

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : annabel-maruani@wanadoo.fr
(A. Maruani).

Reçu le 20 août 2007 ;
accepté le 5 novembre 2007

Disponible sur Internet le 29 novembre 2008

doi:10.1016/j.annder.2007.11.039

Mélanomes associés au latanoprost : trois cas

Melanoma during latanoprost therapy: Three cases

Le latanoprost (Xalatan®) est un analogue de la prostaglandine F2 alpha utilisé en collyre pour « la réduction de la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire » [1]. Il entraîne une stimulation de l'activité mélanocytaire actuellement bien démontrée [2] et aurait même été utilisé hors autorisation de mise sur le marché dans le traitement du vitiligo palpébral. Nous rapportons un cas de mélanome choroïdien et deux cas de mélanomes cutanés chez des patients traités par latanoprost.

Observations

Cas n° 1

Une femme de 80 ans consultait en mai 2001 pour une macule pigmentée en traînée sur la paupière inférieure gauche, apparue 18 mois après l'instauration d'un traitement par latanoprost pour un glaucome à angle ouvert de l'œil gauche (Fig. 1). L'œil droit n'était pas traité. L'analyse histologique de la biopsie cutanée montrait un mélanome de Dubreuilh (Fig. 2). Une exérèse chirurgicale avec une marge de 5 mm était réalisée. La malade était revue en novembre 2007 sans récurrence.



Figure 1. Mélanome de Dubreuilh palpébral avec aspect en coulée.

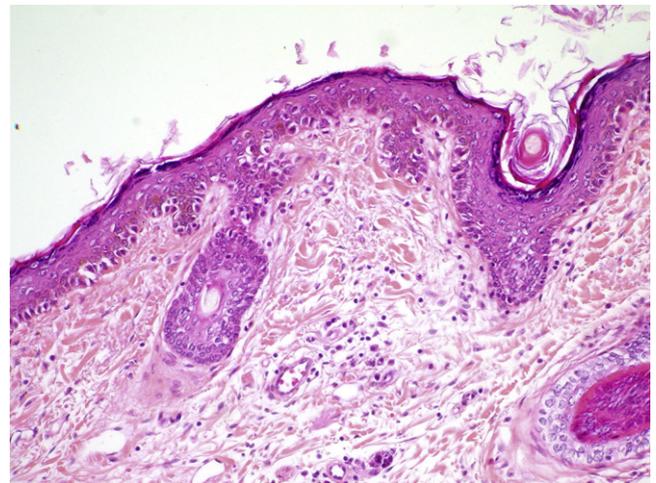


Figure 2. Mélanome de Dubreuilh palpébral : aspect histologique.

Cas n° 2

Une femme de 53 ans avait une hypertension oculaire traitée par l'association dorzolamide et timolol. En décembre 2004, des douleurs profondes de l'œil droit motivaient l'arrêt de ce traitement. Un examen ophtalmologique avec fond d'œil au verre à trois miroirs ne montrait pas d'anomalie. La malade était alors traitée par latanoprost. La persistance des douleurs motivait un examen tomodynamométrique oculaire en février 2005 ; celui-ci objectivait une masse intraoculaire. L'examen ophtalmologique mettait en évidence un volumineux mélanome choroïdien occupant le quart temporel inférieur de la cavité vitréenne. La lésion était traitée par faisceau de protons en mars 2005. L'évolution était marquée en juin 2007 par la découverte de métastases hépatiques du mélanome, confirmées histologiquement, traitées par fotémustine puis dacarbazine. La malade était toujours en vie en mai 2008.

Cas n° 3

Une femme de 59 ans suivait un traitement depuis dix ans par latanoprost pour un glaucome chronique des deux yeux. En septembre 2007, une tumeur du lobe de l'oreille gauche était découverte. L'analyse histologique de la lésion montrait un mélanome d'indice de Breslow 9 mm, ulcéré, sans signe de régression. La malade avait de nombreux nævus atypiques, y compris sur la face. Le bilan d'extension par tomodynamométrie était normal. Une exérèse chirurgicale de la lésion avec une marge de 3 cm était réalisée. Sur la reprise chirurgicale, il existait, à proximité de la cicatrice du mélanome, un nævus nævocellulaire jonctionnel avec prolifération mélanocytaire atypique. La malade était en rémission, quatre mois après l'exérèse de son mélanome, en mai 2008.

Discussion

Nous rapportons trois cas de mélanomes découverts au cours d'un traitement par latanoprost. Le latanoprost entraîne une stimulation de l'activité mélanocytaire pouvant être responsable d'une pigmentation de l'iris, des paupières ou des cils [2]. Nous n'avons pas trouvé d'observation de mélanome comparable aux nôtres dans la littérature, mais des

lésions iriennes bénignes simulant un mélanome ont déjà été rapportées lors de l'utilisation du latanoprost [3].

Nos trois cas de mélanome ont fait l'objet de déclarations à des centres de pharmacovigilance car tous sont situés sur des zones de contact avec le latanoprost (œil, paupière, lobe de l'oreille). En effet, lors de l'utilisation d'un collyre, l'excédent est en contact avec la peau, essentiellement les paupières, les joues et la partie inférieure des oreilles, en fonction de la position de la tête. De plus, l'aspect en « coulée » verticale sur la paupière du seul œil traité dans le premier cas est très inhabituel pour un mélanome de Dubreuilh (Fig. 1).

Il existe de nombreuses données bibliographiques montrant que le latanoprost stimule l'activité mélanocytaire en augmentant l'activité tyrosinase sur les cellules de mélanome murin et humain in vitro [4,5]. Il stimule l'index mitotique sur des cellules de mélanome murin, mais cela n'a pas été retrouvé chez des cellules de mélanomes humains [4,5]. Le mécanisme de la pigmentation induite chez l'homme par le latanoprost semble donc secondaire à une stimulation de la mélanogénèse, sans pouvoir exclure néanmoins un effet direct sur la prolifération mélanocytaire [2,5]. De plus, le latanoprost diminue la concentration de TGF- β 1 de l'humeur aqueuse [6]. Le TGF- β ayant un effet antiprolifératif, en particulier sur les mélanocytes uvéaux [7], son inhibition pourrait également expliquer la survenue de proliférations mélanocytaires oculaires ou sur les zones cutanées au contact du latanoprost.

Ces éléments cliniques et bibliographiques interrogent sur un lien éventuel entre le latanoprost et les trois mélanomes rapportés. Si le latanoprost n'a probablement pas induit le mélanome oculaire du cas n° 2, compte tenu du délai très court entre l'introduction du médicament et la découverte de la tumeur, il a pu avoir un effet accélérateur sur une lésion de petite taille non décelée par l'examen clinique. De même, il est possible que l'utilisation au long cours du latanoprost chez une malade ayant de nombreux nævus, cliniquement et histologiquement atypiques (cas n° 3), ait favorisé la survenue d'un mélanome authentique.

Nos trois observations suggèrent un lien entre mélanome et latanoprost, qui ne pourrait être confirmé que par le signalement de nouveaux cas. Il nous paraît donc souhaitable de rechercher systématiquement l'utilisation de collyre au latanoprost en présence d'un mélanome facial et de notifier de tels cas aux centres régionaux de pharmacovigilance.

Références

[1] Résumé des caractéristiques produit (RCP) de Xalatan®.

- [2] Grierson I, Jonsson M, Cracknell K. Latanoprost and pigmentation. *Jpn J Ophthalmol* 2004;48:602–12.
- [3] Browning DJ, Perkins SL, Lark K. Iris cyst secondary to latanoprost mimicking iris melanoma. *Am J Ophthalmol* 2003;135:419–21.
- [4] Dutkiewicz R, Albert DM, Levin LA. Effects of latanoprost on tyrosinase activity and mitotic index of cultured melanoma lines. *Exp Eye Res* 2000;70:563–9.
- [5] Stjernschantz JW, Albert DM, Hu DN, Drago F, Wistrand PJ. Mechanism and clinical significance of prostaglandin-induced iris pigmentation. *Surv Ophthalmol* 2002;47(Suppl. 1): S162–75.
- [6] Konstas AG, Koliakos GG, Karabatsas CH, Liakos P, Schlötzer-Schrehardt U, Georgiadis N. Latanoprost therapy reduces the level of TGF- β 1 and gelatinases in the aqueous humour of patients with exfoliative glaucoma. *Exp Eye Res* 2006;82:319–22.
- [7] Hu DN, McCormick SA, Lin AY, Lin JY. TGF- β 2 inhibits growth of uveal melanocytes at physiological concentrations. *Exp Eye Res* 1998;67:143–50.

É. Estève^{a,*}, F. Beau-Salinas^b, L. Estève^c,
J.-M. Lemaçon^c, E. Autret-Leca^b,
H. Le Louet^d, R. Hocine^e,
P. Wolkenstein^f, J.-L. Plaquet^f

^a Service de dermatologie, hôpital
Porte-Madeleine, CHR d'Orléans, 1, rue
Porte-Madeleine, 45032 Orléans cedex 1, France

^b Service de pharmacologie, centre régional de
pharmacovigilance, hôpital Bretonneau, CHRU de
Tours, 2, boulevard Tonnellé,
37044 Tours cedex 9, France

^c Cabinet d'ophtalmologie, 6, rue des Poulies,
18000 Bourges, France

^d Département de pharmacovigilance, CHU
Henri-Mondor, 94000 Créteil, France

^e Cabinet de dermatologie, rue Michael-Faraday,
18000 Bourges

^f Service de dermatologie, CHU Henri-Mondor,
94000 Créteil, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : eric.esteve@chr-orleans.fr
(É. Estève).

Reçu le 6 juin 2008 ;
accepté le 25 septembre 2008

Disponible sur Internet le 28 novembre 2008

doi:10.1016/j.ander.2008.09.017