



HAL
open science

[Ocular toxicity of targeted therapies with MEK inhibitors and BRAF inhibitors in the treatment of metastatic cutaneous melanoma].

E. Fauviaux, Véronique Promelle, V. Boucenna, B. Jany, M. H. Errera, M. Delbarre, W. Boucenna

► To cite this version:

E. Fauviaux, Véronique Promelle, V. Boucenna, B. Jany, M. H. Errera, et al.. [Ocular toxicity of targeted therapies with MEK inhibitors and BRAF inhibitors in the treatment of metastatic cutaneous melanoma].. Journal Français d'Ophtalmologie, 2022, 45 (6), pp.612–618. 10.1016/j.jfo.2021.08.005 . hal-03692955

HAL Id: hal-03692955

<https://u-picardie.hal.science/hal-03692955>

Submitted on 22 Jul 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Titre en français : Toxicités oculaires des thérapies ciblées anti-MEK et anti-BRAF dans le traitement des mélanomes cutanés métastatiques.

Titre en anglais : Ocular toxicities of targeted therapies with MEK inhibitors and BRAF inhibitors in the treatment of metastatic cutaneous melanoma.

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Fauviaux E¹, Promelle V^{2,3}, Boucenna V⁴, Jany B¹, Errera MH^{5,6} Delbarre M⁷, Boucenna W¹.

- 1) Service d'ophtalmologie, CHU Amiens-Picardie, 1 Rond-Point du Professeur Christian Cabrol, 80054 Amiens.
- 2) Department of Ophthalmology and Visual Sciences University of Toronto, the Hospital for Sick Children, Toronto ON Canada.
- 3) Université de Picardie Jules Verne, équipe CHIMERE EA 7516, Amiens, France.
- 4) Faculty of Dentistry, Universidad Europea de Madrid, Spain.
- 5) Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie 15-20, Sorbonne Universités, Paris, France.
- 6) Department of Ophthalmology, University of Pittsburgh Medical School, Pittsburgh, Pennsylvania, USA.
- 7) Service d'ophtalmologie, Hôpital d'instruction des armées Percy, 101 avenue Henri-Barbusse, 92140 Clamart.

Fauviaux E¹, Promelle V^{2,3}, Boucenna V⁴, Jany B¹, Errera MH^{5,6} Delbarre M⁷, Boucenna W¹.

Fauviaux Erwan: erwan.fauviaux@gmail.com
Promelle Véronique : veronique.promelle@sickkids.ca
Boucenna Victor : victor.boucenna@gmail.com
Jany Benjamin : janybenjamin@hotmail.fr
Errera Marie Hélène : erreram@upmc.edu
Delbarre Maxime : Delbarremaxime@gmail.com
Boucenna William : william.boucenna@hotmail.com

Auteur correspondant :

Boucenna William
78 Boulevard Richelieu
02100 Saint-Quentin
william.boucenna@hotmail.com

Résumé:

Introduction : Le mélanome cutané est une tumeur maligne qui se développe à partir des mélanocytes de la peau. Les thérapies ciblées ont changé la prise en charge thérapeutique des mélanomes métastatiques en augmentant le taux de survie des patients. Parmi les thérapies ciblées, les anti-BRAF et anti-MEK ont montré leur efficacité mais peuvent entraîner une toxicité oculaire. L'objectif de cette étude était d'évaluer la fréquence des complications oculaires liés aux anti-BRAF et anti-MEK, de rapporter les caractéristiques cliniques et leur prise en charge thérapeutique.

Matériels et méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective, observationnelle, descriptive, monocentrique menée entre mai 2015 et décembre 2019. Tous les patients présentant un mélanome cutané métastatique traité par anti-MEK ou anti-BRAF, et pour lesquels une atteinte ophtalmique était suspectée, ont été inclus. Les données recueillies ont été les données démographiques (âge, sexe), le type d'anti-MEK et/ou anti-BRAF utilisé, la durée d'évolution du mélanome, la durée moyenne du suivi ophtalmologique, le délai d'apparition des complications oculaires après introduction du traitement, l'acuité visuelle initiale et finale en logMAR, l'examen biomicroscopique du segment antérieur et du fond d'œil dilaté ainsi que la prise en charge thérapeutique.

Résultats : Cinquante-quatre yeux de 27 patients ont été inclus dans l'étude pour un âge moyen de $61,3 \pm 14,3$ ans. La durée moyenne entre le diagnostic de mélanome et la mise en route du traitement était de $23,2 \pm 8$ mois. Vingt patients (74%) ont été traités par la combinaison anti-MEK / anti-BRAF : tramétinib/dabrafénib, 5 patients (19%) ont été traités par monothérapie anti-MEK : cobimétinib et deux patients (7%) par monothérapie anti-BRAF: vémurafénib. La durée moyenne du suivi ophtalmologique était de $77,8 \pm 29$ jours et la durée moyenne entre l'instauration du traitement et l'apparition des symptômes était de $87,2 \pm 78$ jours. L'acuité visuelle initiale était de $0,075 \pm 0,13$ logMAR et l'acuité visuelle finale était de $0,01 \pm 0,03$ logMAR. Douze patients (44%) ont présenté des complications oculaires secondaires à l'instauration de la thérapie ciblée : parmi les patients traités par la combinaison tramétinib/dabrafénib, 5 patients (18,5%) ont présenté un tableau d'uvéite allant de l'uvéite antérieure aiguë à la pan-uvéite et 2 patients (7,4%) ont présenté une rétinopathie séreuse bilatérale ; parmi les patients traités par cobimétinib, 4 patients (14,8%) ont présenté une rétinopathie séreuse bilatérale ; un patient (3,7%) traité par vémurafénib a présenté une uvéite antérieure aiguë. Parmi ces douze patients ayant présenté des effets secondaires ophtalmologiques, six patients (22,2%) ont eu un arrêt temporaire du traitement, trois patients (11,1%) ont eu une adaptation thérapeutique avec une diminution par deux de la dose, et trois patients (11,1%) ont bénéficié d'une poursuite du traitement à pleine dose.

Conclusion : Les deux principales complications secondaires des thérapies ciblées sont l'uvéite pour les anti-BRAF et les rétinopathies séreuses pour les anti-MEK. Un suivi pluridisciplinaire regroupant ophtalmologistes, dermatologues et oncologues est important afin d'adapter le traitement suite à ces complications oculaires.

Mots clés : Anti-MEK, Anti-BRAF, mélanome, uvéite, rétinopathie

Abstract :

Introduction: Cutaneous melanoma is a malignant tumor which develops from dermal melanocytes. Targeted therapies have changed the therapeutic management of metastatic melanoma and improved the survival rate. Among the various targeted therapies, MEK inhibitors and BRAF inhibitors have demonstrated efficacy, but they may lead to ocular toxicity. The goal of this study was to assess the incidence of ocular complications caused by the use of MEK inhibitors and BRAF inhibitors and to report their clinical features and therapeutic management.

Material and methods: This retrospective, observational, descriptive, single center study was conducted between May 2015 and December 2019 and included all patients with metastatic cutaneous melanomas treated with MEK inhibitors and BRAF inhibitors in whom ophthalmic toxicity was suspected. The data collected were demographic data (age, sex), the type of MEK inhibitors and BRAF inhibitors used, the length of time from melanoma diagnosis, mean duration of ophthalmological follow-up, time differential between starting therapy and the emergence of ocular complications, initial and final logMAR visual acuity, biomicroscopic examination of the anterior segment, dilated fundus examination, and treatment administered.

Results: Fifty-four eyes of 27 patients with a mean age of 61.3 ± 14.3 were included. The mean time delay between melanoma diagnosis and initiation of treatment was 23.2 ± 8 months. Twenty patients (74%) were treated with a combination of MEK inhibitors and BRAF inhibitors (trametinib/dabrafenib), 5 patients (19%) were treated with MEK inhibitor monotherapy (cobimetinib), and 2 patients (7%) were treated with BRAF inhibitor monotherapy (vemurafenib). The mean duration of ophthalmological follow-up was 77.8 ± 29 days, and the delay between the start of therapy and the emergence of symptoms was 87.2 ± 78 days. The mean initial visual acuity was 0.075 ± 0.13 logMAR, and the final visual acuity was 0.01 ± 0.03 logMAR. Twelve patients (44%) developed ocular complications due to the targeted therapy. In the patients who received combination trametinib/dabrafenib, 5 patients (18.5%) developed clinical signs of uveitis, from acute anterior uveitis to panuveitis, and 2 patients (7.4%) developed bilateral central serous chorioretinopathy; in the patients who received cobimetinib, 4 patients (14.8%) developed bilateral central serous chorioretinopathy; and one patient (3.7%) who received vemurafenib developed acute anterior uveitis. For these 12 patients with ophthalmic side effects, temporary discontinuation of therapy was chosen for six patients (22.2%), three patients (11.1%) received half the initial dose, and for three patients (11.1%), normal dosing was continued.

Conclusion: The two main side effects of targeted therapies are uveitis for BRAF inhibitors and central serous chorioretinopathy for MEK inhibitors. A multidisciplinary approach including ophthalmologists, dermatologists and oncologists is essential in order to adapt treatment in the advent of these ocular complications.

Key words: MEK Inhibitors, BRAF Inhibitors, melanoma, uveitis, retinopathy.

Introduction :

Le mélanome cutané est une tumeur maligne qui se développe à partir des mélanocytes de la peau. En France, il se situe au neuvième rang des cancers chez la femme, au onzième rang des cancers chez l'homme et son incidence est en augmentation régulière (1). Les formes métastatiques sont de pronostic redoutable avec une médiane de survie inférieure à 1 an (2).

L'avènement de l'immunothérapie et des thérapies ciblées en 2010 a changé la prise en charge thérapeutique des mélanomes métastatiques en augmentant le taux de survie des patients (3). Une meilleure compréhension du rôle des mutations survenant sur la cascade de signalisation Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) a été fondamentale pour le développement de ces thérapies ciblées. Cette voie de signalisation intracellulaire permet la transduction de multiples signaux de prolifération et de différenciation cellulaire. Parmi les thérapies ciblées, de nombreux inhibiteurs sélectifs des protéines BRAF et MEK ainsi que la combinaison de ces deux classes thérapeutiques ont été évalués dans de nombreux essais cliniques (4-7) ce qui a permis de mettre en évidence de nombreux effets secondaires ophtalmologiques liés à ces traitements. L'objectif de cette étude était d'évaluer la fréquence des complications oculaires liées aux anti-BRAF et anti-MEK, de rapporter les caractéristiques cliniques et leur prise en charge thérapeutique.

Matériels et méthodes :

Il s'agissait d'une étude rétrospective, observationnelle, descriptive menée au Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens entre mai 2015 et décembre 2019. L'étude a adhéré aux directives de la déclaration d'Helsinki. Les critères d'inclusions étaient les patients présentant un mélanome cutané métastatique avec la mutation BRAF et/ou V600E et/ou NRAS confirmé par le laboratoire d'anatomo-cytopathologie. Les critères d'exclusions étaient les patients qui présentaient une pathologie ophtalmologique avant l'instauration du traitement par anti-MEK et anti-BRAF. Les données recueillies à l'interrogatoire ont été les données démographiques (âge, sexe), le type d'anti-MEK et/ou anti-BRAF utilisé, la durée d'évolution du mélanome, la durée moyenne du suivi ophtalmologique ainsi que le délai d'apparition des complications oculaires après introduction du traitement. Les patients ont tous été examinés avant l'instauration du traitement et ont été informés de reconsulter en urgence en cas d'apparition de symptômes ophtalmologiques. Au cours du suivi, chacun des patients ayant reconsulté ont bénéficié d'un examen ophtalmologique complet comprenant une mesure de l'acuité visuelle initiale et finale en logMAR, une mesure de la pression intra oculaire, un examen biomicroscopique du segment antérieur et du fond d'œil dilaté. Les rétinophotographies couleur et en autofluorescence (Topcon Corp., Tokyo, Japan), la tomographie par cohérence optique spectral-domain (OCT-SD) maculaire (Spectralis HRA+OCT; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) et l'angiographie à la fluorescéine/vert d'indocyanine ont été réalisés chez tous les patients. En cas d'effets secondaires ophtalmologiques, l'adaptation thérapeutique a été décidée en concertation avec les oncologues et les dermatologues. Les données quantitatives ont été exprimées à l'aide de la médiane et de la moyenne et les données qualitatives par leur fréquence exprimée en pourcentage.

Résultats

Cinquante-quatre yeux de 27 patients (15 femmes et 12 hommes) ont été inclus dans cette étude pour un âge moyen de $61,3 \pm 14,3$ ans (de 46 à 76 ans). La durée moyenne entre le diagnostic de mélanome et la mise en route du traitement était de $23,2 \pm 8$ mois. Vingt patients (74%) ont été traité par la combinaison anti-MEK / anti-BRAF : trametinib/dabrafenib, 5 patients (19%) ont été traités par monothérapie anti-MEK : cobimetinib et deux patients (7%) par monothérapie anti-BRAF : vémurafénib. La durée moyenne du suivi ophtalmologique chez les patients présentant des effets secondaires ophtalmologiques était de $77,8 \pm 29$ jours et la durée moyenne entre l'instauration du traitement et l'apparition des symptômes était de $87,2 \pm 78$ jours. L'acuité visuelle initiale était de $0,075 \pm 0,13$ logMAR et l'acuité visuelle finale était de $0,01 \pm 0,03$ logMAR. Douze patients (44%) ont présenté des complications oculaires secondaire à l'instauration de la thérapie ciblée : parmi les patients traités par la combinaison trametinib/dabrafenib, 5 patients (18,5%) ont présenté un tableau d'uvéite bilatérale allant de l'uvéite antérieure aiguë (Figure 1) à la pan-uvéite et 2 patients (7,4%) ont présenté une rétinopathie séreuse bilatérale ; parmi les patients traités par cobimetinib, 4 patients (14,8%) ont présenté une rétinopathie séreuse bilatérale ; un patient (3,7%) traité par vémurafénib a présenté une uvéite antérieure aiguë bilatérale (Figure 2). Le tableau 1 représente les caractéristiques démographiques, cliniques et paracliniques des patients ayant présenté une rétinopathie séreuse. La rétinopathie séreuse était bilatérale (Figure 3 et 4) pour tous les patients allant d'un décollement séreux rétinien unique rétro fovéolaire chez 4 patients à de multiples zones de décollement séreux rétinien s'étendant en moyenne périphérie au niveau des arcades vasculaires temporales chez 2 patients (Figure 3). Le tableau 2 représente les caractéristiques démographiques, clinique ayant présenté une uvéite. L'uvéite antérieure aiguë était bilatérale, non granulomateuse, non hypertonisante, synéchiante chez 4 patients. Chez un patient, l'atteinte antérieure était associée à une uvéite intermédiaire avec une hyalite bilatérale associée ; chez un dernier patient, une pan-uvéite a été notée. Les patients présentant une uvéite ont été traité par corticoïdes topiques si l'atteinte était antérieure et corticoïdes par voie systémique si l'atteinte était intermédiaire ou s'il s'agissait d'une pan-uvéite permettant une bonne récupération fonctionnelle. Aucune anomalie n'a été retrouvée sur les clichés en autofluorescence chez l'ensemble des patients. L'angiographie à la fluorescéine/vert d'indocyanine réalisée chez les patients présentant une rétinopathie séreuse a retrouvé un remplissage progressif des décollements séreux rétiens sans point de fuite ni diffusion associée. Parmi ces douze patients ayant présenté des effets secondaires ophtalmologiques, six patients (22,2%) ont eu un arrêt temporaire du traitement, trois patients (11,1%) ont eu une adaptation thérapeutique avec une diminution par deux de la dose permettant une régression des lésions oculaires ; trois patients (11,1%) ont bénéficié d'une poursuite du traitement à pleine dose car il n'y avait pas de menace fonctionnelle.

Discussion :

Une meilleure compréhension génétique et moléculaire du mélanome cutané a permis le développement de nouvelles thérapeutiques telles que les thérapies ciblées. Les anti-MEK et les anti-BRAF ont montré leur efficacité thérapeutique en réduisant la charge tumorale et améliore ainsi l'espérance de vie des patients atteints de mélanome cutané métastatique ou non résectable (5). Ces deux classes thérapeutiques, malgré le bénéfice apporté aux patients, peuvent entraîner des effets

secondaires ophtalmologiques. Les anti-MEK sont à l'origine de décollement séreux rétiens bilatéraux dont la physiopathologie exacte n'est pas encore totalement élucidée. Différentes hypothèses physiopathologiques ont été émises telles que leurs toxicités sur les jonctions serrées de l'épithélium pigmentaire qui sont régulées par la voie MAPK ou encore la délocalisation des aquaporines 1(8). Jiang et al (8) ont montré que la médiation des aquaporines, protéines membranaires impliqués dans le transport de l'eau et présent au niveau de l'épithélium pigmentaire rétinien, est faite par la voie de signalisation MAPK/ERK. L'inhibition de cette voie par les anti-MEK peut ainsi altérer la barrière hémato-rétinienne externe en diminuant la perméabilité de l'épithélium pigmentaire et favoriser l'accumulation de liquide sous rétinien. Certains auteurs ont indiqué que les décollements séreux rétiens provoqué par les anti-MEK correspondaient à une forme de chorioretinite séreuse centrale (CRSC) (9). Initialement décrite comme une rétinopathie CRSC-like, la rétinopathie toxique des anti-MEK doit être différenciée de la CRSC. La CRSC est une pathologie touchant le plus souvent l'homme jeune avec une personnalité de type A, favorisée par la prise de corticoïdes et qui se présente souvent cliniquement sous la forme d'un DSR fovéolaire unilatéral unique avec la présence de décollements de l'épithélium pigmentaire ; une épaisseur choroïdienne augmenté et des anomalies à l'angiographie à la fluorescéine sous forme de point de fuite sont souvent retrouvés. Dans cette étude, aucune anomalie choroïdienne ou de point de fuite n'a été retrouvé chez les patients ; de plus l'électrooculogramme, non réalisé dans cette série, peut être altéré chez les patients sous anti-MEK (10) renforçant l'hypothèse que l'origine physiopathologique siège au niveau de l'épithélium pigmentaire. La gestion thérapeutique de ces décollements séreux rétiens n'est pas codifiée ; le plus le souvent la réduction de la dose thérapeutique ou l'arrêt transitoire du traitement est préconisée permettant la plupart du temps la régression complète des symptômes cliniques. Après la normalisation de l'acuité visuelle et la régression des DSR, une reprise du traitement avec des doses réduites peut être réalisée. Par ailleurs, la résorption spontanée du DSR malgré la poursuite du traitement témoigne d'un mécanisme d'adaptation de la rétine par une diminution de la sensibilité de l'épithélium pigmentaire au traitement. Pour le tramétinib et le cobimétinib, **des recommandations d'adaptations posologiques existent** : en cas de rétinopathie de stade 2 (baisse d'acuité visuelle modérée avec AV>20/40) ou 3 (baisse d'acuité visuelle sévère avec AV<20/40) secondaires au tramétinib, il est recommandé de suspendre le traitement pendant 3 semaines et si une disparition des DSR survient, le traitement peut être repris à la même posologie ou en la diminuant ; pour le cobimétinib, le traitement peut être arrêté pendant 4 semaines maximum et peut être repris à une posologie plus faible si amélioration (11). Pour ces deux traitements, en l'absence d'amélioration des symptômes ophtalmologiques à l'arrêt du traitement, celui-ci ne devra pas être repris. D'autres effets secondaires ophtalmologiques des anti-MEK, non retrouvés dans cette étude, ont été décrit dans la littérature comme des œdèmes maculaires cystoïdes associés aux décollements séreux rétiens et des occlusions de la veine centrale de la rétine (12,13). L'inhibition de la voie MAPK par les anti-MEK augmenterait certains marqueurs comme le récepteur endothélial soluble de la protéine C ainsi que des facteurs prothrombiques pouvant être à l'origine d'occlusion veineuse rétinienne (14).

Dans cette étude, 6 patients (22,2%) ont présenté une rétinopathie séreuse bilatérale. En 2016, Weber et al (15) ont évalué dans une étude prospective que le risque de développer une rétinopathie séreuse à deux ans chez les patients traités par anti-

MEK s'élève à 90%. Le plus faible pourcentage de cas de rétinopathie séreuse s'explique par une durée de suivi des patients moins importante mais également par le fait que les patients suivis et analysés dans cette étude étaient uniquement des patients symptomatiques. **La présence possible de décollements séreux rétinien périphériques asymptomatiques chez certains patients peut être à l'origine d'une sous-estimation de l'incidence de la rétinopathie séreuse dans cette série.** Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'étude d'Uner-Bloch et al où parmi les 59% des patients qui présentaient une rétinopathie, seulement 25% d'entre eux étaient symptomatiques. Le type d'anti-MEK utilisé peut également être à l'origine d'une différence d'incidence de cet effet secondaire avec un risque de rétinopathie séreuse plus important chez les patients traités par cobimetinib ou selumetinib que par trametinib (16). La récupération visuelle des patients traités par anti-MEK était optimale à la fin de la période de suivi dans cette étude avec une restitution ad integrum de l'ensemble des structures rétiniennes sur l'OCT-SD maculaire. Il est important d'informer les patients de cet effet indésirable transitoire lors de la prise d'anti-MEK. Les effets secondaires à type de rétinopathie séreuse se semblent pas entraîner de conséquence anatomique ou fonctionnelle même si un amincissement rétinien à l'OCT-SD maculaire au long cours peut survenir (17). Les uvéites restent la complication la plus fréquemment décrite à la suite d'un traitement par anti-BRAF (18). Six patients de cette étude ont présenté un tableau d'uvéite suite à une monothérapie par anti-BRAF ou une combinaison anti-MEK/anti-BRAF. Un des mécanismes physiopathologiques possible est une **réaction immunitaire** cellulaire dirigée contre les mélanocytes de l'uvée. Boni et al (19) ont montré que les anti-BRAF entraînent une apoptose des cellules tumorales du mélanome libérant des antigènes mélanocytaires qui provoquent une stimulation des lymphocytes T contre d'autres cellules mélanocytaires conduisant ainsi à une inflammation. Le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) est une entité clinique témoignant de la présence d'antigènes mélanocytaires commun entre l'uvée et le derme ce qui renforce cette hypothèse. La question de la poursuite ou non du traitement général reste plus controversé chez les patients présentant un tableau d'uvéite car la réponse des patients aux corticoïdes locaux et généraux est généralement bonne. La majorité des cas d'uvéites secondaires aux anti-BRAF rapportés dans la littérature sont limités généralement au segment antérieur. L'arrêt du traitement anti-BRAF doit donc être discuté au cas par cas par des ophtalmologistes, oncologues et dermatologues.

Conclusion :

Les deux principales complications secondaires des thérapies ciblées sont l'uvéite pour les anti-BRAF et les rétinopathies séreuses pour les anti-MEK. Afin d'améliorer le taux de survie des patients, les thérapies ciblées doivent être poursuivies au maximum en fonction de la balance bénéfice risque et seule une atteinte fonctionnelle importante doit conduire à l'arrêt temporaire du traitement. Un suivi pluridisciplinaire regroupant ophtalmologistes, dermatologues et oncologues est important afin d'adapter le traitement suite à ces complications oculaires. Des recherches supplémentaires restent nécessaires afin de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques à l'origine de ces effets secondaires ophtalmologiques.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques, clinique et paracliniques des patients présentant une rétinopathie séreuse traitée par anti-MEK et/ou anti-BRAF.

Nombre de patients	6
Age moyen (années)	56 ± 12
Sexe (H/F)	3/3
Délai d'apparition de la rétinopathie depuis le début du traitement (jours)	77 ± 9
Épaisseur maculaire centrale moyenne au moment du diagnostic de rétinopathie (µm)	317 ± 36,5
Épaisseur maculaire centrale moyenne finale (µm)	283 ± 35,9
Hauteur maximale du DSR (µm)	239 ± 35,6
Acuité visuelle initiale en logMAR	0,12 ± 0,12
Acuité visuelle finale en logMAR	0,03 ± 0,05

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques, clinique des patients présentant une uvéite traitée par anti-MEK et/ou anti-BRAF.

Nombre de patients	6
Age moyen (années)	55 ± 8,6
Sexe (H/F)	2/4
Délai d'apparition de l'uvéite depuis le début du traitement (jours)	92,2 ± 8
Acuité visuelle initiale en logMAR	0,06 ± 0,13
Acuité visuelle finale en logMAR	0

Légende figure 1

Photographie biomicroscopique de l'œil droit (A) et de l'œil gauche (B) montrant une uvéite antérieure aigüe avec membrane cyclitique et synéchies irido-cristalliniennes.

Légende figure 2

Photographie biomicroscopique de l'œil droit montrant une uvéite antérieure aigüe avec synéchies irido-cristalliniennes.

Légende figure 3 :

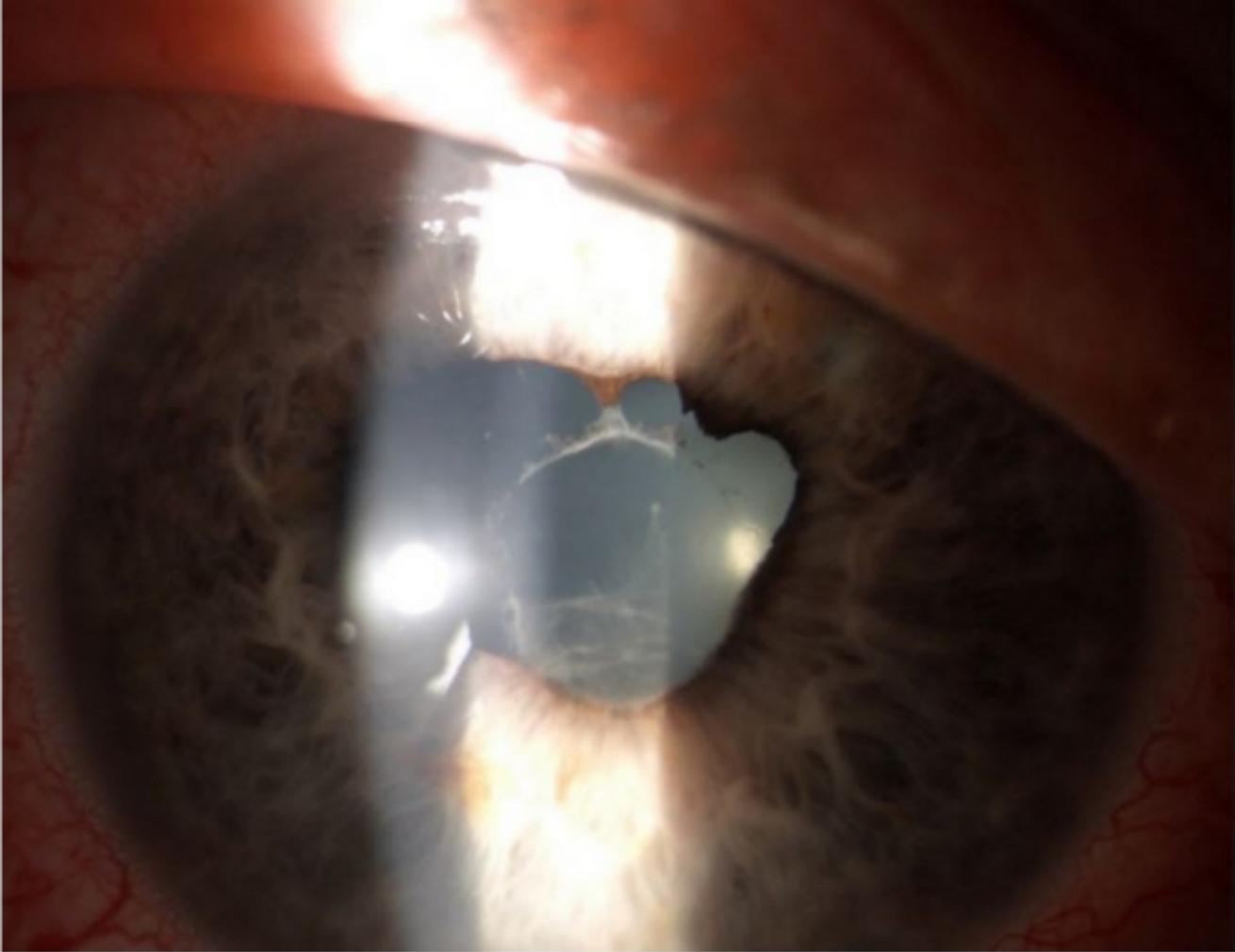
Rétino-photographie du fond d'œil droit (A) et gauche (B) montrant de multiples décollements séreux rétinien périphériques (flèches noires).

Légende figure 4 :

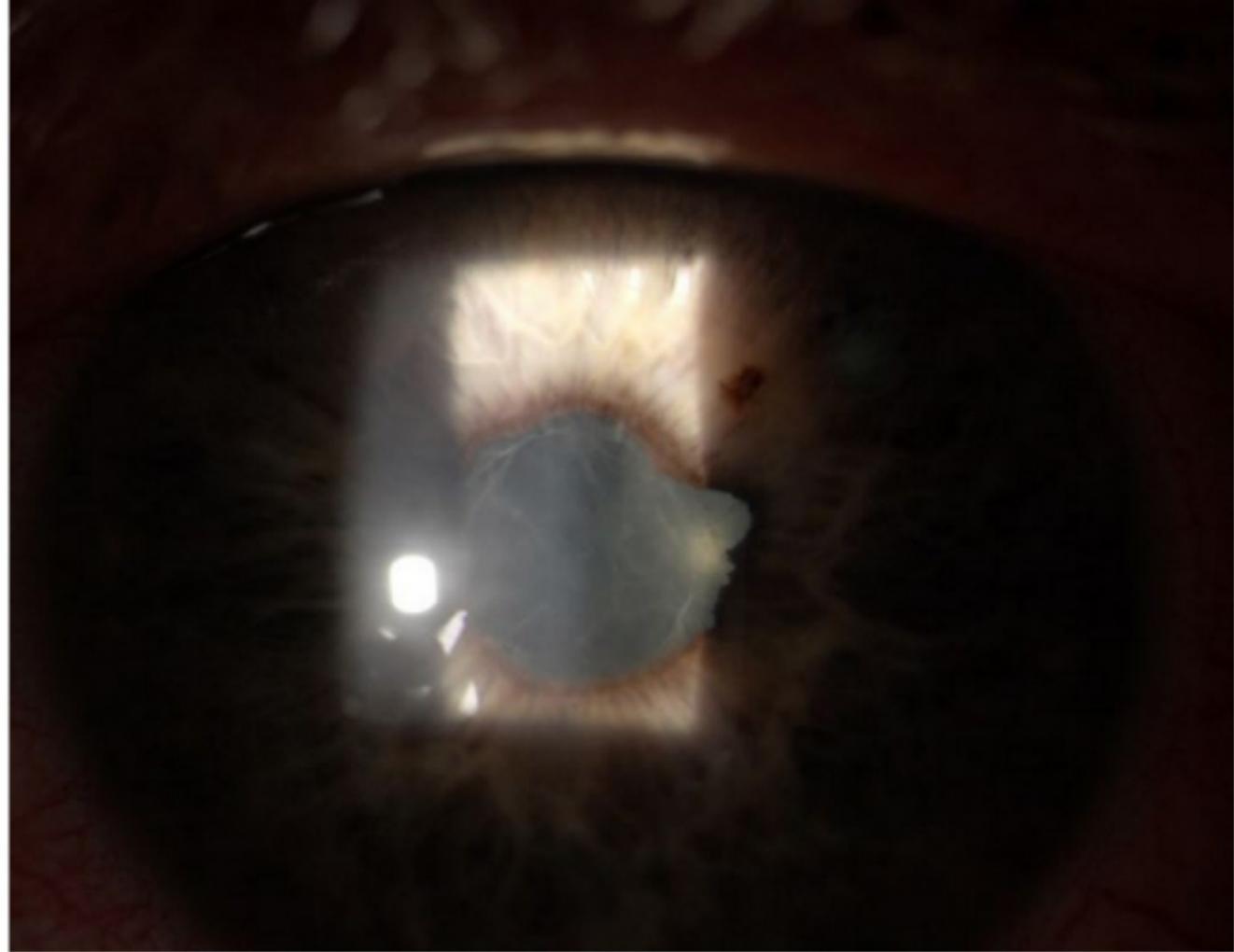
OCT-SD maculaire montrant un décollement séreux rétinien inter papillo-maculaire bilatérale (A) et la régression complète (B) après un arrêt temporaire du traitement.

Bibliographie

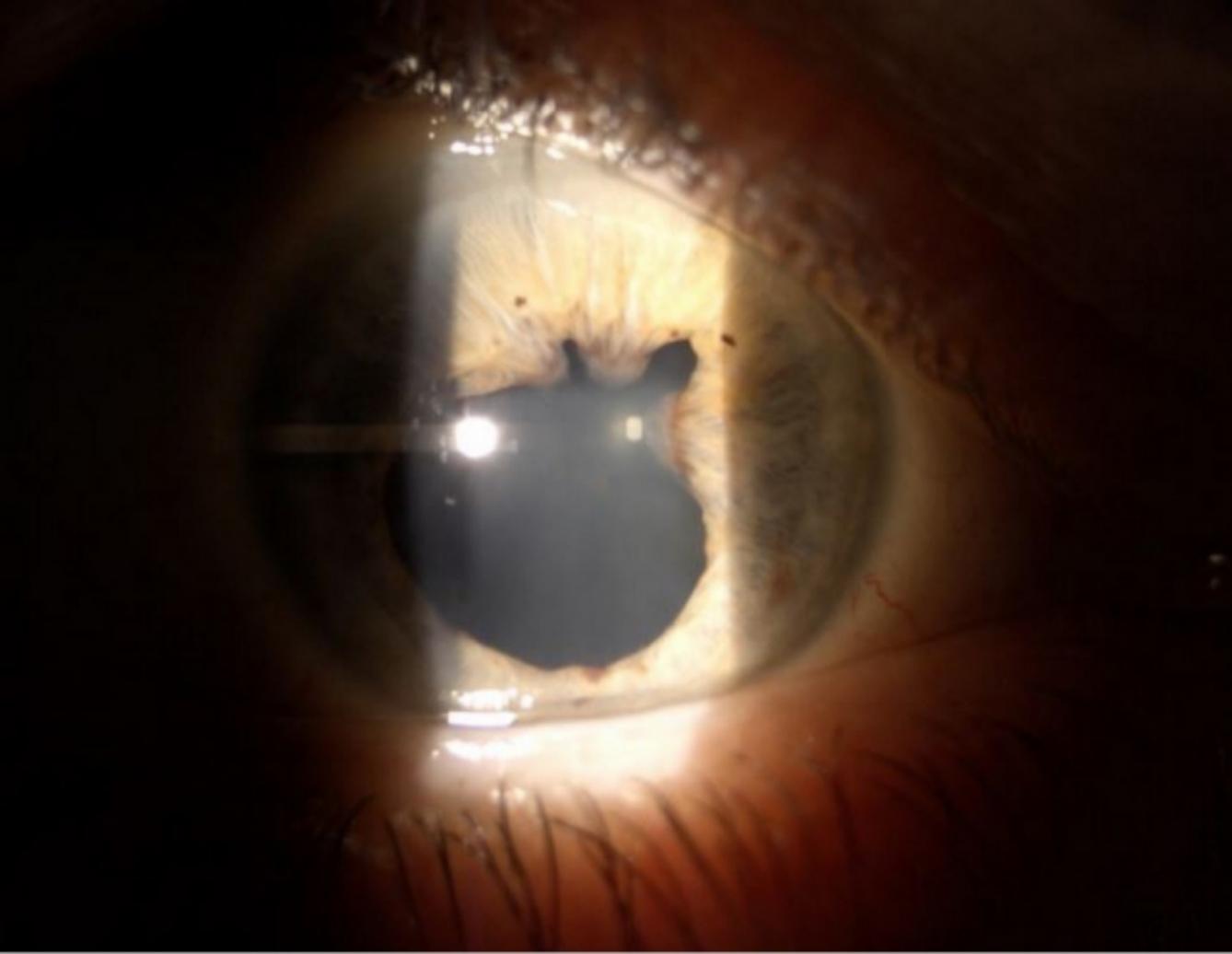
- [1] Cherie-Challine L, Halna JM, Remontet L. Situation épidémiologique du mélanome cutané en France et impact en termes de prévention. *Bulletin d'Epidémiologie Hebdomadaire* 2004, n°2. n.d.
- [2] Sandru A, Voinea S, Panaitescu E, Blidaru A. Survival rates of patients with metastatic malignant melanoma. *J Med Life* 2014;7:572–6.
- [3] Khattak M, Fisher R, Turajlic S, Larkin J. Targeted therapy and immunotherapy in advanced melanoma: an evolving paradigm. *Ther Adv Med Oncol* 2013;5:105–18.
- [4] Urner-Bloch U, Urner M, Stieger P, Galliker N, Winterton N, Zuber A, et al. Transient MEK inhibitor-associated retinopathy in metastatic melanoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2014;25:1437–41.
- [5] Heinzerling L, Eigentler TK, Fluck M, Hassel JC, Heller-Schenck D, Leipe J, et al. Tolerability of BRAF/MEK inhibitor combinations: adverse event evaluation and management. *ESMO Open* 2019;4:e000491.
- [6] Niro A, Strippoli S, Alessio G, Sborgia L, Recchimurzo N, Guida M. Ocular Toxicity in Metastatic Melanoma Patients Treated With Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Inhibitors: A Case Series. *Am J Ophthalmol* 2015;160:959-967.e1.
- [7] Agemy SA, Mehta AN, Pachydaki SI, Tewari A. Bilateral panuveitis in a patient on vemurafenib BRAF inhibitor therapy for stage IV melanoma. *Eur J Ophthalmol* 2014;24:629–32.
- [8] Jiang Q, Cao C, Lu S, Kivlin R, Wallin B, Chu W, et al. MEK/ERK pathway mediates UVB-induced AQP1 downregulation and water permeability impairment in human retinal pigment epithelial cells. *Int J Mol Med* 2009;23:771–7.
- [9] McCannel TA, Chmielowski B, Finn RS, Goldman J, Ribas A, Wainberg ZA, et al. Bilateral subfoveal neurosensory retinal detachment associated with MEK inhibitor use for metastatic cancer. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:1005–9.
- [10] van Dijk EHC, van Herpen CML, Marinkovic M, Haanen JBAG, Amundson D, Luyten GPM, et al. Serous Retinopathy Associated with Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Inhibition (Binimetinib) for Metastatic Cutaneous and Uveal Melanoma. *Ophthalmology* 2015;122:1907–16.
- [11] Daud A, Tsai K. Management of Treatment-Related Adverse Events with Agents Targeting the MAPK Pathway in Patients with Metastatic Melanoma. *The Oncologist*. 2017;22(7):823–33
- [12] Tyagi P, Santiago C. New features in MEK retinopathy. *BMC Ophthalmol* 2018;18:221.
- [13] Francis JH, Diamond EL, Chi P, Jaben K, Hyman DM, Abramson DH. MEK Inhibitor-Associated Central Retinal Vein Occlusion Associated with Hyperhomocysteinemia and MTHFR Variants. *Ocul Oncol Pathol* 2020;6:159–63.
- [14] Huang W, Yang AH, Matsumoto D, Collette W, Marroquin L, Ko M, 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;25:519–30.
- [15] Weber ML, Liang MC, Flaherty KT, Heier JS. Subretinal Fluid Associated With MEK Inhibitor Use in the Treatment of Systemic Cancer. *JAMA Ophthalmol* 2016;134:855–62.
- [16] Alves C, Ribeiro I, Penedones A, Mendes D, Batel Marques F. Risk of Ophthalmic Adverse Effects in Patients Treated with MEK Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmic Res* 2017;57:60–9.
- [17] Urner-Bloch U, Urner M, Jaberg-Bentele N, Frauchiger AL, Dummer R, Goldinger SM. MEK inhibitor-associated retinopathy (MEKAR) in metastatic melanoma: Long-term ophthalmic effects. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2016;65:130–8.
- [18] Sarny S, Neumayer M, Kofler J, El-Shabrawi Y. Ocular toxicity due to Trametinib and Dabrafenib. *BMC Ophthalmol* 2017;17:146.
- [19] Boni A, Cogdill AP, Dang P, Udayakumar D, Njauw C-NJ, Sloss CM, et al. Selective BRAFV600E inhibition enhances T-cell recognition of melanoma without affecting lymphocyte function. *Cancer Res* 2010;70:5213–9.

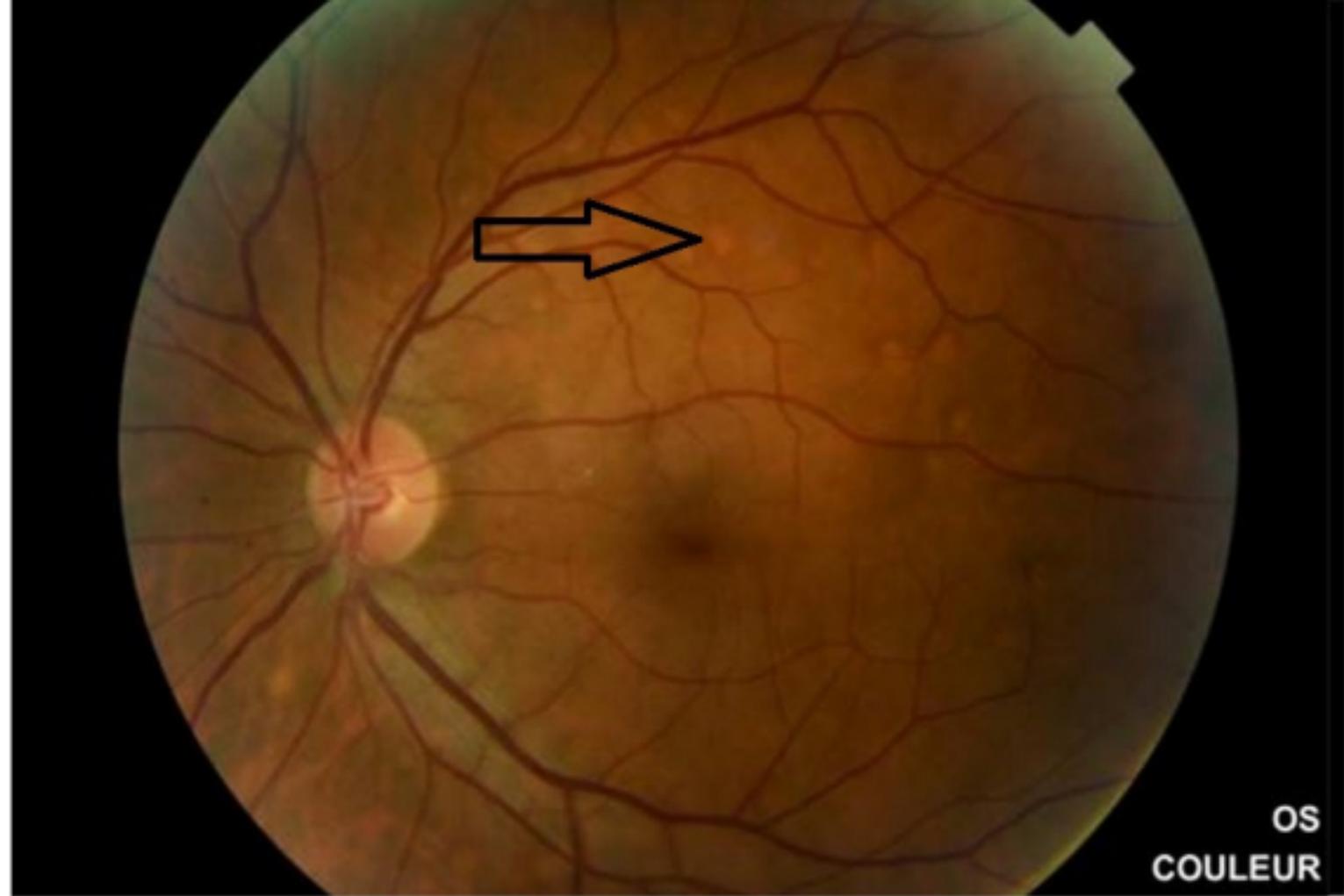
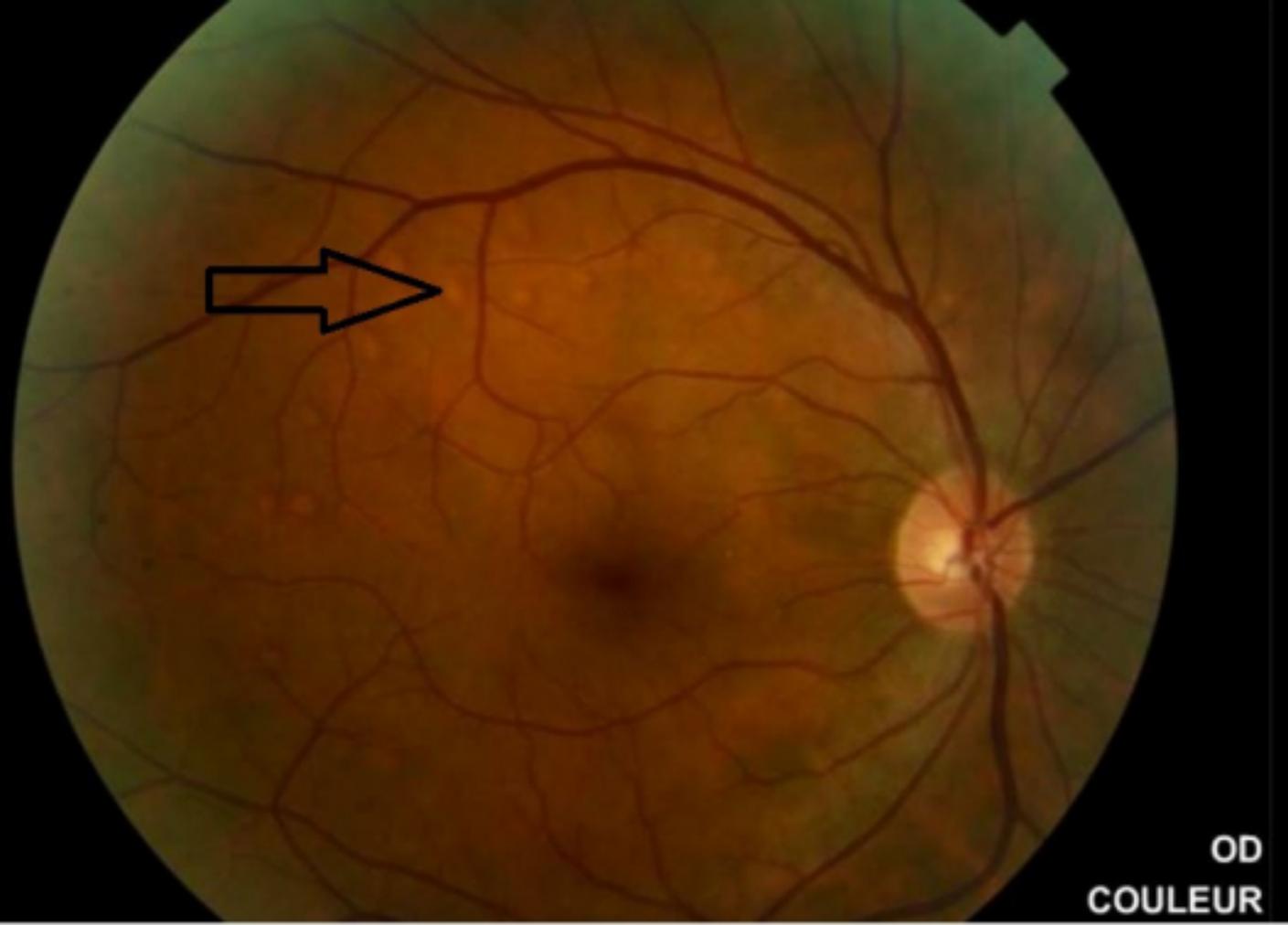


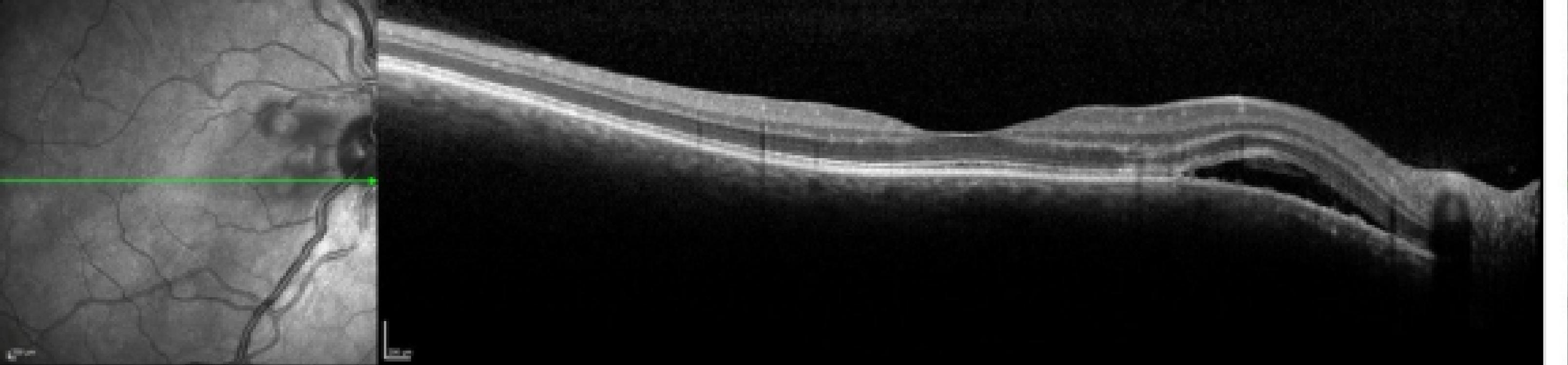
A



B



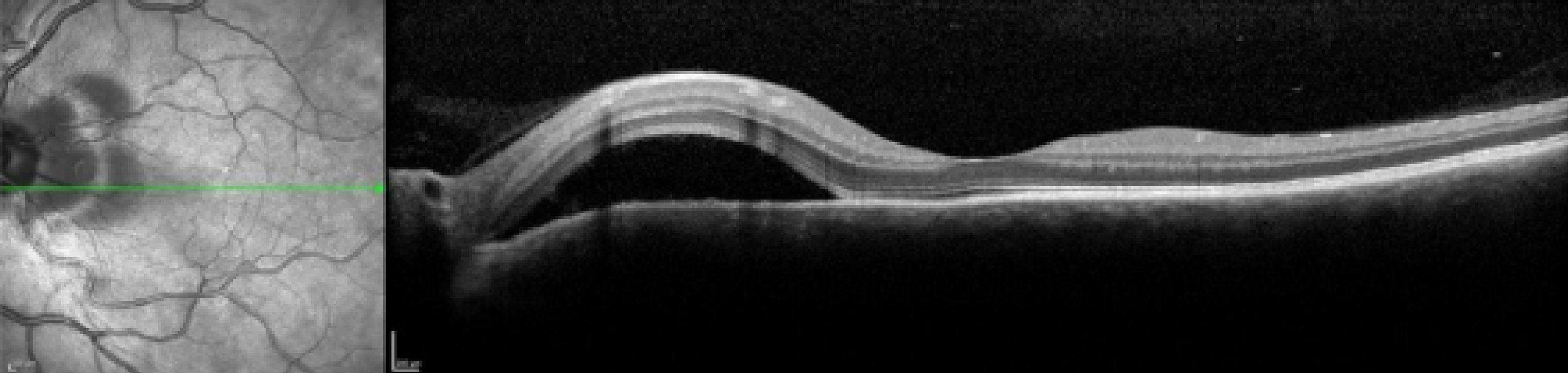




01/02/2016, 03

EXAMCT 30° ART (HR) ART(18) Q: 34

HEALTHCARE
EYE CENTRE

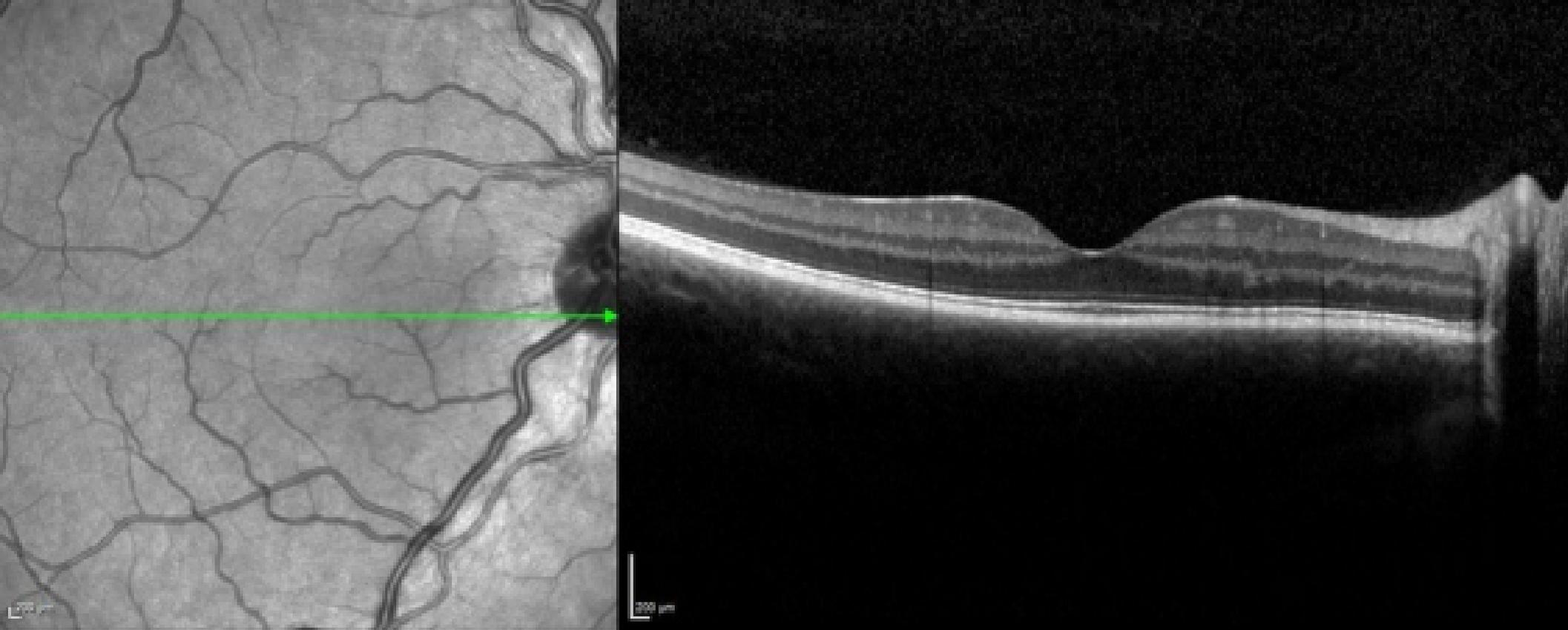


01/02/2016, 03

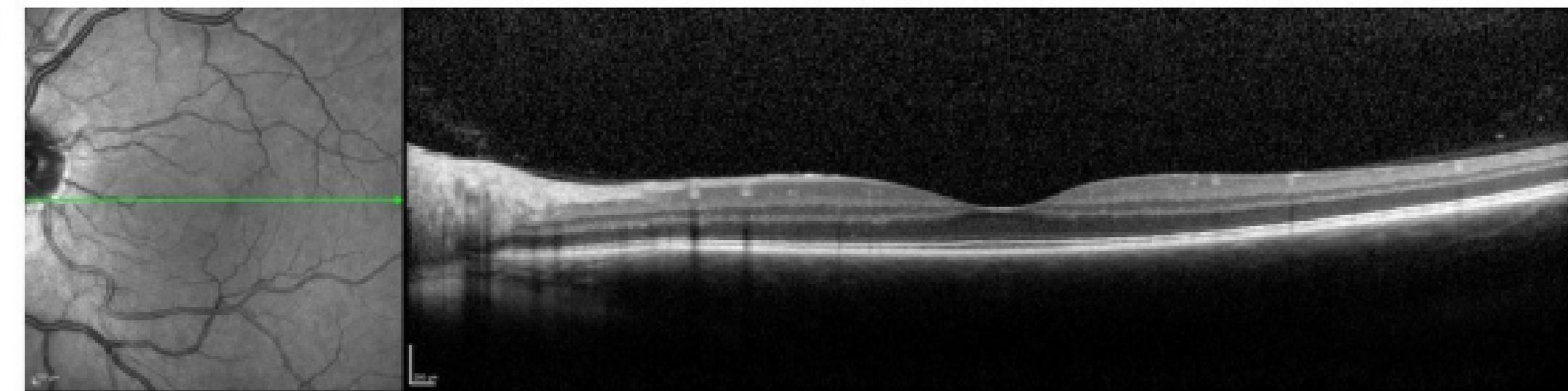
EXAMCT 30° ART (HR) ART(18) Q: 30

HEALTHCARE
EYE CENTRE

A



29/06/2016, OD
IR&OCT 30° ART (HS) ART(85) Q: 33



28/06/2016, OS
IR&OCT 30° ART (HS) ART(85) Q: 28

B