

Cas Cliniques

Ptosis unilatéral induit par la vincristine chez un adulte traité pour Burkitt Vincristine induced unilateral ptosis in an adult treated for Burkitt

M. Dakkoun, M. Qachouh, A. Madani, A. Quessar

Service d'hématologie 20 Août 1953. CHU Ibn Rochd, Casablanca

Correspondance: Meriem Dakkoun ; email : meriemdakkoun@gmail.com

Abstract: We report the case of a 40-year-old patient followed for group C Burkitt lymphoma by initial neurological and medullary involvement, treated according to the LMB A02 protocol, who presented an unilateral acute ptosis of the right eye associated with ipsilateral nerve III paralysis at day 39 of chemotherapy. The etiologic assessment was negative; an iatrogenic drug origin was thus evoked. The cumulative dose of vincristine received was 4 mg. The ptosis decreased gradually after the interruption of the injections. An adjuvant neuroprotective treatment has been proposed with a good evolution.

Keywords : Ptosis ; Vincristine ; Drug toxicity ; Nerve III ; Burkitt

Résumé : Nous rapportons le cas d'un patient de 40 ans suivi pour un lymphome de Burkitt classé groupe C par l'atteinte neurologique et médullaire initiales, traité selon le protocole LMB A02, qui a présenté un ptosis aigue unilatéral de l'œil droit associé à une paralysie du nerf III homolatéral au 39ème jours de la chimiothérapie. Le bilan étiologique était négatif, une origine iatrogénique médicamenteuse a été ainsi évoquée. La dose cumulée de vincristine reçue était de 4 mg, le ptosis diminuait progressivement après l'arrêt de vincristine. Un traitement neuroprotecteur adjuvant a été proposé avec une bonne évolution.

Mots-clés : Ptosis ; Vincristine ; Toxicité médicamenteuse ; Nerf III ; Burkitt

La vincristine (VCR) est un alcaloïde de la pervenche communément utilisé dans le traitement des lymphomes, des leucémies et de certaines tumeurs solides. La neurotoxicité est une des complications très fréquentes de cet agent anticancéreux et constitue de ce fait un facteur dose-limitant. Au niveau oculopalpebral les atteintes sont fréquentes et variées, représentées le plus souvent par un ptosis, une paralysie oculomotrice, une paralysie faciale ou une hyperesthésie cornéenne [1]. Le ptosis est le plus souvent bilatéral.

Nous rapportons le cas d'un patient de 40 ans suivi pour un lymphome de Burkitt, présentant un ptosis unilatéral droit associé à une paralysie du nerf III survenu au cours d'un traitement par VCR.



Figure 1 : Ptosis unilatéral droit

Cas clinique :

Il s'agit d'un patient de 40 ans, sans antécédents pathologiques particuliers, suivi au service d'hématologie pour un lymphome de Burkitt classé groupe C, par l'atteinte médullaire et neurologique initiale (LCR blastique), révélé par un syndrome d'insuffisance médullaire associé à un syndrome de lyse tumorale.

Le patient était inclus au protocole LMB A02, il a reçu une chimiothérapie type COP (Cyclophosphamide, Vincristine et Prédnisone) suivi d'une cure COPADM1 (Cyclophosphamide, Vincristine, Prédnisone, Doxorubicine et Méthotrexate), puis il a été hospitalisé pour la 2^{ème} cure COPADM2. A son admission, le patient était en bon état général, il a présenté à J2 d'hospitalisation un ptosis aigue de l'œil droit avec un strabisme divergent, sans douleur oculaire, ni syndrome d'HTIC. L'examen ophtalmologique avait trouvé un ptosis sévère, associé à une limitation de l'adduction et l'élévation, sans endophtalmie ou baisse d'acuité visuelle, ni inflammation locale concluant à une paralysie aigue du nerf III (figure 1 et 2).

Sur le plan biologique, la numération formule sanguine (NFS) ainsi que les paramètres hépatiques et rénaux étaient normaux. Une reprise évolutive a été suspectée et la 2^{ème} cure COPADM a été passée en urgence (2 doses de vincristine durant cette cure), l'étude cytologique du LCR n'a pas



Figure 2 : *Strabisme divergent*

objectivé la présence des blastes, le scanner cérébral complété par l'angio IRM cranio-orbitaire et d'une échographie des vaisseaux du cou ne mettaient pas en évidence de cause locorégionale à ce ptosis. Le ptosis a persisté sous chimiothérapie, une origine iatrogénique médicamenteuse a été ainsi évoquée. Un ptosis unilatéral droit est survenu à J39 du début de la chimiothérapie, soit 32 jours après la 2^{ème} dose de VCR administrée à la posologie de 2 mg dose totale. La dose cumulée de VCR était alors de 4 mg. Il a été alors décidé l'arrêt définitif de la VCR, l'évolution était marquée par une régression du ptosis (figure 3).



Figure 3: *Régression du ptosis et la paralysie du nerf III de l'œil droit*

Discussion :

La VCR fait partie des alcaloïdes de la pervenche, bien qu'utilisés depuis longtemps, leur mode d'action cytotoxique n'est pas encore totalement élucidé. L'élimination de la VCR est principalement biliaire (80 %) et pour le reste urinaire. Sa demi-vie d'élimination est estimée entre 19 et 155 heures [2], ce qui explique qu'un intervalle d'au moins une semaine est nécessaire entre chaque prise. Aux posologies recommandées elle n'a que peu d'effets suppressifs sur la moelle osseuse [3]. Les posologies habituelles sont de 1 à 2 mg/m² par injection, sans dépasser 2 mg.

Les indications de la VCR sont multiples : leucémie aiguë lymphoblastique, lymphome malin non hodgkinien, certaines tumeurs solides, purpura thrombopénique idiopathique et anémie hémolytique autoimmune.

Ses effets secondaires sont essentiellement liés à sa neurotoxicité qui semble être dose-dépendante. Leurs délais d'apparition sont variables après l'instauration du traitement. Les

effets neurologiques de la vincristine sont la dégénérescence axonale et la diminution du transport axonal en raison de l'interférence avec la fonction des microtubules axonaux.[4-5]

La vincristine est administrée par voie intraveineuse sous forme de bolus ou d'une perfusion très brève. Sa pharmacocinétique est marquée par d'importants volumes de distribution, une importante liaison tissulaire et une grande variabilité inter-patients. Bien que les concentrations plasmatiques maximales ne persistent que pendant quelques minutes, la demi-vie terminale est prolongée, variant de 23 à 85 h. [6].

La neurotoxicité induite par la vincristine, peut être répartie en quatre entités cliniques: une neuropathie périphérique, une neuropathie dysautonomique, une encéphalopathie et une atteinte des nerfs crâniens [7]. La neuropathie périphérique consiste en une atteinte sensitivomotrice prédominante dans les régions distales [8]. L'atteinte neurovégétative peut être responsable de troubles digestifs et urinaires [8]. Les nerfs crâniens peuvent aussi être atteints, notamment le nerf optique (neuropathie optique) et les nerfs oculomoteurs [7-9].

Le ptosis est la complication oculaire la plus fréquente. Il est le plus souvent bilatéral. Les déficits oculomoteurs constituent la deuxième complication en termes de fréquence. Ainsi Albert et al. [1] décrivent, parmi 40 patients traités par vincristine ou vinblastine, neuf cas de ptosis bilatéral associé à un trouble oculomoteur, cinq cas de ptosis bilatéral isolé et quatre cas de déficit oculomoteur isolé. Dans trois cas, l'atteinte ophtalmologique est le premier symptôme de la neurotoxicité. Quant à Sandler et al. [8], ils retrouvent, parmi 50 patients traités par VCR, cinq cas de ptosis bilatéral et trois cas de diplopie. Dans tous ces cas le ptosis est bilatéral, parfois asymétrique. La neurotoxicité oculaire unilatérale est une présentation très rare de la toxicité de la vincristine, il n'existe que quelques cas de ptosis unilatéral rapportés dans la littérature [10,11,12].

Dans notre observation, le ptosis était unilatéral, associé à une paralysie du nerf III homolatéral, et survenu chez un adulte traité pour un LNH de Burkitt avec une atteinte neurologique au diagnostic, le bilan étiologique à la recherche d'une cause locorégionale était négatif. L'hypothèse d'origine toxique du ptosis n'était pas évoquer en premier, ainsi que les injections de VCR ont été poursuivies.

La chronologie du cas que nous rapportons est en faveur d'une hypothèse iatrogénique liée à la VCR. En effet, dans la littérature, le délai d'apparition des troubles varie entre deux et 19 semaines après le début du traitement [13]. Dans notre observation, le ptosis est apparu au 39^{ème} jour, il a persisté sous chimiothérapie et a régressé à distance des injections de VCR. La dose cumulée de VCR au moment de l'apparition du ptosis citée dans la littérature est comprise entre 4,5 et 19,5 mg/m² [9], dans notre cas était de 4 mg/m².

Plusieurs stratégies sont décrites dans la littérature pour la prise en charge des complications liées à la neurotoxicité de la VCR en fonction de la sévérité du tableau clinique, mais aucune n'a montré à ce jour sa supériorité: Maintien à l'iden-



tique du traitement avec une surveillance accrue [7], diminution des doses de VCR sans traitement adjuvant [14], interruption de traitement [2] et l'utilisation d'un traitement spécifique de la neuropathie sans diminution des doses de VCR.

Depuis 2010, certains auteurs proposent d'utiliser la pyridoxine seule ou en association avec la pyridostigmine [3,12,15,16] dans la prise en charge des neuropathies périphériques induites par la VCR. Ces deux molécules auraient un effet neuroprotecteur et neurorégénératif et accélèrent la récupération neurologique avec une bonne tolérance [15].

Dans notre observation, nous avons opté pour l'interruption de la VCR et l'utilisation de la pyridoxine en association avec la pyridostigmine avec une bonne évolution.

Conclusion :

L'apparition d'un ptosis, même unilatéral, chez un patient traité par VCR doit faire évoquer un effet iatrogénique médicamenteux. Cette hypothèse ne sera retenue qu'après avoir éliminé les autres étiologies telles qu'une localisation tumorale ou un processus vasculaire ischémique. Bien que la neurotoxicité de la vincristine soit un effet secondaire bien établi, il n'existe pour le moment aucun consensus sur sa prise en charge.

Références :

- [1] Albert DM, Wong VG, Henderson ES. Ocular complications of vincristine therapy. *Arch Ophthalmol* 1967;78:709—13.
- [2] Gursel O, Sari E, Altun D, Atay AA, Akin R. Vincristine-induced unilateral ptosis in a child. *Pediatr Neurol* 2009;41:461—3.
- [3] Müller L, Kramm CM, Tenenbaum T, Wessalowski R, Göbel U. Treatment of vincristine-induced bilateral ptosis with pyridoxine and pyridostigmine. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:287—8.
- [4] Correia JJ, Lobert S. Physicochemical aspects of tubulin-interacting antimitotic drugs. *Curr Pharm Des* 2001;7:1213—28.
- [5] Himes RH. Interactions of the catharanthus (Vinca) alkaloids with tubulin and microtubules. *Pharmacol Ther* 1991;51:257—6.
- [6] Revannasiddaiah S, Bhattacharyya T. Vincristine-induced unilateral ptosis with serendipitous response to modafinil. *BMJ Case Rep* 2011, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr.07.2010.3178> [Published online 2011 May 3].
- [7] Lash SC, Williams CPR, Marsh CS, Crithchley C, Hodkins PR, Mackie EJ. Acute sixth-nerve palsy after vincristine therapy. *J AAPOS* 2004;8:67—8.
- [8] Sandler SG, Tobin W, Henderson ES. Vincristine-induced neuropathy: a clinical study of fifty leukemic patients. *Neurology* 1969;19:367—74.
- [9] Ngamphaiboon N, Sweeney R, Wetzler M, Wang ES. Pyridoxine treatment of vincristine-induced cranial polyneuropathy in an adult patient with acute lymphocytic leukemia: case report and review of the literature. *Leuk Res* 2010;34:e194—6.
- [10] B. Batta et al. Vincristine-induced unilateral ptosis: Case report and review of the literature. *J Fr Ophtalmol* (2013) 36, 683—686.
- [11] Parentin F, Liberali T, Perissutti P, Rabusin M. Unilateral palpebral ptosis associated with vinblastine therapy. *Neuroophthalmology* 2005;29:133—5.
- [12] Dejan S, Dragana B, Ivana P, Borivoje B, Marko P. Vincristine induced unilateral ptosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:463—4.
- [13] Legha SS. Vincristine neurotoxicity: pathophysiology and management. *Med Toxicol* 1986;1:421—7.
- [14] Ariffin H, Omar KZ, Ang EL, Shekhar K. Severe vincristine neurotoxicity with concomitant use of itraconazole. *J Paediatr Child Health* 2003;39:638—9.
- [15] Akbayram S, Akgun C, Dogan M, Sayin R, Caksen H, Oner AF. Use of pyridoxine and pyridostigmine in children with vincristine-induced neuropathy. *Indian J Pediatr* 2010;77:681—3.
- [16] Baker SK, Lipson DM. Vincristine-induced peripheral neuropathy in a neonate with congenital acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:114—7.

DÉCLARATION D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt en relation avec cet article.

