Clinique

Effets secondaires oculaires des inhibiteurs de MEK

Bénédicte Dupas

Les inhibiteurs de MEK (cobimetinib et trametinib) sont actifs dans divers cancers métastatiques et ont obtenu une AMM dans le traitement du mélanome avancé en association à un BRAF inhibiteur. Ils présentent une bonne tolérance générale avec des effets secondaires principalement digestifs, hépatiques et dermatologiques.

Des effets secondaires ophtalmologiques peuvent survenir chez 30 % à 50 % des patients traités, en majorité des décollements séreux rétiniens maculaires, spontanément résolutifs sans séquelles et généralement compatibles avec la poursuite du traitement. Beaucoup plus rarement, une élévation de la pression intraoculaire et des occlusions de veine centrale de la rétine peuvent être observées.

Les inhibiteurs de MEK (cobimetinib [1], trametinib [2]), sont des thérapies ciblées qui inhibent une voie de signalisation majeure MAPK/MEK (*mitogen-activated protein kinase/mitogen-activated extracellular signal regulated kinase*). Celle-ci régule la prolifération, la différenciation, la survie cellulaire, la migration cellulaire, l'angiogenèse et est également impliquée dans le contrôle du tonus vasculaire [3].

Les inhibiteurs de MEK sont actifs par voie orale dans divers cancers métastatiques (mélanome, colon, pancréas, poumon) [4], toujours en association avec un anti-BRAF [5-7].

Avec un recul de plusieurs années, ces molécules présentent une bonne tolérance générale. Les effets secondaires sont principalement digestifs (diarrhées, nausées, vomissements), hépatiques (augmentation GGT, ASAT, ALAT et dermatologiques (photosensibilité, éruptions cutanées). Des effets secondaires ophtalmologiques peuvent survenir chez 30 % à 50 % des patients traités ; ce sont en majorité des décollements séreux rétiniens (DSR), une élévation de la pression intraoculaire (PIO) [7,8] et, beaucoup plus rarement, des occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCR).

Effets secondaires ophtalmologiques

Décollement séreux rétinien sous inhibiteurs de MEK

Les DSR sont fréquents chez les patients traités par un inhibiteur de MEK (près de la moitié des patients auront un DSR au cours de leur traitement). Ils se définissent par la présence de liquide sous la rétine, au niveau de la jonction entre les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire. Ce DSR pourrait être lié à une dysfonction de la pompe de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) et/ou à une perte de l'adhésion des photorécepteurs à l'EPR [3].

Les DSR sont en majorité asymptomatiques car ils sont extramaculaires. Chez les patients symptomatiques, la vision est floue, sans baisse sévère de l'acuité visuelle : les lettres sont souvent décrites comme « baveuses », avec parfois une petite déformation remarquée sur la grille d'Amsler. Le patient peut se plaindre d'éblouissement, sans rougeur ni douleur oculaires. Les DSR sont bilatéraux et apparaissent quelques heures après la prise du médicament. Ils sont uniques ou multiples, réversibles et récurrents. La résolution est spontanée dans les heures qui suivent, parfois même sans interrompre le traitement. Plusieurs épisodes sont possibles au cours du traitement, principalement dans le premier trimestre. Aucune séquelle visuelle n'a été observée à long terme même après épisodes multiples [8].

Le diagnostic est posé à l'OCT et l'angiographie ne révèle pas de point de fuite ni de remplissage du DSR (*figure 1*).

Cette symptomatologie est à distinguer d'une choriorétinite séreuse centrale (CRSC). La prise en charge des DSR est détaillée dans le *tableau I*.

Hôpital Lariboisière, Paris, France

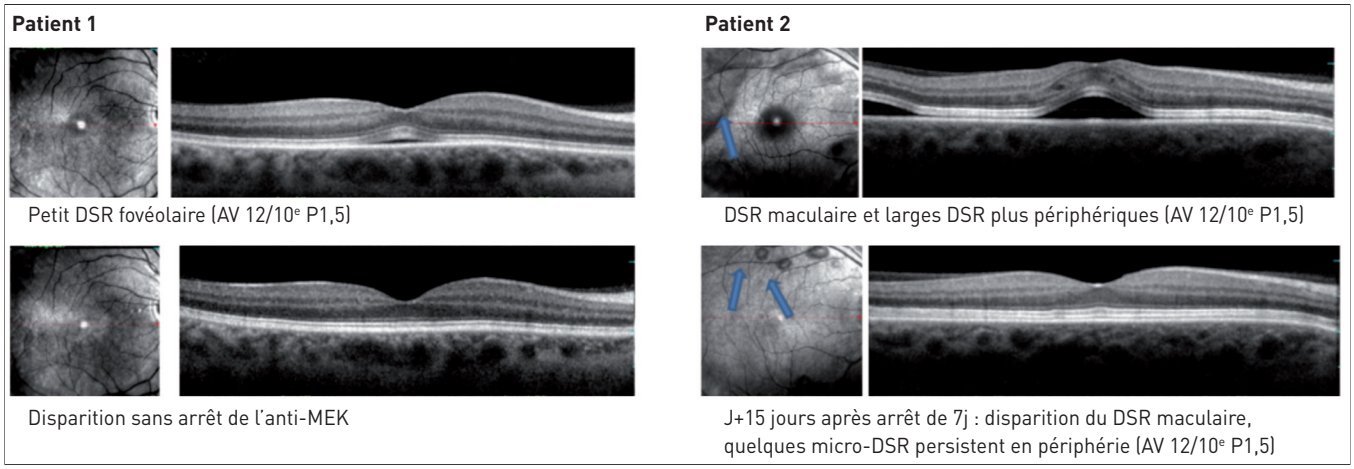

Figure 1. *Différents types de décollement séreux rétinien rencontrés au cours du traitement par anti-MEK.*

Tableau I. *Prise en charge des effets secondaires ophtalmologiques des inhibiteurs de MEK.*

Pathologie	Prise en charge	
DSR	En cas de DSR sans retentissement visuel :	Pas d'arrêt nécessaire.
	En cas d'acuité visuelle inférieure à 5/10 (ou de retentissement sur la qualité de vie : exemple, patient monophtalme) :	Suspension de l'inhibiteur de MEK pendant quelques jours. Reprise à la disparition des symptômes.
OVCR	Prise en charge spécialisée impérative. L'indication des injections intravitréennes (IVT) et de la photocoagulation panrétinienne (PPR) dépendent de la présence d'un œdème maculaire et du degré de non-perfusion périphérique.	
HTO	Traiter par collyre hypotonisant. Pas d'ATCD de glaucome :	Surveillance simple par mesure de la PIO
	ATCD de glaucome :	Surveillance par : - mesure PIO, - champ visuel 24,2°, - avec OCT des fibres optiques.

Occlusion de la veine centrale de la rétine sous inhibiteurs de MEK

Les OVCR sont rares. Elles sont observées chez environ 1 % des patients sous inhibiteurs de MEK et sont principalement retrouvées chez des patients de plus de 65 ans (70 % des cas) ou traités à doses élevées. Les OVCR observées sont principalement des formes bien perfusées avec peu de complications ischémiques et peu d'œdème maculaire. Elles peuvent être unilatérales ou bilatérales et sont souvent réversibles. La baisse de l'acuité visuelle est variable selon la forme de l'OVCR.

La sévérité de l'occlusion peut être évaluée par l'angiographie à la fluorescéine. Sur les rétinophotos, une augmentation du calibre veineux, des tortuosités veineuses et des hémorragies rétiniennes peuvent être observées (*figure 2*). Il est recommandé de comparer les rétinophotos du jour avec celles de l'examen initial. Une prise en charge spécialisée est impérative (*tableau I*).

Élévation de la pression intraoculaire sous inhibiteurs de MEK

L'hypertonies oculaires est rare chez les patients traités par inhibiteur de MEK. Elles sont le plus souvent asymptomatiques. Leur mécanisme est mal élucidé : il n'impliquerait pas de fermeture de l'angle, mais plutôt des remaniements trabéculaires. L'élévation de la PIO ne contre-indique pas la prise des inhibiteurs de MEK. La prise en charge des patients avec ou sans antécédent de glaucome est présentée dans le *tableau I*.

Suivi ophtalmologique d'un patient sous inhibiteurs de MEK

Une proposition de protocole de l'examen initial et du suivi d'un patient sous inhibiteur de MEK est présentée dans le *tableau II*. À noter qu'aucun contrôle n'est recommandé après l'arrêt d'un inhibiteur de MEK.

Tableau II. *Protocole d'examen initial et de suivi d'un patient sous inhibiteur de MEK.*

Bilan initial	Acuité visuelle Mesure de la pression oculaire Photographies rétiniennes OCT maculaire et des fibres optiques
Surveillance trimestrielle	Acuité visuelle Mesure de la pression oculaire OCT maculaire ± champ visuel et OCT des fibres optiques si PIO élevée et/ou ATCD de glaucome

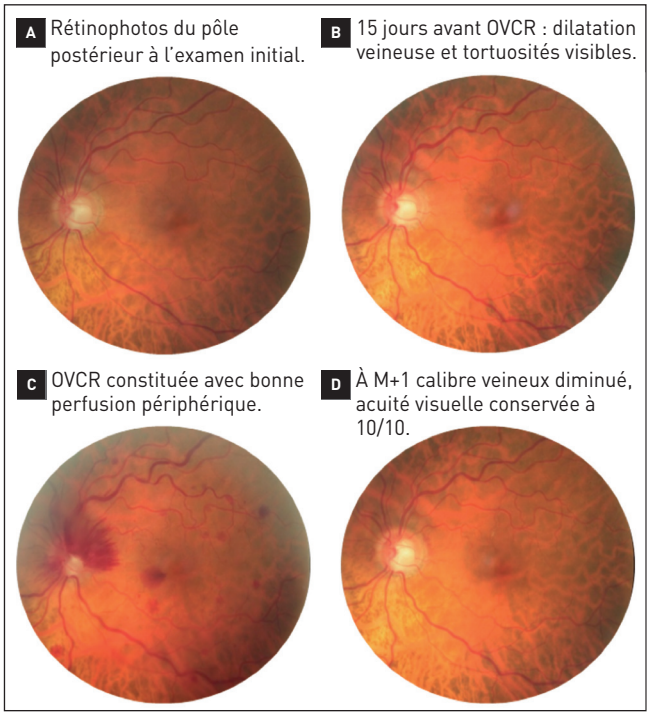

Figure 2. *Occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR).*

Conclusion

D'un point de vue ophtalmologique, en l'état actuel des connaissances, il n'y a pas de contre-indications ophtalmologiques absolues à la prise d'un inhibiteur de MEK ; la reprise du traitement après une occlusion veineuse est le seul vrai problème [3]. La décision d'arrêter un traitement anticancéreux doit se faire en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Bibliographie

1. Résumé des caractéristiques cobimetinib.
2. Résumé des caractéristiques trametinib.
3. Duncan KE, Chang LY, Patronas M. MEK inhibitors: a new class of chemotherapeutic agents with ocular toxicity. Eye (Lond). 2015;29 (8):1003-12.
4. Templeton IE, Musib L. MEK inhibitors beyond monotherapy: current and future development. Curr Opin Pharmacol. 2015;23:61-7.
5. Résumé des caractéristiques sorafenib.
6. Résumé des caractéristiques vemurafenib.
7. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B *et al.* Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. 2014;371 (20):1867-76.
8. Urner-Bloch U, Urner M, Stieger P *et al.* Transient MEK inhibitor-associated retinopathy in metastatic melanoma. Ann Oncol. 2014;25(7):1437-41.