

BRÈVES

Décollements séreux rétinien (DSR) associés aux anticancéreux MEK inhibiteurs

WEBER M, LIANG M, FLAHERTY K, HEIER J. Subretinal Fluid Associated With MEK Inhibitor Use in the Treatment of Systemic Cancer. *JAMA Ophthalmol*, 2016;134:855-862.

Depuis quelques années, certains traitements anticancéreux ciblés visent à bloquer les signalisations intracellulaires des cellules tumorales. La MEK (*Mitogen-activated protein/extracellular signal-regulated kinase kinase*) est une enzyme qui intervient sur des facteurs de transcription, lesquels régulent les gènes de prolifération, de différenciation et de survie cellulaire. Des inhibiteurs de la MEK (ou de la voie Raf/MEK/ERK) tels que le tramétinib, le binimetinib sont utilisés dans le traitement de certains mélanomes, cancers thyroïdiens, cancers de l'ovaire. Ces molécules ont montré des résultats favorables pour prolonger la survie des patients.

Chez les patients traités par inhibiteurs de la MEK, plusieurs auteurs ont montré la possibilité de survenue de décollement séreux rétinien (DSR) ressemblant à ceux de la chorioretinopathie séreuse centrale [1] (*fig. 1*).

Les auteurs de cette étude, publiée dans *JAMA Ophthalmology*, ont repris les cas de 51 patients traités par binimetinib pour des cancers métastatiques. L'étude a été réalisée entre février 2012 et janvier 2014. Parmi ces 51 patients, 46 (90 %) ont développé un DSR pendant la durée du suivi. Neuf patients (20 %) ont

eu une symptomatologie visuelle, souvent peu bruyante et transitoire, associée à la présence d'un DSR. En OCT, le DSR était situé sous la zone des interdigitations. Après l'arrêt du traitement, seulement 2 patients (4 %) avaient encore un DSR, mais l'acuité visuelle était supérieure à 20/25 dans ces 2 cas.

Les auteurs concluent que l'observation de ces DSR permet leur identification comme un effet secondaire bénin du traitement anticancéreux ciblé. L'arrêt du traitement anticancéreux n'est bien sûr pas indiqué par la présence de ces DSR.

Bibliographie

1. SHEYMAN AT, SCARINCI F, FAWZI AA, GILL MK. Long-Term Evaluation of MEK Inhibitor Retinal Toxicity With Multimodal Imaging. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2016;47:76-77.

DEP vascularisés : le switch ranibizumab vers aflibercept a-t-il un effet miraculeux ?

DE MASSOUGNES S, DIRANI A, AMBRESIN A *et al.* Pigment epithelial detachment response to aflibercept in neovascular age-related macular degeneration refractory to ranibizumab: time course and drug effects. *Retina*, 2016;36:881-888.

Les décollements de l'épithélium pigmentaire (DEP) vascularisés ont une évolution difficilement prévisible, avec ou sans traitement. Alors que certains de ces DEP, pouvant être vus précocement, répondent rapidement et favorablement aux premières injections d'anti-VEGF, d'autres

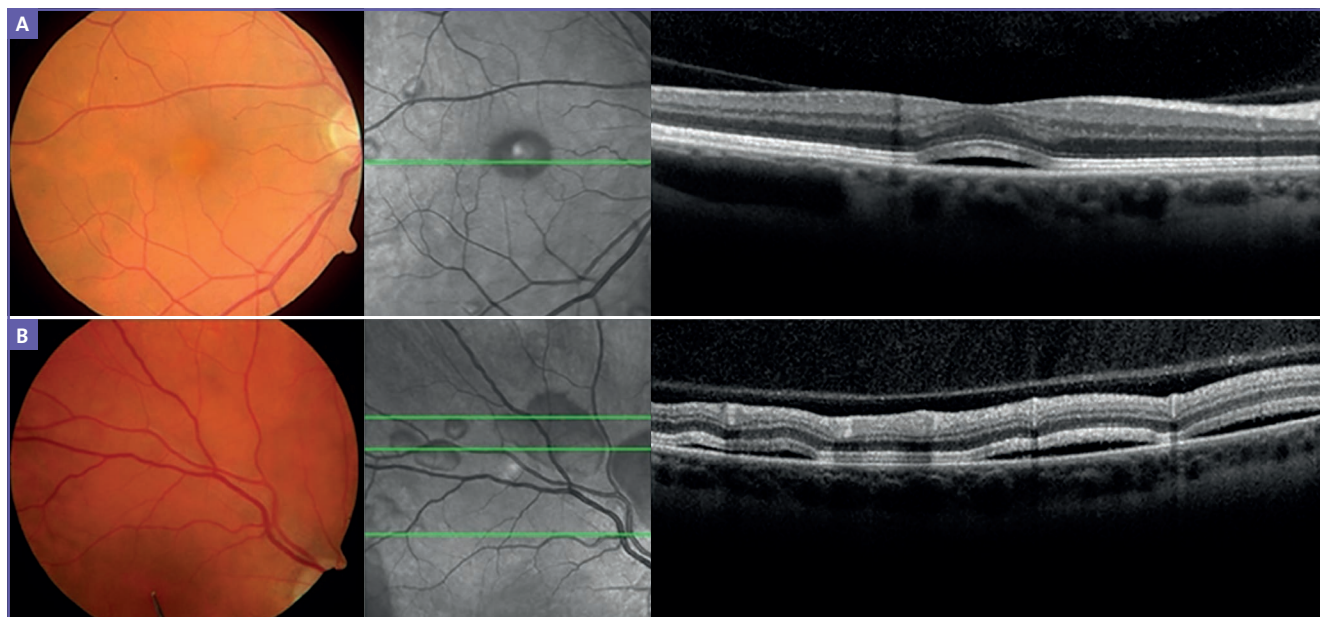


FIG. 1 : DSR chez 2 patients traités par inhibiteur de la MEK. **A :** DSR plan rétrofovéal. **B :** plusieurs DSR proches de l'arcade vasculaire supérieure (d'après Weber M, *JAMA Ophthalmol*, 2016;134:855-862).

décollements semblant pourtant initialement similaires ont une évolution chronique, avec la persistance du DEP saillant associé à des phénomènes exsudatifs malgré des injections mensuelles d'anti-VEGF.

Fin 2013, la disponibilité de l'aflibercept en Europe a incité à passer ces lésions réfractaires du ranibizumab à l'aflibercept (*switch*). L'aflibercept était en effet disponible depuis plusieurs mois aux États-Unis, et des présentations de cas cliniques avaient montré des résultats assez spectaculaires après ces *switches*. Il restait pourtant difficile de tirer des conclusions définitives de ces présentations de cas.

Par ailleurs, des données pharmacologiques comparant ranibizumab et aflibercept avaient montré que cette dernière molécule possédait une affinité supérieure à celle du ranibizumab pour le VEGF-A [1] avec, en théorie, une liaison plus durable [2]. De nombreuses études pilotes ont par la suite tenté d'évaluer l'intérêt des *switches* pour les lésions néovasculaires de la DMLA apparaissant réfractaires au ranibizumab [3-11].

À présent, les deux anti-VEGF sont utilisés de façon assez similaire en Europe, et l'équipe d'Irmela Mantel à Lausanne – qui a en particulier illustré le rythme de traitement *Observe and Plan* – a réalisé une étude rétrospective analysant l'évolution d'une série consécutive de décollements de l'épithélium pigmentaire (DEP) de la DMLA, traités par anti-VEGF avec des *switches* du ranibizumab vers l'aflibercept pour tenter de déterminer quels étaient les avantages réels à changer d'anti-VEGF en cas de difficultés thérapeutiques.

L'étude reprend les données de 60 yeux chez 50 patients consécutifs, chez qui les DEP (d'épaisseur au moins 150 μm) étaient jugés réfractaires au ranibizumab (persistance de fluides sous-rétiniens pendant au moins 9 mois malgré des injections intravitréennes mensuelles). Le traitement par ranibizumab a été "switché" vers l'aflibercept, et les patients ont été suivis pendant au moins 9 mois.

Les données correspondent à quatre examens, deux avant le *switch* et deux après. Ces données comportent des éléments fonctionnels (acuité visuelle) et les données anatomiques de l'OCT (épaisseur du DEP, présence de fluides sous-rétiniens).

Les auteurs montrent que l'épaisseur des DEP diminuait de façon significative au cours de l'étude chez les patients avant et après le *switch*. Néanmoins, la diminution d'épaisseur était significativement plus importante au cours des 3 mois après le *switch* (les données sont favorablement influencées par 2 cas particuliers très "répondeurs"). L'acuité visuelle moyenne est restée stable dans cette série au cours du temps.

Une résolution complète des phénomènes exsudatifs a été observée dans 9 cas (15 %) lors de la visite à 3 mois après le *switch*, ce qui a permis d'étendre l'intervalle des traitements. Les auteurs concluent que le *switch* avait surtout un effet à court terme sur l'épaisseur du DEP vascularisé sans influence majeure sur l'évolution fonctionnelle (**fig. 1**).

Dans la discussion, les auteurs tentent aussi d'imaginer quelle aurait été l'évolution anatomique et fonctionnelle sans le *switch*. Ils considèrent que la diminution progressive de l'épaisseur des DEP avant et après le changement d'anti-VEGF fait penser que, sans le *switch*, l'effet anatomique final aurait pu être assez similaire. Dans cette hypothèse, l'anti-VEGF aurait un effet progressif sur la lésion, et le *switch* permettrait

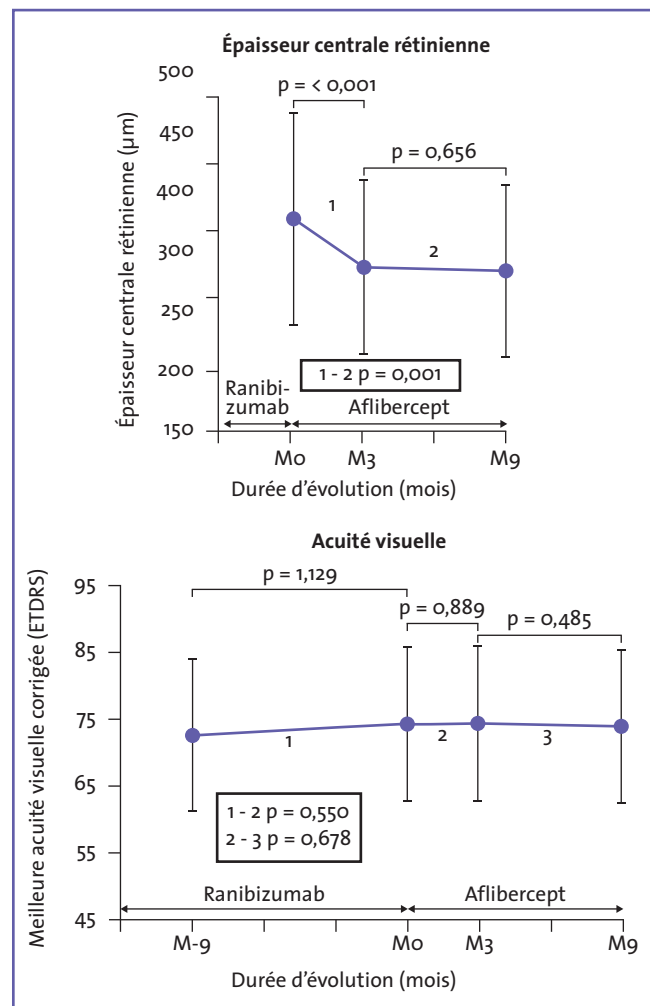


FIG. 1 : Évolution comparée de l'épaisseur rétinienne centrale avant et après le *switch* (**en haut**) et de l'évolution de l'acuité visuelle (**en bas**). On note l'effet "booster" du *switch* sur l'épaisseur rétinienne centrale avec en revanche une évolution plus progressivement favorable de l'acuité (d'après De Massoungnes S. *Retina*, 2016 May;36(5):881-888).

BRÈVES

simplement d'obtenir un effet rapide qui aurait de toute façon été obtenu au terme du suivi (**fig. 2**).

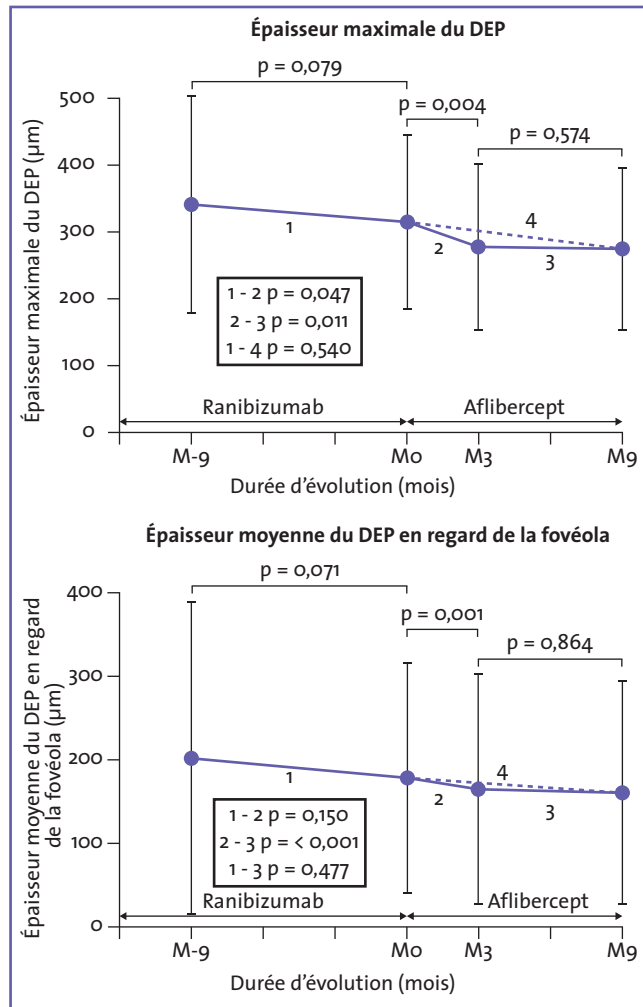


FIG. 2 : Les auteurs illustrent aussi sur le tracé, en pointillé, la possibilité d'un gain anatomique obtenu quel que soit l'anti-VEGF. Le switch permettrait alors "simplement" d'influencer plus rapidement l'affaissement du DEP (d'après De Massoungnes S. *Retina*, 2016;36:881-888).

Pour notre pratique, l'article apporte probablement quelques réponses utiles. Le *switch* apparaît utile dans ces cas réfractaires, surtout au plan anatomique, mais il faudra rester prudent sur l'effet à long terme du changement de molécule.

Bibliographie

1. PAPADOPOULOS N, MARTIN J, RUAN Q *et al*. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*, 2012;15:171-185.
2. STEWART MW, ROSENFELD PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF trap. *Br J Ophthalmol*, 2008;92:667-668.
3. BAKALL B, FOLK JC, BOLDT HC *et al*. Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. *Am J Ophthalmol*, 2013;156:15-22.
4. CHO H, SHAH CP, WEBER M *et al*. Aflibercept for exudative AMD with persistent fluid on ranibizumab and/or bevacizumab. *Br J Ophthalmol*, 2013;97:1032-1035.
5. HO VY, YEH S, OLSEN TW *et al*. Short-term outcomes of aflibercept for neovascular age-related macular degeneration in eyes previously treated with other vascular endothelial growth factor inhibitors. *Am J Ophthalmol*, 2013;156:23-28.
6. PATEL KH, CHOW CC, RATHOD R *et al*. Rapid response of retinal pigment epithelial detachments to intravitreal aflibercept in neovascular age-related macular degeneration refractory to bevacizumab and ranibizumab. *Eye (Lond)*, 2013;27:663-668.
7. YONEKAWA Y, ANDREOLI C, MILLER JB *et al*. Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2013;156:29-35.
8. BROADHEAD GK, HONG T, ZHU M *et al*. Response of pigment epithelial detachments to intravitreal aflibercept among patients with treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 2015;35:975-981.
9. Arcinue CA, Ma F, Barteselli G *et al*. One-year outcomes of aflibercept in recurrent or persistent neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 2015;159:426-436.
10. CHANG AA, LI H, BROADHEAD GK *et al*. Intravitreal aflibercept for treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2014;121:188-192.
11. KUMAR N, MARSIGLIA M, MREJEN S *et al*. Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept in eyes with persistent subfoveal fluid despite previous treatments with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 2013;33:1605-1612.

T. DESMETTRE

Centre de rétine médicale, MARQUETTE-LEZ-LILLE.
Service d'Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, PARIS.