Stange M, Bornfeld N, Hinkelbein W, Foerster MH. Choroidal metastasis in disseminated lung cancer: frequency and risk factors. American Journal of Ophthalmology. 2002; 134(3): 445-7.
9. Mouriaux F, Thariat J. Les métastases oculo-orbitaires.
10. Mouriaux F, Labalette P, Prevost B, Constantinides G. Les métastases iriennes. A propos de 4 observations. Journal français d'ophtalmologie. 1997; 20(1): 37-41.
11. De Potter P, Disneur D, Levecq L, Snyers B. Ocular manifestations of cancer. Journal français d'ophtalmologie. 2002; 25(2): 194-202.
12. Adamus G. Autoantibody targets and their cancer relationship in the pathogenicity of paraneoplastic retinopathy. Autoimmunity reviews. 2009; 8(5): 410-4.
13. Thirkill CE, Tait RC, Tyler NK, Roth AM, Keltner JL. The cancer-associated retinopathy antigen is a recoverin-like protein. Investigative ophthalmology & visual science. 1992; 33(10): 2768-72.
14. Berson EL, Lessell S. Paraneoplastic night blindness with malignant melanoma. American journal of ophthalmology. 1988; 106(3): 307-11.
15. Gass JDM, Gieser RG, Wilkinson C, Beahm DE, Pautler SE. Bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation in patients with occult carcinoma. Archives of Ophthalmology. 1990; 108(4): 527-33.
16. Rahimy E, Sarraf D. Paraneoplastic and non-paraneoplastic retinopathy and optic neuropathy: evaluation and management. Survey of ophthalmology. 2013; 58(5): 430-58.
17. Parkkari M, Paakkala AM, Salminen L, Holli K, Group FBC. Ocular side effects in breast cancer patients treated with tamoxifen and toremifene: a randomized follow up study. Acta Ophthalmologica Scandinavica. 2003; 81(5): 495-9.
18. Ho WL, Wong H, Yau T. The ophthalmological complications of targeted agents in cancer therapy: what do we need to know as ophthalmologists? Acta Ophthalmologica. 2013; 91(7): 604-9.
19. Linardou H, Gogas H. Toxicity management of immunotherapy for patients with metastatic melanoma. Annals of translational medicine. 2016;4(14).