

## Le dossier – Acronymes en ophtalmologie...

# Que sait-on de la toxicité rétinienne des inhibiteurs des MEK ?

**RÉSUMÉ :** Les traitements inhibiteurs de MEK représentent une nouvelle thérapie ciblée pour le traitement de certains cancers dont les mélanomes métastatiques. Leur utilisation est de plus en plus répandue avec des résultats encourageants. Cependant, ils présentent un effet indésirable fréquent : la rétinopathie aux anti-MEK. Elle est souvent bilatérale, dose-dépendante et se traduit typiquement par des décollements séreux rétiniens : unique rétrofovéolaire ou multiples extrafovéolaires, par toxicité des cellules de l'épithélium pigmentaire. Elle est peu symptomatique, réversible et n'entraîne, dans la majorité des cas, pas d'arrêt ou de modification de posologie des anti-MEK.



**E. BRUYERE, É. H. SOUIED**  
Service D'Ophtalmologie,  
Centre Hospitalier Intercommunal  
de CRÉTEIL,  
Université de CRÉTEIL.

Les inhibiteurs de MEK (*mitogen-activated protein kinase*) ont suscité un intérêt considérable en oncologie. Ils ciblent une protéine kinase de la voie des kinase mitogène-protéines, qui est impliquée dans le développement de différents cancers [1]. Ainsi, les stratégies novatrices de thérapie ciblée ont considérablement prolongé la survie des patients présentant un mélanome métastatique. L'addition d'inhibiteurs sélectifs de MEK à l'inhibiteur BRAF (*v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1*) a également contribué à l'amélioration des résultats cliniques et a retardé le développement de la résistance aux médicaments chez les patients porteurs d'un mélanome avec une mutation BRAF V600 [2].

En France, les bithérapies utilisées en première intention associant un inhibiteur de BRAF à un inhibiteur de MEK sont l'association vemurafenib/cobimetinib ou l'association dabrafenib/trametinib. Bien qu'utilisée dans d'autres pays, l'association binimetinib/encorafenib ne possède pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France et fait l'objet d'essais cliniques.

Cependant, cette nouvelle thérapie ciblée présente un effet indésirable ophtalmologique fréquent : la rétinopathie aux MEK-inhibiteurs.

### Toxicité rétinienne des MEK-inhibiteurs

#### 1. Fréquence et délai de survenue

La rétinopathie secondaire aux MEK-inhibiteurs est décrite dans la littérature comme une chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC). Deux études avec un effectif d'une trentaine de patients [3, 4] et 3 séries de cas [5-7] ont rapporté les effets indésirables rétiniens des inhibiteurs de MEK. Récemment, une plus large série (62 patients) a analysé l'effet à long terme (sur une durée de 2 ans) de cette thérapie ciblée [8].

Ainsi, la première série publiée de 32 patients traités par anti-MEK (binimetinib) en mono ou bithérapie avec un anti-BRAF a montré une toxicité rétinienne chez 19 des 32 patients (soit 59 %) [3]. L'atteinte rétinienne apparaissait dans les 4 semaines suivant l'instauration du traitement.

La série de van Dijk *et al.* [4] a étudié 30 patients atteints de mélanome cutané et 5 patients atteints de mélanome uvéal traités par binimetinib. L'atteinte rétinienne était fréquente puisqu'il a été retrouvé un décollement séreux rétinien (DSR) chez 77 % des patients avec mélanome cutané et chez 60 % des patients avec mélanome de l'uvée. Le délai d'apparition était situé entre 2 heures et 3 semaines après l'initiation du binimetinib.

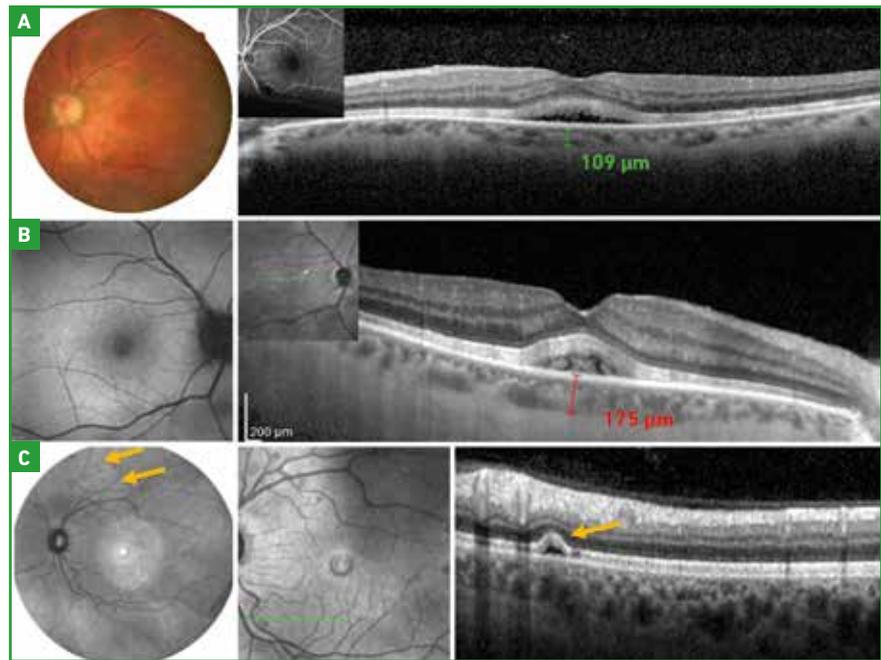
Enfin, la fréquence d'apparition d'une toxicité rétinienne était nettement supérieure dans la récente série d'Urner-Bloch *et al.* [8] puisque 12 patients sur 13 (92 %) traités par binimetinib en monothérapie et 39 patients (100 %) en bithérapie avec un anti-BRAF ont présenté une rétinopathie au cours du suivi dans un délai de 4 semaines. Aucun des patients traités par anti-BRAF seul n'a présenté d'atteinte ophtalmologique.

## 2. Signes fonctionnels

Malgré la fréquence de l'atteinte rétinienne, une proportion modérée de patients sont symptomatiques. La plainte fonctionnelle est représentée majoritairement par une baisse d'acuité visuelle modérée, voire des photopsies. Les symptômes peuvent apparaître dès les premières heures qui suivent l'initiation thérapeutique jusqu'à un mois. En effet, parmi les 77% des patients de la série Van Dijk *et al.* [4] avec DSR à la tomographie en cohérence optique (OCT), seulement 23% étaient symptomatiques. Urner-Bloch *et al.* [8] retrouvaient des symptômes fonctionnels chez 38 % des patients en monothérapie mais chez 69 % des patients en bithérapie.

## 3. Présentation clinique

La forme la plus couramment décrite est celle d'une rétinopathie CRSC-like. Elle est le plus souvent bilatérale et relativement symétrique. L'atteinte rétinienne peut être détectée au fond d'œil. Cependant, elle peut passer inaperçue



**Fig. 1 :** Présentation clinique de la rétinopathie aux inhibiteurs de MEK. **A :** Patient de 65 ans traité par cobimetinib + vemurafenib en bithérapie. Il présente une légère baisse d'acuité visuelle (20/25) aux 2 yeux apparue 15 jours après l'instauration du traitement. La photo du fond d'œil révèle une très discrète lésion ovale pâle et rétrofovéolaire compatible avec un probable décollement séreux rétinien (DSR) qui est confirmé par l'OCT. La choroïde est d'épaisseur normale. **B :** Cas de DSR rétrofovéolaire d'un patient traité par bithérapie (cobimetinib et vemurafenib) apparu à un mois du début du traitement. Le cliché en autofluorescence retrouve une légère hyperautofluorescence inhomogène circulaire rétrofovéolaire. En OCT, il existe un DSR rétrofovéolaire accompagné d'un épaissement de l'ellipsoïde et un aspect de dépôt de matériel hyperréfléctif dans l'espace sous-rétinien. L'acuité visuelle était à 20/32. **C :** Images en infrarouge et OCT d'une patiente de 42 ans, asymptomatique, traitée par bithérapie (cobimetinib et vemurafenib). Il existe un petit DSR rétrofovéolaire associé à plusieurs petits DSR extrafovéolaires multifocaux (flèches jaunes).

lorsque le DSR est de petite taille et nécessite la réalisation d'un OCT systématique.

En OCT, le DSR peut être unique ou multiple, rétro ou extrafovéolaire (**fig. 1A**). Dans tous les cas, le DSR est isolé : il n'existe pas de décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP) ou de pachychoïde comme on peut en retrouver dans les cas de CRSC. La couche de l'ellipsoïde peut être épaissie mais l'architecture des couches rétinienne internes est respectée. Parfois, des lésions hyperréfléctives comme des dépôts de matériel peuvent être visualisées prenant alors plutôt l'allure d'une dystrophie pseudovitelliforme (**fig. 1B**). L'angiographie à la fluorescéine ne retrouve pas de diffusion pouvant faire évoquer un éventuel point de fuite.

Certaines formes cliniques présentent

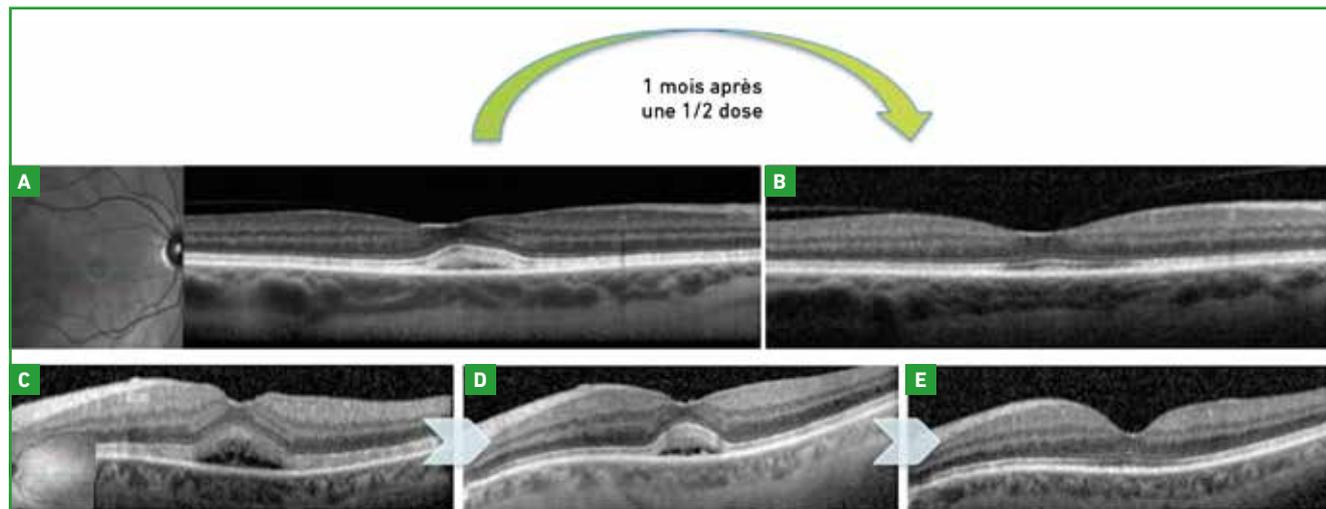
plusieurs petits DSR multifocaux (**fig. 1C**). Selon l'analyse de Urner-Bloch *et al.* [8], l'apparence morphologique du DSR serait dépendante du protocole thérapeutique pour le binimetinib. En effet, les patients en monothérapie présentaient majoritairement des DSR bulleux, multifocaux avec altération de la fonction visuelle alors que l'OCT des patients en bithérapie retrouvait plutôt un DSR étendu mais relativement plat s'accompagnant de peu de signes fonctionnels.

## 4. Électro-oculogramme (EOG)

Des tests d'électrophysiologie, à savoir un EOG, ont été réalisés pour 16 yeux avec DSR de la série de Van Dijk *et al.* [4], et 15 yeux (94 %) présentaient un ratio d'Arden diminué (< 1,65).

Ainsi, le mécanisme physiopatho-

## Le dossier – Acronymes en ophtalmologie...



**Fig. 2 :** Évolution des anomalies rétinienne secondaires aux inhibiteurs de MEK. **A :** Patient symptomatique présentant un DSR rétrofovéolaire bilatéral après initiation d'une thérapie ciblée anti-MEK. Après discussion avec les onco-dermatologues, une diminution de la posologie (à demi dose) a été proposée et le DSR a complètement régressé un mois après l'adaptation posologique (**B**). OCT à 1 mois d'un patient sous bithérapie (cobimetinib et vemurafenib) montrant un DSR (**C**). Le traitement a été interrompu temporairement du fait d'une gêne fonctionnelle importante et d'une réponse thérapeutique non optimale sur le plan cancérologique. Malgré une légère régression, le DSR persiste sur l'OCT à 3 mois (**D**) et disparaît enfin complètement à 6 mois de suivi (**E**).

logique de l'atteinte rétinienne n'est pas clair, mais il s'agit probablement d'une toxicité des inhibiteurs de MEK sur l'épithélium pigmentaire entraînant un dysfonctionnement avec rupture de la barrière hématorétinienne [5]. Certains auteurs [4] évoquent la participation possible d'auto-anticorps anti-épithélium pigmentaire et anti-rétine, mais cette hypothèse reste controversée.

### 5. Évolution

L'atteinte est dose-dépendante et réversible. Le DSR peut régresser soit spontanément, soit avec réduction de la posologie, soit après une interruption thérapeutique (**fig. 2**). L'indication d'arrêt ou diminution des doses de MEK-inhibiteurs est établie en fonction de la répercussion fonctionnelle des anomalies rétinienne [9] après discussion avec les oncologues. La symptomatologie fonctionnelle est elle aussi réversible avec la régression du DSR.

Ainsi, la modification thérapeutique ne semble pas nécessaire devant l'apparition d'un DSR en OCT peu/ou pas symptomatique. C'est seulement en cas

de baisse d'acuité visuelle et de gêne fonctionnelle importante impactant la qualité de vie que la diminution de posologie, voire l'arrêt thérapeutique sont envisagés. Bien entendu, la décision d'adaptation posologique est pluridisciplinaire avec les dermatologues et les oncologues.

### Autres atteintes ophtalmologiques

Les traitements inhibiteurs de MEK peuvent induire des anomalies vasculaires rétinienne favorisant la survenue d'occlusions veineuses rétinienne [10].

Des hypertonies oculaires rares de mécanisme inconnu ont également été décrites.

### Conclusion

La toxicité des inhibiteurs de MEK est donc fréquente, mais peu symptomatique et réversible.

Un suivi ophtalmologique est donc primordial. Nous proposons le rythme de

suivi ci-dessous :

- un examen préthérapeutique à la recherche d'une atteinte rétinienne préexistante avec mesure de l'acuité visuelle, mesure de la pression intraoculaire, fond d'œil +/- rétinophotographies et OCT maculaire ;
- un suivi mensuel [11] avec : mesure de l'acuité visuelle, de la pression intraoculaire, examen du fond d'œil ± rétinophotographies et un OCT maculaire sont nécessaires. Ce suivi mensuel pourra éventuellement devenir trimestriel en l'absence d'atteinte ophtalmologique au cours des 3 premiers mois de traitement (puisque les données de la littérature montrent que l'atteinte ophtalmologique apparaît généralement dans les 4 semaines après l'initiation thérapeutique).

### BIBLIOGRAPHIE

1. DHILLON AS, HAGAN S, RATH O *et al*. MAP kinase signalling pathways in cancer. *Oncogene*, 2007;14;26:3279-3290.
2. SULLIVAN RJ, FLAHERTY KT. Resistance to BRAF-targeted therapy in melanoma. *Eur J Cancer Oxf Engl*, 1990;49: 1297-1304.

3. URNER-BLOCH U, URNER M, STIEGER P *et al.* Transient MEK inhibitor-associated retinopathy in metastatic melanoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*, 2014;25:1437-1441.
4. VAN DIJK EHC, VAN HERPEN CML, MARINKOVIC M *et al.* Serous Retinopathy Associated with Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Inhibition (Binimetinib) for Metastatic Cutaneous and Uveal Melanoma. *Ophthalmology*, 2015;122:1907-1916.
5. SCHOENBERGER SD, KIM SJ. Bilateral Multifocal Central Serous-Like Chorioretinopathy due to MEK Inhibition for Metastatic Cutaneous Melanoma. *Case Rep Ophthalmol Med*, 2013;2013:673-796.
6. NIRO A, STRIPPOLI S, ALESSIO G *et al.* Ocular Toxicity in Metastatic Melanoma Patients Treated With Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Inhibitors: A Case Series. *Am J Ophthalmol*, 2015;160:959-967.
7. McCANNEL TA, CHMIELOWSKI B, FINN RS *et al.* Bilateral subfoveal neurosensory retinal detachment associated with MEK inhibitor use for metastatic cancer. *JAMA Ophthalmol*, 2014;132:1005-1009.
8. URNER-BLOCH U, URNER M, JABERG-BENTELE N *et al.* MEK inhibitor-associated retinopathy (MEKAR) in metastatic melanoma: Long-term ophthalmic effects. *Eur J Cancer Oxf Engl*, 1990;65:130-138.
9. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) - [cited 2016 Mar 6]. Available from: <http://evs.nci.nih.gov>
10. HUANG W, YANG AH, MATSUMOTO D *et al.* PD0325901, a mitogen-activated protein kinase kinase inhibitor, produces ocular toxicity in a rabbit animal model of retinal vein occlusion. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther*, 2009;25:519-530.
11. JOSE S PULIDO. MEK inhibitors and complications. AAO. 2016.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

**Première Mondiale**  
en Photocoagulation :  
**Cavité Laser à Fibre 577nm**

 Quantel medical





**NOUVEAU**

- LONGUEUR D'ONDE PURE JAUNE
- RÉPARTITION HOMOGENE DE L'IMPACT LASER
- DURÉE DE VIE PROLONGÉE

**Venez nous rendre visite aux JRO, stand n°46**

Siège social : Tél : +33 (0)4 73 745 745  
[info@quantel-medical.fr](mailto:info@quantel-medical.fr)  
[www.quantel-medical.fr](http://www.quantel-medical.fr)

 Quantel medical

Le laser EASYRET est un laser pour applications ophtalmologiques et est un dispositif médical de classe IIb fabriqué par QUANTEL MEDICAL et dont l'évaluation de conformité a été réalisée par l'organisme LNE/G-MED « CE 0459 ». Il est destiné aux professionnels de santé dans le cadre du traitement de certaines affections oculaires. Lire attentivement la notice d'utilisation. Pour le bon usage de ce produit, il est recommandé de suivre les indications et contre-indications détaillées dans la notice d'utilisation du produit.  
 Document publicitaire à destination des professionnels de santé.  
 16/07/QUANTELMEC/PM/003 Date de réalisation : JUILLET 2016