



Complications des nouvelles chimiothérapies anticancéreuses

Sarah Touhami

Depuis un peu plus de 10 ans, l'ère des chimiothérapies « classiques » a laissé place à celle des chimiothérapies « ciblées » qui inhibent de façon spécifique une molécule impliquée dans des voies de signalisation du cancer. Parmi ces nouveaux traitements, les « checkpoint-inhibiteurs » (ou inhibiteurs du point de contrôle) et les petites molécules inhibitrices comme les BRAF- et MEK-inhibiteurs font partie du nouvel arsenal thérapeutique permettant de stabiliser des patients jugés jusqu'alors intraitables.

Checkpoint-inhibiteurs

Mode d'action

L'activation d'un lymphocyte T (LT) nécessite 2 signaux : un premier signal, médié par la liaison du *T cell receptor* (TCR) à l'antigène présenté, et un second signal médié par la liaison du récepteur CD28 (figure 1) [1]. Après avoir médié ses fonctions immunitaires, le LT subit une sorte de rétrocontrôle négatif visant à inhiber son activation (*checkpoint*). En effet, l'expression de CD28 diminuant, elle laisse place à l'augmentation de l'expression d'une molécule de rétrocontrôle négatif sur la surface du LT, comme la molécule CTLA-4 (*Cytotoxic T lymphocyte antigen 4*) ou le récepteur *Programmed Death 1* (PD-1), qui vont permettre d'inactiver le LT afin d'éviter le développement de réactions immunitaires aberrantes.

Les nouvelles thérapies anticancéreuses nommées « checkpoint-inhibiteurs » (par exemple les inhibiteurs de CTLA-4 et les inhibiteurs de PD-1) visent donc à bloquer les inhibiteurs de l'activation du LT afin de pérenniser l'activation des LT dans le but de développer une immunité anticancéreuse.

Événements indésirables d'origine immunologique

Il semble que les checkpoint-inhibiteurs soient corrélés à une probabilité plutôt élevée (supérieure à 60%) de développer des événements indésirables d'origine immunologique (EiOi) (quel que soit l'organe concerné), cela

dépendant du médicament, de la dose [2-4] et de la durée du traitement. Bertrand *et al.*, dans leur vaste revue de la littérature sur les événements indésirables liés aux anti-CTLA-4, ont rapporté une incidence globale de 72% pour les EiOi de tous grades et une incidence globale de 24% pour les EiOi sévères [4]. De façon intéressante, il a été prouvé que la survenue de ces EiOi était associée à une bonne réponse anticancéreuse.

Concernant l'œil, une étude a suggéré que les EiOi liés aux checkpoint-inhibiteurs se produisaient chez environ 1% des patients [5]. En 2019, Bitton *et al.* ont rapporté un taux de prévalence de 0,4% sur des cohortes françaises [6]. Des EiOi ont été signalés avec une médiane de 2 mois après le début du traitement [7], et généralement après 3 à 4 doses [8,9].

Présentation clinique des inflammations oculaires et périoculaires

Les EiOi dus aux checkpoint-inhibiteurs correspondent à des réactions inflammatoires dysimmunitaires

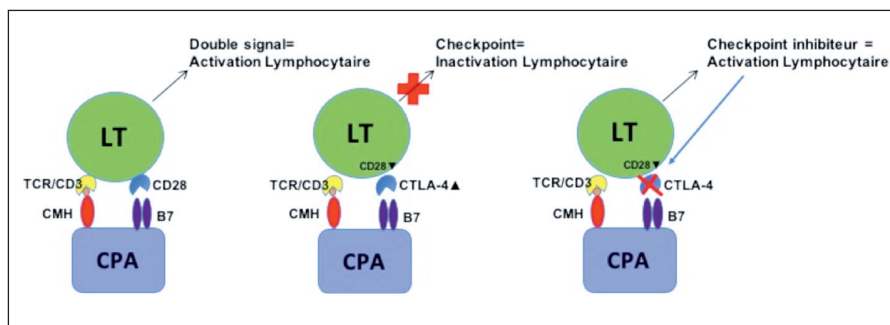


Figure 1. Mode d'action des checkpoint-inhibiteurs. LT = lymphocyte T, CPA = cellule présentatrice d'antigène, CMH = complexe majeur d'histocompatibilité.

Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, Sorbonne université

pouvant toucher tous les compartiments oculaires et périoculaires. L'inflammation orbitaire était l'EiOi oculaire le plus fréquemment rapporté par Papavasileiou *et al.* dans leur série de 7 cas traités par ipilimumab [10]. L'aggravation d'orbitopathies dysthyroïdiennes et le développement d'inflammations orbitaires non spécifiques ont également été rapportés chez des patients traités par ipilimumab [11-13]. La cornée n'est pas épargnée par le phénomène dysimmunitaire : des syndromes secs, kératites et perforations cornéennes ont aussi été décrits avec les checkpoint-inhibiteurs. Des paralysies oculomotrices ont également été signalées [14-15].

Concernant les compartiments intraoculaires, l'uvéïte est l'atteinte type rapportée avec ces médicaments. L'inflammation intraoculaire est généralement bilatérale, le plus souvent antérieure [5], non granulomateuse, et peut être synéchiante, hypertone [16] ou se compliquer d'un œdème maculaire [17] ou d'une papillite [18].

Le segment postérieur peut également être touché par l'inflammation. L'atteinte la plus décrite avec les checkpoint-inhibiteurs est le Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) car ces médicaments ont beaucoup été employés dans les mélanomes métastatiques. La choroïde étant un tissu porteur de mélanocytes, il n'est donc pas étonnant de voir des cas de VKH chez ces patients [19-21]. Des cas de panuvéïte ont également été décrits [22], notamment avec le nivolumab [23]. Une choroïdite isolée peut rarement être observée (*figure 2*). Des cas de neurorétinite [24] et de neuropathie optique ont été décrits sporadiquement [5,25]. Un cas de néovascularisation choroïdienne bilatérale a été décrit sous ipilimumab, suggérant que les checkpoint-inhibiteurs pourraient précipiter l'évolution d'une dégénérescence maculaire latente en raison de l'augmentation possible de l'inflammation sous-rétinienne [26].



Figure 2. Œdème papillaire bilatéral et décollement séreux unilatéral chez un patient âgé de 54 ans, survenant 2 mois après le début d'un traitement par embrolizumab (anti-PD1). A et B. Photographies ultra-grand champ (OPTOS). C et D. Tomographie par cohérence optique maculaire (Images CHU Lariboisière-St Louis).

Le défi auquel les ophtalmologistes seront de plus en plus confrontés consistera à différencier les EiOi de possibles manifestations oculaires néoplasiques ou paranéoplasiques, ou de possibles autres causes d'uvéïte. En effet, il est essentiel de ne pas négliger la possibilité d'une maladie métastatique oculaire ou de syndromes paranéoplasiques qui pourraient imiter les EiOi associés aux checkpoint-inhibiteurs [27], mais également la possibilité d'une infection concomitante.

Inhibiteurs de BRAF/MEK

Outre les checkpoint-inhibiteurs, d'autres petites molécules inhibitrices ont vu le jour, constituant un nouveau pan dans le traitement des cancers, notamment métastatiques. Nous traiterons ici des BRAF- et MEK-inhibiteurs (BRAF-i, MEK-i). Les BRAF-i et MEK-i sont 2 thérapies ciblées qui bloquent la voie des MAP (*Mitogen-activated protein*) kinases convergeant vers la molécule ERK (*Extracellular signal-regulated kinase*) impliquée dans le cycle cellulaire. Malgré leur mode d'action similaire (agissant sur la même voie de signalisation), les MEK-i et BRAF-i occasionnent des effets secondaires oculaires très différents.

MEK-inhibiteurs

Avec des MEK-i tels que, mais sans s'y limiter, le RO5126766 [28], le binimetinib [29-31], le cobimetinib [32], le trametinib [33] et le pimasertib [34,35], le premier effet secondaire rétinien était la survenue de décollements séreux rétiens (DSR) multifocaux et bilatéraux, localisés principalement au pôle postérieur et le long des arcades vasculaires. Ces effets secondaires ont ensuite été regroupés sous la dénomination MEKAR (*MEK-associated-retinopathy*) [36]. La molécule MEK est impliquée dans le fonctionnement normal des cellules de l'épithélium pigmentaire (EPR) : l'inhibition de MEK aboutit à un dysfonctionnement des cellules de l'EPR et à la survenue quasi systématique de DSR. Ce dysfonctionnement cellulaire dû aux MEK-i est heureusement transitoire, car il existe des voies de suppléance permettant aux cellules de reprendre leur fonctionnement normal *via* d'autres voies de signalisation [37]. La survenue de MEKAR sous MEK-i, qu'elle soit symptomatique ou non, apparaîtrait dans 58 à 100% des cas,

dès le premier cycle de traitement [29]. Ces DSR peuvent revêtir différentes formes [38] : en forme de dôme le plus souvent (74%), ou bien en chenille (11%), de forme ondulée (10%) ou plane (*splitting*, 5%). Les caractéristiques des DSR des MEKAR, permettant de les différencier de celles de la chorioretinite séreuse centrale (CRSC) sont les suivantes : bilatéralité, multifocalité (nombre médian de foyers de DSR = 6), allongement de la zone d'interdigitation, absence d'altération de la rétine externe, absence de décollement de l'épithélium pigmentaire, absence d'altération de l'autofluorescence, de fuite en angiographie ou de pachychoïde. Compte tenu de la résolution spontanée majoritairement observée chez ces patients, il n'est habituellement pas nécessaire d'arrêter le traitement par MEK-i.

La survenue d'occlusions veineuses rétinienne (OVR) lors d'un traitement par MEK-i, décrites dans les cas historiques [39], a fortement diminué mais elle reste l'une des complications les plus graves [39-41]. Welsh et Corrie ont rapporté une incidence d'OVR parmi 1 749 patients traités par tramétinib de 0,2% (4 cas) [42] et des cas ont également été décrits avec l'utilisation de pimasetib [35].

BRAF-inhibiteurs

L'événement indésirable oculaire le plus couramment associé aux BRAF-i est l'uvéïte, avec une prévalence de 4%, rapportée dans une revue des essais de phase 1, 2 et 3 du vemurafenib [43]. L'uvéïte était le plus souvent bilatérale, légère à modérée, et survenait après une médiane de 117 jours. Sous BRAF-i, l'uvéïte est le plus souvent bilatérale, non granulomateuse, possiblement synéchiante, antérieure ou touchant le segment postérieur.

Comme pour toute uvéïte, les uvéïtes induites par checkpoint-inhibiteurs et BRAF-i doivent faire l'objet d'un bilan minimal biologique et radiologique à la recherche d'une étiologie alternative car il s'agit d'un diagnostic d'élimination. En l'absence de suspicion d'infection, l'inflammation est traitée par anti-inflammatoires stéroïdiens administrés de préférence par voie locale. Dans les cas graves, il est possible d'utiliser des corticoïdes à forte dose par voie générale, voire des immunosuppresseurs si nécessaire, mais il faut se souvenir que ces derniers diminuent l'efficacité anticancéreuse des traitements puisqu'ils entravent le fonctionnement lymphocytaire. Pour les atteintes extrêmement sévères, une discussion pluridisciplinaire avec l'oncologue peut aboutir à un arrêt (transitoire ou définitif) de la molécule en cause.

Références bibliographiques

- [1] Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(4):227-42.
- [2] Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2691-7.
- [3] Wolchok JD, Neyns B, Linette G *et al*. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol*. 2010;11(2):155-64.
- [4] Bertrand A, Kostine M, Barnetteche T *et al*. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2015;13:211.
- [5] Dalvin LA, Shields CL, Orloff M *et al*. Checkpoint inhibitor immune therapy: systemic indications and ophthalmic side effects. *Retina*. 2018;38(6):1063-78.
- [6] Bitton K, Michot J-M, Barreau E *et al*. Prevalence and clinical patterns of ocular complications associated with anti-PD-1/PD-L1 anticancer immunotherapy. *Am J Ophthalmol*. 2019;202:109-17.
- [7] Phan GQ, Yang JC, Sherry RM *et al*. Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(4):8372-7.
- [8] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF *et al*. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711-23.
- [9] O'Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V *et al*. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. *Ann Oncol*. 2010;21(8):1712-7.
- [10] Papavasileiou E, Prasad S, Freitag SK *et al*. Ipilimumab-induced ocular and orbital inflammation-A case series and review of the literature. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016;24(2):140-6.
- [11] McElnea E, Mhéalóid AN, Moran S *et al*. Thyroid-like ophthalmopathy in a euthyroid patient receiving ipilimumab. *Orbit*. 2014;33(6):424-7.
- [12] Borodic G, Hinkle DM, Cia Y. Drug-induced graves disease from CTLA-4 receptor suppression. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2011;27(4):e87-8.
- [13] Lecouflet M, Verschoore M, Giard C *et al*. [Orbital myositis associated with ipilimumab]. *Ann Dermatol Venerol*. 2013;140(6-7):448-51.
- [14] Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L *et al*. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*. 2016;60:210-25.
- [15] Numata S, Iwata Y, Okumura R *et al*. Bilateral anterior uveitis and unilateral facial palsy due to ipilimumab for metastatic melanoma in an individual with human leukocyte antigen DR4: A case report. *J Dermatol*. 2018;45(1):113-4.
- [16] Fierz FC, Meier F, Chaloupka K, Böni C. Intraocular inflammation associated with new therapies for cutaneous melanoma - Case series and review. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2016;233(4):540-4.
- [17] Basiliou A, Lloyd JC. Posterior subcapsular cataracts and hypotony secondary to severe pembrolizumab induced uveitis: Case report. *Can J Ophthalmol*. 2016;51(1):e4-6.
- [18] Samra KA, Valdes-Navarro M, Lee S *et al*. A case of bilateral uveitis and papillitis in a patient treated with pembrolizumab. *Eur J Ophthalmol*. 2016;26(3):e46-8.
- [19] Bricout M, Petre A, Amini-Adle M *et al*. Vogt-Koyanagi-Harada-like syndrome complicating pembrolizumab treatment for metastatic melanoma. *J Immunother*. 2017;40(2):77-82.
- [20] Crosson JN, Laird PW, Debiec M *et al*. Vogt-Koyanagi-Harada-like syndrome after CTLA-4 inhibition with ipilimumab for metastatic melanoma. *J Immunother*. 2015;38(2):80-4.
- [21] Matsuo T, Yamasaki O. Vogt-Koyanagi-Harada disease-like posterior uveitis in the course of nivolumab (anti-PD-1 antibody), interposed by vemurafenib (BRAF inhibitor), for metastatic cutaneous malignant melanoma. *Clin Case Rep*. 2017;5(5):694-700.
- [22] Hanna KS. A rare case of pembrolizumab-induced uveitis in a patient with metastatic melanoma. *Pharmacotherapy*. 2016;36(11):e183-e8.
- [23] Rémond A-L, Barreau E, Le Hoang P, Bodaghi B. [Bilateral uveitis associated with nivolumab therapy]. *J Fr Ophthalmol*. 2018;41(6):536-9.
- [24] Hahn L, Peppel KL. Bilateral neuroretinitis and anterior uveitis following ipilimumab treatment for metastatic melanoma. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2016;6(1):14.
- [25] Yeh OL, Francis CE. Ipilimumab-associated bilateral optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*. 2015;35(2):144-7.

- [26] Modjtahedi BS, Maibach H, Park S. Multifocal bilateral choroidal neovascularization in a patient on ipilimumab for metastatic melanoma. *Cutan Ocul Toxicol.* 2013;32(4):341-3.
- [27] Aronow ME, Adamus G, Abu-Asab M *et al.* Paraneoplastic vitelliform retinopathy: clinicopathologic correlation and review of the literature. *Surv Ophthalmol.* 2012;57(6):558-64.
- [28] Martinez-Garcia M, Banerji U, Albanell J *et al.* First-in-human, phase I dose-escalation study of the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of RO5126766, a first-in-class dual MEK/RAF inhibitor in patients with solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2012;18(17):4806-19.
- [29] Urner-Bloch U, Urner M, Stieger P *et al.* Transient MEK inhibitor-associated retinopathy in metastatic melanoma. *Ann Oncol.* 2014;25(7):1437-41.
- [30] 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.* 2016;65:130-8.
- [31] Weber ML, Liang MC, Flaherty KT, Heier JS. Subretinal fluid associated with MEK inhibitor use in the treatment of systemic cancer. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(8):855-62.
- [32] 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(8):1005-9.
- [33] Infante JR, Fecher LA, Falchook GS *et al.* Safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and efficacy data for the oral MEK inhibitor trametinib: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(8):773-81.
- [34] AlAli A, Bushehri A, Park JC *et al.* Pimasertib and serous retinal detachments. *Retin Cases Brief Rep.* 2016;10(2):191-6.
- [35] Van Dijk EHC, Kruij WHJ, Jager MJ *et al.* Pimasertib-associated ophthalmological adverse events. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(7):712-8.
- [36] Schoenberger SD, Kim SJ. Bilateral multifocal central serous-like chorioretinopathy due to MEK inhibition for metastatic cutaneous melanoma. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2013;2013:673796.
- [37] Van Dijk EHC, Duits DEM, Versluis M *et al.* Loss of MAPK pathway activation in post-mitotic retinal cells as mechanism in MEK inhibition-related retinopathy in cancer patients. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(18):e3457.
- [38] Francis JH, Habib LA, Abramson DH *et al.* Clinical and morphologic characteristics of MEK inhibitor-associated retinopathy: differences from central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology.* 2017;124(12):1788-98.
- [39] LoRusso PM, Krishnamurthi SS *et al.* Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the oral MAPK/ERK kinase inhibitor PD-0325901 in patients with advanced cancers. *Clin Cancer Res.* 2010;16(6):1924-37.
- [40] Leijen S, Middleton MR, Tresca P *et al.* Phase I dose-escalation study of the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the MEK inhibitor R04987655 (CH4987655) in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2012;18(17):4794-805.
- [41] Sosman JA, Kim KB *et al.* Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med.* 2012;366(8):707-14.
- [42] Welsh SJ, Corrie PG. Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. *Ther Adv Med Oncol.* 2015;7(2):122-36.
- [43] Choe CH, McArthur GA, Caro I *et al.* Ocular toxicity in BRAF mutant cutaneous melanoma patients treated with vemurafenib. *Am J Ophthalmol.* 2014;158(4):831-7.e2.