



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2018

THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**La rétinopathie associée aux inhibiteurs de MEK dans le traitement
du mélanome cutané métastatique**

Présentée et soutenue publiquement le 28 novembre 2018 à 18h
Au Pôle Recherche
Par Swera SHAHID

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Rouland

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Labalette

Monsieur le Professeur Mortier

Madame le Docteur Proenca

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Labalette

Avertissement :

**« La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs »**

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS	2
TABLE DES ILLUSTRATIONS	3
INTRODUCTION.....	5
EPIDEMIOLOGIE DU MELANOME CUTANE.....	5
PRISE EN CHARGE DU MELANOME CUTANE METASTATIQUE NON RESECABLE	5
VOIE DES MAP KINASE	6
IMMUNOTHERAPIE	7
LES THERAPIES CIBLEES ET LEURS EFFETS SECONDAIRES	8
STRATEGIE THERAPEUTIQUE	8
LA RETINE : RAPPELS ANATOMIQUES.....	9
ANATOMIE MACROSCOPIQUE DE LA RETINE	9
RÉTINE CENTRALE.....	10
RÉTINE PÉRIPHÉRIQUE	11
ANATOMIE MICROSCOPIQUE DE LA RETINE.....	12
L'EPITHELIUM PIGMENTAIRE	14
LES PHOTORECEPTEURS	16
MEMBRANE LIMITANTE EXTERNE.....	17
COUCHE NUCLEAIRE EXTERNE.....	17
COUCHE PLEXIFORME EXTERNE	18
COUCHE NUCLEAIRE INTERNE.....	18
COUCHE PLEXIFORME INTERNE	18
COUCHE DES CELLULES GANGLIONNAIRES	19
COUCHE DES FIBRES OPTIQUES	19
MEMBRANE LIMITANTE INTERNE.....	19
RAPPORTS EXTERNES DE LA RÉTINE	20
RAPPORTS INTERNES DE LA RÉTINE	20
PHYSIOLOGIE DE L'ADHERENCE RETINIENNE	20
ABSORPTION DU LIQUIDE SOUS-RÉTINIEN.....	20
IMPLICATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES.....	24
IMAGERIE MULTIMODALE DE LA RETINE.....	24
AUTOFLUORESCENCE.....	24

IMAGERIE EN INFRA ROUGE	25
OCT.....	26
ANGIOGRAPHIE A LA FLUORESCEINE.....	32
TEST ELECTROPHYSIOLOGIQUE DE L'EPITHELIUM PIGMENTAIRE : L'ELECTRO-OCULOGRAMME	33
MECANISME DE L'EOG.....	34
ENREGISTREMENT DE L'EOG.....	35
LA RETINOPATHIE ASSOCIEE AUX INHIBITEURS DE MEK ou MEKAR (MEK ASSOCIATED RETINOPATHY): BIBLIOGRAPHIE	36
RESUME DES ETUDES ET DES CAS CONCERNANT LA « MEKAR »	55
CONDUITE A TENIR EN CAS DE RETINOPATHIE	57
PHYSIOPATHOLOGIE DE LA RETINOPATHIE.....	60
NOTRE ETUDE CONCERNANT LA MEKAR DANS LE TRAITEMENT DU MELANOME CUTANE METASTATIQUE.....	62
PATIENTS ET METHODES	62
RESULTATS	63
CARACTERISTQUES DES PATIENTS :.....	63
RESULTATS EN FONCTION DES GROUPES DE TRAITEMENT	64
DISCUSSION	68
CONCLUSION.....	72
ANNEXE 1	73
BIBLIOGRAPHIE	74

RESUME

Les inhibiteurs de MEK en association aux inhibiteurs de BRAF sont de nouvelles thérapies ciblées utilisées en oncologie. Ils constituent une option thérapeutique dans le traitement du mélanome cutané métastatique et sont en cours d'étude pour d'autres cancers métastatiques. Ils ciblent la voie MAPK dans les cellules des mélanomes portant une mutation du gène BRAF.

Les inhibiteurs de MEK sont responsables d'une rétinopathie spécifique (MEKAR) caractérisée par des décollements séreux réiniens multiples, bilatéraux, transitoires, survenant le plus souvent dans le premier mois de traitement, avec restitution ad integrum des structures réiniennes. La rétinopathie n'est pas toujours symptomatique. L'incidence dépend de la molécule utilisée. Il existe plusieurs inhibiteurs de MEK mais seuls deux ont une AMM dans le traitement du mélanome cutané métastatique : le tramétinib et le cobimétinib.

Nous avons réalisé une étude prospective sur les patients porteurs d'un mélanome cutané métastatique suivis dans le service de dermatologie du CHU de Lille en cours de traitement ou ayant été exposé à un inhibiteur de MEK. Nous n'avons pas mis en évidence de rétinopathie pour les 32 yeux de 16 patients en cours de traitement. Quatre patients ont bénéficié d'une imagerie multimodale réinienne à un mois de l'introduction du traitement. Le délai moyen d'exposition à l'inhibiteur de MEK était de 17,3 mois pour les 12 autres patients. Nous n'avons pas mis en évidence de séquelles sur les 14 yeux de 7 patients n'étant plus en cours de traitement. L'exposition moyenne aux inhibiteurs de MEK était de 7 mois chez ces patients avec un délai moyen depuis l'arrêt du traitement de 18,6 mois. L'inhibiteur de MEK le plus utilisé est le tramétinib en association avec le dabrafénib, inhibiteur de BRAF. L'altération de l'électro-oculogramme chez l'ensemble des patients en cours de traitement témoigne d'une modification des flux ioniques des cellules de l'épithélium pigmentaire consécutive à l'inhibition de la voie MAPK dans ces cellules.

En conclusion, dans notre étude, l'utilisation du tramétinib n'entraîne pas de complications réiniennes chez les patients porteurs d'un mélanome cutané métastatique. L'incidence de la rétinopathie est plus importante pour d'autres inhibiteurs de MEK, sans que ces derniers soient pour autant responsables de séquelles visuelles.

LISTE DES ABREVIATIONS

AAO : American academy of ophthalmology
AMM : Autorisation de mise sur le marché
BAV : Baisse d'acuité visuelle
CSRC : Chorioretinopathie séreuse centrale
CHU : Centre hospitalier universitaire
DSR : Décollement séreux rétinien
DMLA : Dégénérescence maculaire liée à l'âge
EOG : Electro-oculogramme
EPR : Epithélium pigmentaire de la rétine
ERK : Extra cellular signal regulated kinase
EZ : Ellipsoid zone
FGF : Fibroblast growth factor
FDA : Food and Drug administration
GABA : Acide gamma amino butyrique
IRR : Infrared reflectance
IZ : Interdigitation zone
ISCEV : International society for clinical electrophysiology of vision
MAPK : Mitogen-activated protein kinase
MEKAR : MEK associated retinopathy
OCT : Optical coherence tomography
OD : Œil droit
OG : Œil gauche
OVCR : Occlusion de la veine centrale de la rétine
SD-OCT : Spectral domain optical coherence tomography
SFO : Société française d'ophtalmologie
SLO : Scanning laser ophthalmoscopy
TGF : Transforming growth factor
VEGF : Vascular endothelial growth factor

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 Action des inhibiteurs de BRAF et de MEK dans la voie de signalisation MAPK.....	7
Figure 2 Coupe histologique de la rétine.	9
Figure 3 Dessin d'une coupe verticale de l'œil.....	10
Figure 4 Image du fond d'oeil et aspect en tomographie à cohérence optique (OCT) en analyse temporelle (time domain)	11
Figure 5 Coupe histologique de la rétine.	13
Figure 6 Schéma de la rétine	13
Figure 7 Schéma d'un bâtonnet et d'un cône	17
Figure 8 Adhérence entre photorécepteurs et épithélium pigmentaire : un phénomène actif.	21
Figure 9 Déshydratation de l'espace sous-rétinien.	23
Figure 10 Autofluorescence cas normal.....	25
Figure 11 Image en infrarouge normale de la macula.....	25
Figure 12 Principe de base de l'OCT conventionnel, dit « Time Domain ».....	26
Figure 13 OCT Time Domain	26
Figure 14 Principe de base de l'OCT dit « Spectral Domain ».....	27
Figure 15 Dessin de la rétine externe montrant des cônes fovéolaires	28
Figure 16 Mesure de la longueur de la zone d'interdigitation	29
Figure 17 Image en tomographie par cohérence optique de type spectral-domain (SD-OCT) montrant une coupe transversale de la rétine et de la choroïde.....	30
Figure 18 Exemple de mesure de l'épaisseur de la choroïde en mode EDI de l'OCT.....	30
Figure 19 Exemple de mesure de l'épaisseur maculaire sur l'OCT.....	31
Figure 20 Exemple d'angiographie à la fluorescéine normale.....	33
Figure 21 Placement des électrodes pour la mesure de l'électro-oculogramme.	35
Figure 22 Imagerie multimodale de la première description clinique de la MEKAR	36
Figure 23 Imagerie multimodale de la MEKAR	39
Figure 24 Différents aspects de la MEKAR.....	42
Figure 25 Apparition et évolution d'un décollement séreux rétinien	43
Figure 26 Imagerie d'un DSR fovéolaire.....	45
Figure 27 Photos de fond d'œil montrant de multiples zones de DSR	46
Figure 28 OCT montrant les DSR multifocaux	47
Figure 29 Exemple de morphologie du DSR dans la MEKAR.....	48
Figure 30 Exemple d'évolution de la MEKAR.....	49

Figure 31 Différences entre la MEKAR et la CRSC	50
Figure 32 Evolution à 6 mois de l'œdème maculaire cystoïde et du DSR sur l'imagerie infra rouge et l'OCT maculaire.....	52
Figure 33 Dépôts sous rétiniens hyperautofluorescents	53
Figure 34 Rôles hypothétiques de MEK/ERK	61
Figure 35 EOG chez un patient de 25 ans avant introduction de cobimetinib	65
Figure 36 Patient de 66 ans EOG avant introduction de trametinib.....	66

INTRODUCTION

EPIDEMIOLOGIE DU MELANOME CUTANE

Le mélanome cutané est le plus agressif de tous les cancers cutanés. Il s'agit d'un cancer développé au dépend des mélanocytes. Il représente 4% de l'ensemble des cancers cutanés mais est la cause de 65% des décès liés à un cancer cutané(1). Dans le monde, on estime à 232 000 le nombre de nouveaux cas diagnostiqués en 2012 parmi lesquels 55 000 décès(2). En Europe, en 2012, 100 000 nouveaux cas ont été diagnostiqués et 22 000 patients sont décédés d'un mélanome cutané(2). En France, les chiffres s'élèvent à 11 176 nouveaux cas et 1672 décès(3). L'incidence du mélanome augmente rapidement dans le monde. C'est le 2^e cancer solide dont l'incidence augmente très rapidement après le cancer du poumon chez la femme (4). On estime que l'incidence est doublée tous les 10-20 ans (5).

PRISE EN CHARGE DU MELANOME CUTANE METASTATIQUE NON RESECABLE

Le diagnostic du mélanome est le plus souvent posé précocement avec possibilité d'exérèse chirurgicale curative associé à un bon pronostic. Chez un certain nombre de patient la maladie est découverte au stade métastatique ou des métastases apparaissent secondairement. La prise en charge des patients présentant une tumeur non résecable ou des métastases est difficile mais a bénéficié de récentes avancées.

Des métastases sont retrouvées chez 15% des patients avec un taux de survie à 5 ans de 15 à 22% (6). Antérieurement, la chimiothérapie par dacarbazine était considérée comme le traitement de première ligne mais la réponse au traitement était uniquement de 5 à 12%, la médiane de survie sans progression de moins de 2 mois et la médiane de survie de 6,4 à 9,1 mois (7–10). Les traitements actuellement utilisés sont l'immunothérapie et/ou les thérapies ciblées qui inhibent la voie MAPK dans les mélanomes avec mutation BRAF V600. Le pronostic a été amélioré par ces nouvelles thérapeutiques.

VOIE DES MAP KINASE

La cascade de signalisation MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) est une voie de signalisation intracellulaire clé qui permet la transduction de multiples signaux de prolifération et de différenciation à partir de l'environnement extracellulaire vers le noyau pour activer la croissance et la différenciation cellulaire (11,12). Cette voie contrôle également la migration cellulaire, l'angiogenèse et l'apoptose. Il s'agit d'un des piliers de la biologie moléculaire cellulaire. Sa dérégulation est impliquée dans presque 1/3 des cancers (13).

Cette voie est hautement impliquée dans la physiopathologie du mélanome. Une des protéines de cette voie est la protéine BRAF. Environ 40 à 50 % de tous les mélanomes présentent une mutation activatrice du gène BRAF (14,15). Ce gène est situé sur le chromosome 7. Il s'agit d'un gène oncogène.

La mutation la plus fréquente est la mutation V600E correspondant à un changement d'acide aminé en position 600 avec une valine (V) remplacée par un acide glutamique (E). L'autre mutation fréquemment rencontrée est la mutation V600K (Valine remplacée par une Lysine). Normalement la protéine BRAF est activée et inactivée en fonction des signaux contrôlant la prolifération cellulaire. La mutation entraîne une activation constante de cette protéine qui transmet alors via la voie MAPK des signaux vers le noyau. Cela contribue à la croissance tumorale en permettant aux cellules anormales de se diviser et de proliférer de manière incontrôlée.

Cette mutation se retrouve également dans les cancers colorectaux, ovariens, thyroïdiens, et pulmonaires (16).

Ces dernières années, des traitements qui interagissent avec la voie MAPK ont été développés pour les mélanomes avec mutation BRAF V600 et plusieurs thérapies ciblées ont une AMM dans cette indication (17).

Il existe deux types de thérapies ciblées : les inhibiteurs de BRAF (vemurafenib et dabrafenib) et les inhibiteurs de MEK (cobimetinib et trametinib).

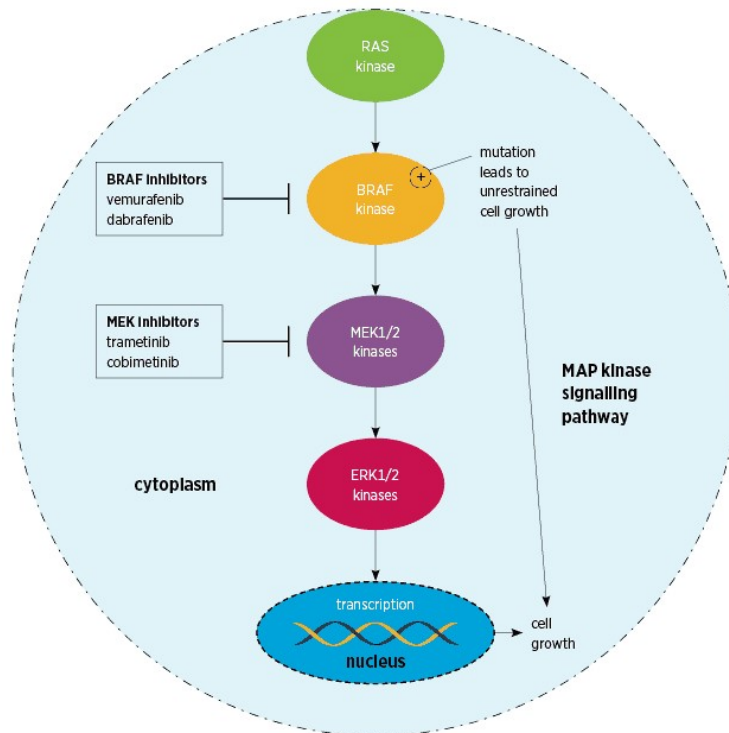


Figure 1 Action des inhibiteurs de BRAF et de MEK dans la voie de signalisation MAPK (18).

IMMUNOTHERAPIE

L'autre option thérapeutique dans le mélanome métastatique est l'immunothérapie car les cellules du mélanome sont très immunogènes et peuvent donc être la cible de ce type d'agent thérapeutique(19). L'immunothérapie permet la reconnaissance et la destruction des cellules cancéreuses par les lymphocytes T cytotoxiques du patient. Les molécules sont l'ipilimumab, le nivolumab et le pembrolizumab.

Le taux de réponse est moins important qu'avec le traitement combiné anti-MEK et anti-BRAF mais des études sont en cours pour de nouvelles immunothérapies.

LES THERAPIES CIBLEES ET LEURS EFFETS SECONDAIRES

Le vemurafenib (AMM 2012) et le dabrafenib (AMM 2013) sont des inhibiteurs des protéines kinases BRAF. Ils étaient initialement utilisés en monothérapie mais un échappement thérapeutique était observé. Ils sont donc actuellement toujours utilisés en combinaison avec un inhibiteur de MEK. Deux inhibiteurs MEK ont l'autorisation de mise sur le marché en Europe : le cobimetinib (AMM 2015) et le trametinib (AMM 2014).

Les deux associations dans le traitement de première ligne des mélanomes non résecables ou métastatiques porteurs d'une mutation BRAF V600 sont : dabrafenib/trametinib et vemurafenib/cobimetinib.

Concernant la durée de ce traitement, il est poursuivi jusqu'à l'apparition d'une toxicité non acceptable. Il est également interrompu si le patient n'en tire plus de bénéfice.

Les thérapies ciblées se présentent sous la forme de comprimés à prendre quotidiennement (deux fois par jour pour les anti-BRAF et une fois par jour pour les anti-MEK, avec uniquement pour le cobimetinib un arrêt 7 jours par mois).

Les effets secondaires de ces thérapies ciblées sont multiples, parmi lesquels il existe des effets secondaires ophtalmologiques.

Les anti-BRAF sont associés à la survenue d'uvéïtes. Les anti-MEK sont responsable de décollement séreux rétiens et plus rarement d'occlusion de la veine centrale de la rétine.

Il existe environ 13 inhibiteurs de MEK ayant été évalués dans les essais thérapeutiques pour le traitement de différents types de cancers.

STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge du mélanome métastatique est toujours discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire. Les patients sont souvent inclus dans des essais thérapeutiques. Actuellement la stratégie thérapeutique dépend de la présence ou non d'une mutation BRAF recherchée sur la tumeur primitive ou les lésions métastatiques. Si la mutation est présente soit une association anti-MEK anti-BRAF soit une immunothérapie sont instaurées. En cas de BRAF sauvage une immunothérapie sera débutée.

LA RETINE : RAPPELS ANATOMIQUES

ANATOMIE MACROSCOPIQUE DE LA RETINE adapté à partir du rapport SFO 2016

La rétine tapisse la surface interne du globe oculaire. Elle s'étend de la papille à l'ora serrata. Il s'agit d'une fine membrane rosée transparente très vascularisée, en relation sur son versant externe avec la choroïde par l'intermédiaire de l'épithélium pigmentaire et sur son versant interne avec le vitré par l'intermédiaire de la membrane limitante interne de la rétine.

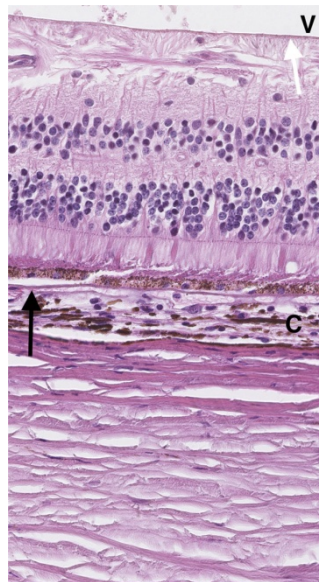


Figure 2 Coupe histologique de la rétine. La rétine repose sur la choroïde (C), dont elle est séparée par la membrane de Bruch (flèche noire). Elle est bordée à sa partie interne par la membrane limitante interne (flèche blanche) la séparant du vitré (V) RAPPORT SFO 2016

À l'extrême périphérie, l'ora serrata est une zone de transition entre la rétine et les corps ciliaires.

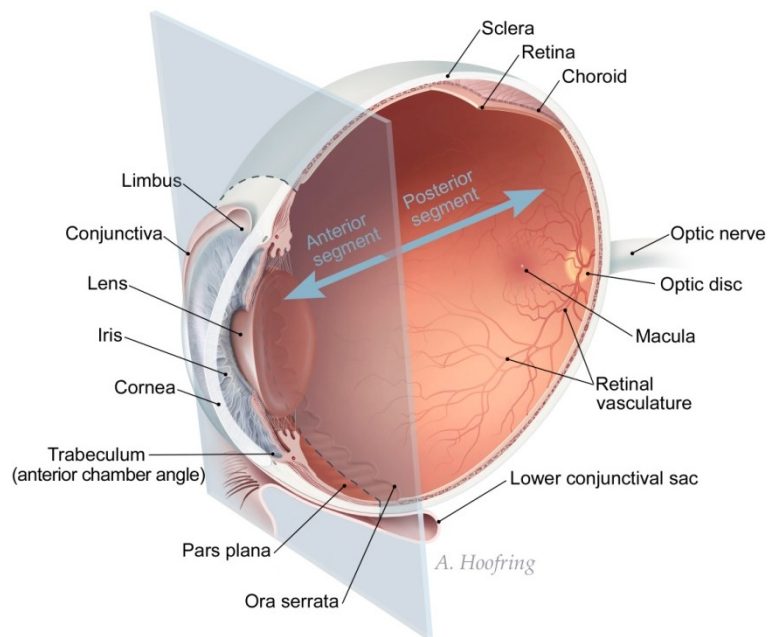


Figure 3 Dessin d'une coupe verticale de l'œil PUBMED HEALTH

En postérieur, toutes les couches rétiniennes s'interrompent à l'exception de la couche des fibres nerveuses pour former la tête du nerf optique.

La rétine peut être subdivisée en deux grandes parties : la rétine centrale et la rétine périphérique.

RÉTINE CENTRALE

La partie centrale mesure 5 à 6 mm. Elle est située au pôle postérieur de l'œil entre les arcades vasculaires temporales. Elle comporte la région maculaire, la fovéa et la fovéola (figure 4).

La région maculaire est la zone qui englobe la fovéa et les régions para et péri fovéales qui l'entourent.

La fovéa est une zone elliptique dont les dimensions sont : 1,5 mm de largeur, 1 mm de hauteur. Elle se situe approximativement au centre de la rétine, en temporal par rapport au nerf optique. Son aspect légèrement jaunâtre est dû à la présence d'un pigment xanthophylle.

La fovéola est la dépression centrale de la fovéa. Elle est située à deux diamètres papillaires en dehors du bord temporal de la papille. Son diamètre est de 350 μm . Le clivus borde latéralement la dépression fovéolaire. Les capillaires rétiniens s'arrêtent à 300 μm du centre de la fovéola, limitant ainsi une aire avasculaire centrale de 500 à 600 μm de diamètre.

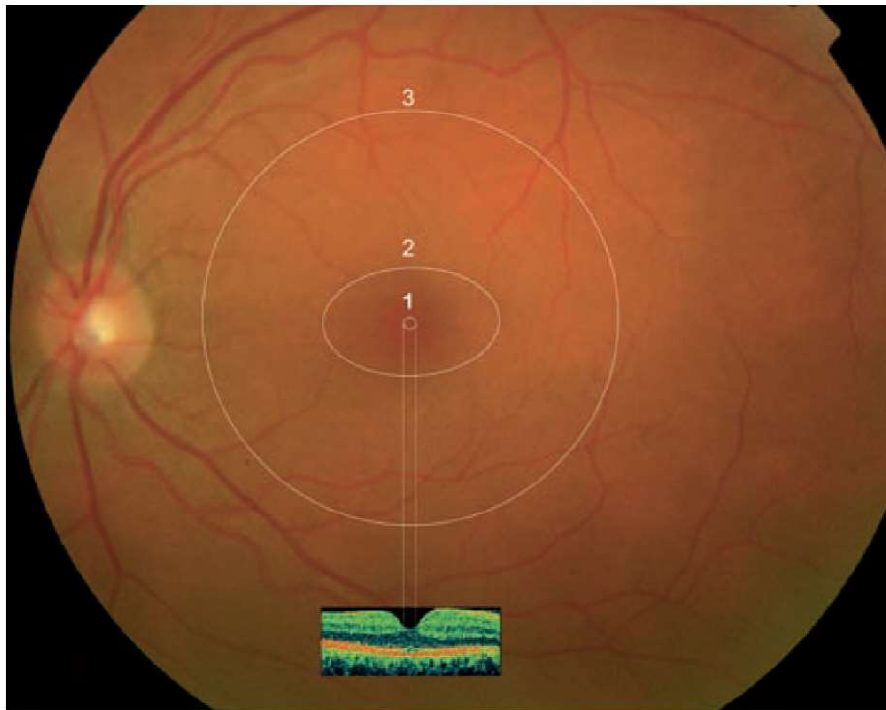


Figure 4 Image du fond d'œil et aspect en tomographie à cohérence optique (OCT) en analyse temporelle (time domain) cf. infra 1. Fovéola. 2. Fovéa. 3. Région maculaire
RAPPORT SFO 2011

RÉTINE PÉRIPHÉRIQUE

La partie périphérique peut être subdivisée en quatre zones :

- la périphérie proche, au contact du pôle postérieur, qui mesure 1,5 mm ;
- la périphérie moyenne qui s'étend 3 mm ;
- la périphérie éloignée qui s'étend sur 9 à 10 mm du côté temporal et 16 mm du côté nasal ;
- l'ora serrata ou extrême périphérie qui mesure 2,1 mm en temporal et 0,8 mm en nasal.

ANATOMIE MICROSCOPIQUE DE LA RETINE

La rétine est composée de deux tissus : la neurorétine et l'épithélium pigmentaire de la rétine (EPR). Ce dernier est composé d'une couche monocellulaire de cellules épithéliales qui contiennent des mélanosomes dont le rôle est de synthétiser et stocker les pigments de mélanine.

La neurorétine est un tissu d'origine neuroectodermique, dérivé du diencephale, stratifié et composé de six types de cellules neuronales (deux types de photorécepteurs : cônes et bâtonnets, cellules horizontales, bipolaires, amacrines et ganglionnaires) et de trois types de cellules gliales (cellules gliales de Müller, astrocytes et cellules microgliales) (20). Chacun de ces types cellulaires est localisé dans une couche rétinienne particulière. La neurorétine est ainsi organisée en couches de noyaux cellulaires alternant avec des couches de synapses et de prolongements de cellules gliales (20).

Dix couches histologiques sont ainsi définies et peuvent être mise en évidence en tomographie par cohérence optique. De la plus externe à la plus interne, les différentes couches sont :

- L'épithélium pigmentaire
- La zone ellipsoïde
- La membrane limitante externe
- La couche nucléaire externe
- La couche plexiforme externe
- La couche nucléaire interne
- La couche plexiforme interne
- La couche des cellules ganglionnaires
- La couche des fibres optiques
- La membrane limitante interne

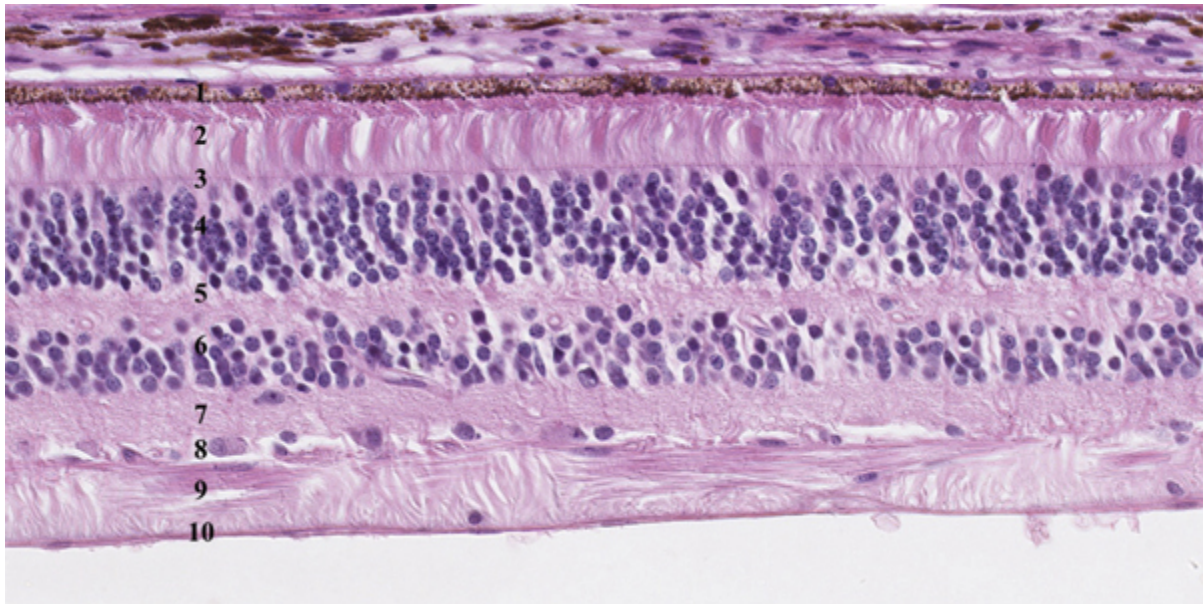


Figure 5 Coupe histologique de la rétine, qui est constituée de dix couches.

1 : épithélium pigmentaire ; 2 : photorécepteurs ; 3 : membrane limitante externe ; 4 : couche nucléaire externe ; 5 : couche plexiforme externe ; 6 : couche nucléaire interne ; 7 : couche plexiforme interne ; 8 : couche des cellules ganglionnaires ; 9 : couche des fibres ; 10 : membrane limitante interne

Rapport SFO 2016

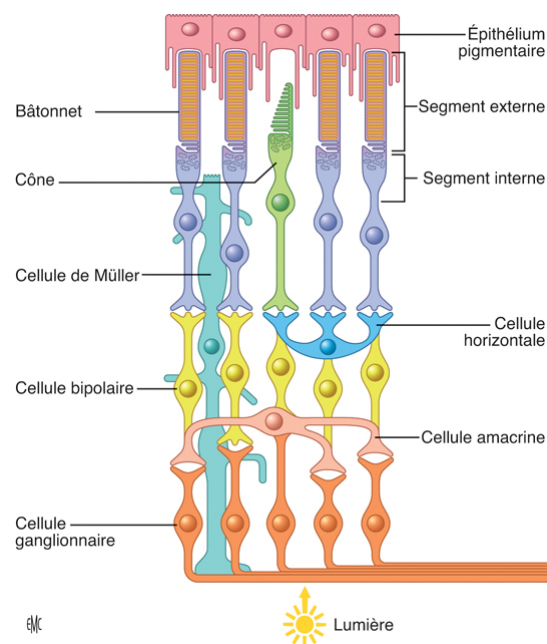


Figure 6 Schéma de la rétine. La lumière traverse plusieurs couches de cellules nerveuses et gliales (ganglionnaires, amacrines, bipolaires, horizontales, Müller) avant d'atteindre les photorécepteurs (cônes et bâtonnets) et ensuite l'épithélium pigmentaire rétinien. (20)

L'EPITHELIUM PIGMENTAIRE

La monocouche d'EPR est un élément essentiel de la rétine. Elle possède des propriétés physiques de barrière hémato rétinienne externe, des propriétés optiques, et surtout, de nombreuses activités métaboliques. Elle occupe une situation stratégique entre les photorécepteurs et la choriocapillaire et son intégrité est fondamentale pour le fonctionnement normal de la rétine, en particulier des photorécepteurs (20). En cas d'altération de l'épithélium pigmentaire rétinien, photorécepteurs et choriocapillaires s'atrophient. Les cellules de l'épithélium pigmentaire sont fortement polarisées.

L'épithélium pigmentaire est responsable de l'adhésion de la rétine neurosensorielle, à la fois par l'interdigitation de ses villosités avec les photorécepteurs mais encore plus en raison de l'existence d'une pompe ionique (20). Il est directement impliqué dans le système visuel par son activité métabolique au niveau de la transduction visuelle, mais aussi par la phagocytose des segments externes « usagés » des photorécepteurs (20).

Il est le site de synthèse ou de stockage de nombreux facteurs de croissance (FGF, VEGF, TGF- β) et interagit avec les types cellulaires avoisinants, en particulier les photorécepteurs (20).

La membrane plasmique des cellules de l'épithélium pigmentaire présente de nombreuses villosités aux pôles apical et basal, ce qui permet une augmentation de la surface des échanges métaboliques entre EPR et choriocapillaire et un transport ionique actif au travers de l'EPR.

La face latérale de la membrane plasmique est régulière. Elle est pourvue de *zonulae occludens* (jonctions intercellulaires serrées, fusion de deux membranes cellulaires adjacentes sans espace intercellulaire détectable) et *zonulae adherens* (jonctions adhérentes maintenant un espace intercellulaire)(20), ces deux types de jonctions formant la barrière hémato-rétinienne externe. Elle empêche le passage passif des macromolécules entre choroïde et photorécepteurs. Sur sa face interne, elle est en rapport avec les segments externes des photorécepteurs.

Différents types de grains de pigments sont présents dans les cellules épithéliales. Les deux principaux sont la mélanine et la lipofuscine (20). La mélanine se situe au sommet de la cellule et permet l'absorption de l'excès de photons. Les mélanosomes constituent les

différents stades de la mélanisation pour résulter dans la formation des grains de mélanine (20). La lipofuscine se situe dans la partie centrale et basale de la cellule. Les grains de lipofuscine s'accumulent avec l'âge. Ils sont constitués de lipides non digérés et de résidus protéiques entourés d'une membrane (20).

Les cellules de l'EPR permettent le renouvellement des articles externes des photorécepteurs (une cellule épithéliale pour environ 30 à 40 photorécepteurs). Ce renouvellement est continu et rapide. Chaque jour, 30 à 100 disques sont synthétisés et un nombre identique de disques utilisés sont phagocytés (20). La phagocytose est un processus essentiel pour la survie des photorécepteurs. Sur une période de 80 ans, chaque cellule de l'EPR dégrade près de 100 millions de disques membranaires (20).

Les disques isolés dans la vacuole d'endocytose sont transportés du pôle apical de la cellule de l'épithélium pigmentaire vers la partie basale où on assiste à une fusion avec les lysosomes primaires. Ces derniers contiennent de multiples enzymes qui permettent une « digestion » complète des membranes constituant les segments externes. Après « digestion », certains des composants membranaires sont réutilisés par l'épithélium pigmentaire rétinien ou les photorécepteurs pour permettre le renouvellement rapide membranaire. Les produits de dégradation sont excrétés vers la choroïde. La digestion incomplète des disques et le réarrangement anormal des acides gras polyinsaturés membranaires conduisent à la formation, puis à l'accumulation avec l'âge, de lipofuscine et de déchets (20).

La capacité de phagocytose des cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien permet un renouvellement total des articles externes des bâtonnets en 10 jours chez l'homme (20).

L'EPR a un rôle important dans le stockage et le métabolisme de la vitamine A ainsi que de ses composés apparentés : les rétinoïdes. La photo réception implique un « bleaching » des pigments visuels, et l'EPR est requis pour la régénération de ces pigments (20).

L'EPR a un rôle de contrôle des échanges de nutriments solubles dans l'eau et de métabolites entre la choroïde et l'espace sous-rétinien. En effet, il existe des jonctions serrées entre les cellules de l'EPR qui empêchent une voie de passage para cellulaire.

L'EPR absorbe le Na^+ , le Cl^- , l' HCO_3^- et le K^+ . Plusieurs mécanismes de transport de ces ions ont été identifiés (cf. infra), tant au niveau de la membrane plasmique apicale (côté rétine) que basale (côté choroïde) (20). D'autres mécanismes de transport ont aussi été décrits

pour l'acide lactique, le glucose, l'acide gamma aminobutyrique (GABA), la fluorescéine et les acides aminés (20).

En situation physiologique, les cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine ont une capacité de prolifération limitée (21).

LES PHOTORECEPTEURS

Segment externe

Le segment externe du photorécepteur constitue la partie photosensible du photorécepteur. Il est formé par des replis de la membrane plasmique, créant un empilement de saccules ou disques (environ 1 000 disques par photorécepteur) (20). Ces disques sont sans cesse renouvelés et phagocytés par les cellules de l'EPR. Le segment externe des cônes est constitué d'invaginations horizontales de la membrane plasmique. Le segment externe des bâtonnets, de forme plus allongée, est constitué dans sa partie inférieure d'invaginations membranaires horizontales et dans sa partie supérieure de disques membranaires individualisés (20). Les segments externes des bâtonnets et des cônes contiennent les photo pigments. Ils sont entourés par les microvilli (3 à 10 μm) des cellules de l'EPR (20).

Segment interne

Il contient la machinerie métabolique et est lui-même divisé en deux parties : l'ellipsoïde et la myoïde (19). L'ellipsoïde contient en abondance des mitochondries et des micro filaments organisés en faisceaux. La zone myoïde, située dans la partie inférieure du segment interne, contient un réticulum endoplasmique abondant et un appareil de Golgi très développé. Les segments internes sont séparés entre eux par des prolongements de cellules gliales de Müller (20).

Le segment interne et le segment externe sont reliés par un cil connecteur. Les segments externes des cônes se raccourcissent en périphérie, alors que ceux des bâtonnets gardent une longueur constante.

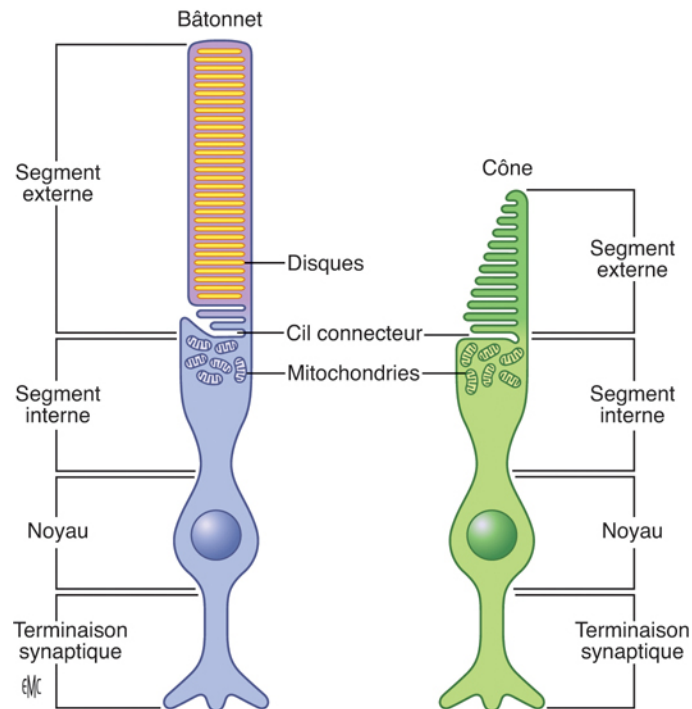


Figure 7 Schéma d'un bâtonnet et d'un cône. Le segment externe des bâtonnets contient un empilement de disques entourés d'une membrane plasmique alors que celui des cônes résulte d'un repliement de sa membrane plasmique. Un cil connecteur permet de relier les segments externe et interne. Le segment interne contient la machinerie métabolique nécessaire au fonctionnement de ces cellules nerveuses. (20)

MEMBRANE LIMITANTE EXTERNE

Il ne s'agit pas d'une vraie membrane mais correspond plutôt à une zone de densification située entre la couche nucléaire externe et les segments internes des photorécepteurs. Ces densifications correspondent à des jonctions adhérentes entre les photorécepteurs et les cellules gliales de Müller (20).

COUCHE NUCLEAIRE EXTERNE

Elle contient les corps cellulaires des photorécepteurs avec leur cytoplasme et leur noyau.

Dans la rétine il existe un seul type de bâtonnet et quatre types de cônes spécifiques de chaque couleur détectée (rouge, bleu, vert et violet).

Les bâtonnets sont responsables de la vision périphérique, la détection de mouvement et la vision nocturne (ou vision scotopique) (20). Ils ont une très grande sensibilité car un seul

photon est capable d'exciter un bâtonnet. Les cônes, moins nombreux, sont responsables de la vision diurne (ou vision photopique) et permettent de différencier les couleurs (20).

La rétine humaine contient en moyenne 4,6 millions de cônes et 92 millions de bâtonnets.

Les photorécepteurs sont des neurones très spécialisés, seuls capables de photo transduction. La photo transduction correspond à l'ensemble des étapes qui vont de la détection du photon lumineux jusqu'à l'ébauche d'une réponse sensorielle. Il s'agit de la transformation d'une énergie électromagnétique purement physique, en une énergie métabolique qui correspond à la genèse d'un signal électro physiologique (20).

COUCHE PLEXIFORME EXTERNE

Elle est formée des synapses entre les photorécepteurs et les cellules bipolaires et horizontales, lesquelles forment une couche plus épaisse, la « couche des fibres de Henle », dans la région maculaire (20). La couche plexiforme externe s'affine en rétine périphérique. Les prolongements des cellules gliales de Müller se trouvent également dans cette couche.

COUCHE NUCLEAIRE INTERNE

Elle contient les corps cellulaires de quatre types de cellules : les cellules horizontales, les cellules bipolaires, les cellules amacrines et les cellules gliales de Müller.

Au niveau fovéolaire, la couche nucléaire interne s'interrompt.

COUCHE PLEXIFORME INTERNE

Elle est le siège des synapses entre les cellules bipolaires et amacrines et les cellules ganglionnaires. Elle est absente au niveau de la fovéa (20).

COUCHE DES CELLULES GANGLIONNAIRES

Les cellules ganglionnaires sont les neurones qui collectent l'information visuelle pour la transmettre au système nerveux central (20). Leurs noyaux sont localisés dans la couche nucléaire la plus interne de la rétine, appelée la couche des cellules ganglionnaires, mais on peut également trouver plus rarement des noyaux de cellules ganglionnaires dans la plexiforme interne et dans la nucléaire interne. Les cellules ganglionnaires sont des cellules qui forment des synapses, par l'intermédiaire de leur dendrite, avec les cellules bipolaires et les cellules amacrines dans la couche plexiforme interne (20). Les signaux des photorécepteurs sont en effet relayés vers les cellules ganglionnaires par un réseau d'inter neurones. Chaque type d'inter neurones rétiniens (cellules horizontales, bipolaires, amacrines) joue un rôle spécifique dans la mise en forme du signal des photorécepteurs transmis à travers la rétine.

Les axones des cellules ganglionnaires convergent vers la papille pour constituer le nerf optique.

COUCHE DES FIBRES OPTIQUES

La couche des fibres optiques est plus épaisse autour de la papille où les fibres convergent. Les fibres convergent au nerf optique avec une orientation radiaire, sauf pour ce qui concerne les fibres maculaires qui forment un réseau rectiligne interpapillomaculaire (20). Le faisceau temporal correspond à toutes les fibres situées en dehors de la papille et le faisceau nasal à celles situées en dedans de la papille. Le faisceau temporal étant moins dense, le bord temporal de la couche des fibres optiques est moins charnu que le côté nasal (20).

MEMBRANE LIMITANTE INTERNE

Les pieds des cellules gliales de Müller reposent sur cette membrane basale. D'autres cellules gliales sont en contact avec elle (en particulier les astrocytes et des cellules micro gliales). Du collagène vitréen est adhérent à la face interne de la membrane tandis que la face externe est irrégulière et suit les prolongements de cellules gliales de Müller (20).

RAPPORTS EXTERNES DE LA RÉTINE

L'épithélium pigmentaire repose sur la choroïde et adhère fortement à la membrane de Bruch qui limite en dedans cette couche vasculaire. La choroïde contient principalement des vaisseaux : artères, veines, capillaires formant la choriocapillaire. Elle assure, par ses capillaires fenestrés, les apports métaboliques des couches les plus externes de la rétine.

RAPPORTS INTERNES DE LA RÉTINE

La membrane limitante interne, constituée des membranes basales ou pieds des cellules de Müller, est au contact du corps vitré : la base du vitré en avant et la membrane hyaloïde postérieure en arrière.

PHYSIOLOGIE DE L'ADHERENCE RETINIENNE d'après le rapport SFO 2011

ABSORPTION DU LIQUIDE SOUS-RÉTINIEN

L'adhérence entre photorécepteurs et épithélium pigmentaire est un processus actif, permis par une absorption constante de liquide sous-rétinien. Cette adhérence est sous la dépendance d'un transport actif de chlore hors de l'espace sous-rétinien (figure 8). C'est cette adhérence étroite entre l'épithélium pigmentaire et le photorécepteur qui rend possible le renouvellement de l'article externe du photorécepteur.

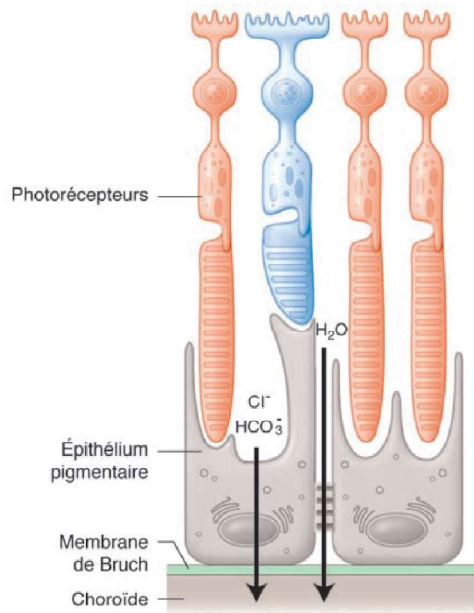


Figure 8 Adhérence entre photorécepteurs et épithélium pigmentaire : un phénomène actif. L'absorption constante de liquide sous-rétinien est liée à un transport transépithélial de chlore (Cl^-) et de bicarbonate (HCO_3^-) hors de l'espace sous-rétinien. RAPPORT SFO 2011

Dans les conditions physiologiques, l'adhérence entre les articles externes des photorécepteurs et la membrane apicale de l'épithélium pigmentaire est liée à deux éléments : la matrice extracellulaire et les facteurs hydrodynamiques.

MATRICE EXTRACELLULAIRE

La matrice extracellulaire inter photorécepteur de type mucopolysaccharidique enveloppe la membrane de l'article externe du photorécepteur et la membrane apicale des microvillosités de l'épithélium pigmentaire, ce qui permet une continuité entre ces deux cellules. La composition ionique de la matrice dépend du niveau d'éclairement de la rétine. En effet, la concentration en potassium diminue lors de la stimulation lumineuse du bâtonnet. Il en résulte une sécrétion apicale (sous-rétinienne) de potassium par l'épithélium pigmentaire ce qui provoque une hydratation de l'espace sous-rétinien. Ces changements hydroélectriques entraînent une modification réversible de la configuration de la matrice inter photorécepteur du bâtonnet. La matrice du cône est quant à elle peu modifiée. Ainsi, la matrice extracellulaire est probablement un facteur majeur de l'adhérence rétinienne, étroitement liée à sa composition en eau et en électrolytes, elle-même régulée par les facteurs hydrodynamiques (22).

FACTEURS HYDRODYNAMIQUES

Les facteurs hydrodynamiques sont : la pression hydrostatique, la pression oncotique, les transports actifs.

PRESSION HYDROSTATIQUE

La pression hydrostatique correspond à la pression exercée par un liquide (le vitré) sur un solide immergé (la rétine). Le rôle de ce paramètre dans le maintien de la rétine est probablement négligeable dans les conditions physiologiques (23).

PRESSION ONCOTIQUE

La concentration en macromolécules, notamment en protéines, est inférieure à celle du plasma. Il existe donc un gradient oncotique entre l'espace sous-rétinien et la choriocapillaire qui est en faveur d'un passage d'eau vers la choriocapillaire.

TRANSPORT ACTIF

L'eau produite en grande quantité dans la rétine par le métabolisme des photorécepteurs et les inter neurones, rend nécessaire un efflux continu de l'eau depuis les espaces intercellulaires. Dans les couches les plus internes de la rétine, ce sont les cellules de Müller qui ont ce rôle. Dans l'espace sous-rétinien, c'est l'épithélium pigmentaire qui est responsable de cette déshydratation permanente. L'épithélium pigmentaire constitue une barrière sélective au passage de certaines molécules chargées. Dans les conditions physiologiques, l'absorption d'eau par l'épithélium pigmentaire est dirigée par le transport de l'ion chlore et de l'ion bicarbonate de la rétine vers la choriocapillaire (24).

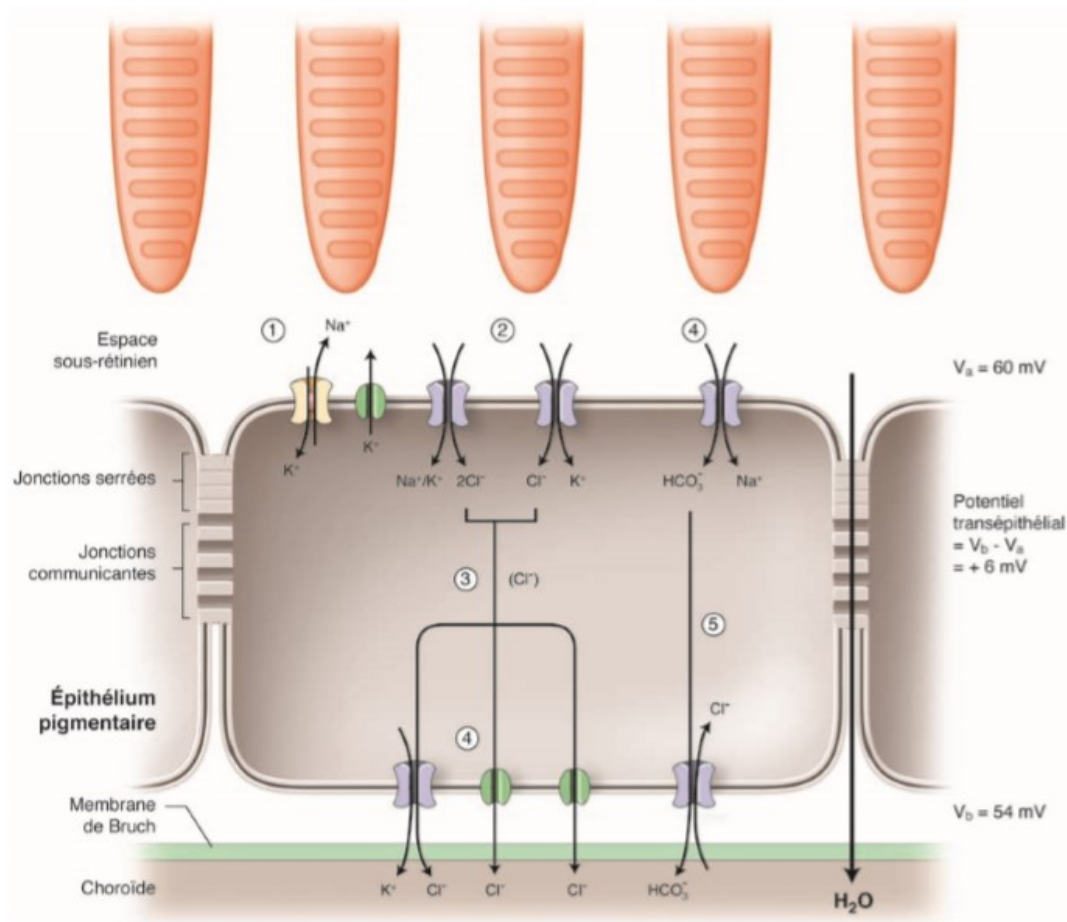


Figure 9 Déshydratation de l'espace sous-rétinien. (RAPPORT SFO 2011) La déshydratation de l'espace sous-rétinien est essentielle pour permettre l'adhérence des photorécepteurs à l'épithélium pigmentaire. Elle est la conséquence du passage continu de l'eau de la face apicale vers la face basolatérale des cellules de l'épithélium pigmentaire (principalement par voie transépithéliale via des aquaporines, plutôt que par voie paracellulaire). Ce flux orienté est dirigé par le transport des ions chlore (Cl^-) et bicarbonates (HCO_3^-) vers la choroïde

1 La pompe Na^+/K^+ -ATPase de la membrane apicale est à l'origine du gradient électrochimique nécessaire aux transports transépithéliaux. Des canaux spécifiques à potassium répondent à cette entrée de potassium par un efflux.

2 Ces gradients de sodium et potassium favorisent l'entrée de l'ion chlore par le cotransporteur $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ et le cotransporteur K^+/Cl^- .

3 La concentration intracellulaire en ions chlore $[\text{Cl}^-]$ est élevée (20 à 60 mM), encore augmentée par un antiport basolatéral $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$.

4 Le chlore quitte la cellule par plusieurs types de canaux situés à la face basolatérale : cotransporteur K^+/Cl^- , canaux à chlore calcium-dépendants, canaux à chlore voltage-dépendants, canal CFTR.

5 Le gradient apical de sodium favorise également l'entrée de bicarbonates HCO_3^- par le cotransporteur $\text{HCO}_3^-/\text{Na}^+$, les bicarbonates quittant la cellule par l'antiport de la face basolatérale.

IMPLICATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

En pathologie, la séparation entre l'épithélium pigmentaire et les photorécepteurs survient quand les capacités de déshydratation de l'espace sous-rétinien sont débordées.

Le décollement séreux rétinien représente une accumulation de fluide entre la neurorétine et l'épithélium pigmentaire. Il s'agit de la cause la moins fréquente de décollement de rétine parmi le décollement de rétine rhégmato-gène et tractionnel. Les couches de la rétine sont en général intactes. Le décollement séreux rétinien traduit une altération des processus biologiques et/ou des pressions hydrostatiques et osmotiques qui normalement maintiennent le fluide en dehors de l'espace sous rétinien via l'épithélium pigmentaire au sein de la choroïde.

IMAGERIE MULTIMODALE DE LA RETINE

AUTOFLUORESCENCE

C'est une méthode d'imagerie qui permet de mesurer l'intensité et la localisation de l'autofluorescence du fond d'œil. Le principal intérêt est d'évaluer l'état de l'épithélium pigmentaire rétinien. L'autofluorescence provient principalement de la lipofuscine contenue dans les lysosomes des cellules de l'épithélium pigmentaire.

Le signal d'autofluorescence est dû aux fluorophores des granules de lipofuscine. La lipofuscine correspond à la dégradation incomplète des articles externes des photorécepteurs : lipides, protéines, rétinoïdes. Visualiser la lipofuscine permet d'analyser certaines anomalies métaboliques au niveau de l'épithélium pigmentaire.

L'autofluorescence est augmentée dans les pathologies affectant l'épithélium pigmentaire. Elle est diminuée en cas d'atrophie de l'épithélium pigmentaire.

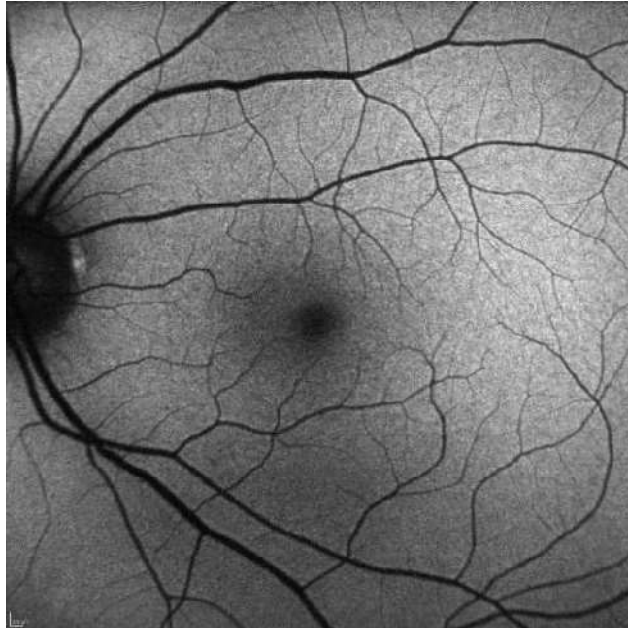


Figure 10 Autoflorescence cas normal
Distribution topographique régulière en intensité
Diminution du signal dans l'aire maculaire (absorption par le pigment xanthophylle)
Les vaisseaux apparaissent noirs, dû à l'absorption par les composants du sang

IMAGERIE EN INFRA ROUGE

La longueur d'onde infra rouge permet de mieux visualiser les anomalies profondes de la rétine. Cette imagerie permet ainsi de mieux délimiter les décollements séreux rétiniens.



Figure 11 Image en infrarouge normale de la macula

OCT

L'OCT (optical coherence tomography) permet une imagerie en coupe antéro-postérieure de la rétine. C'est une technique d'imagerie non invasive, sans contact qui produit une résolution de l'ordre du micromètre. L'image obtenue dépend du délai de retour ou d'écho de la lumière réfléchi à partir des microstructures rétiniennes. Le principe de l'OCT est basé sur l'interférence partielle entre le faisceau lumineux réfléchi par la rétine et un faisceau réfléchi par un miroir de référence.

Principe de base de l'OCT conventionnel, dit « Time Domain » :

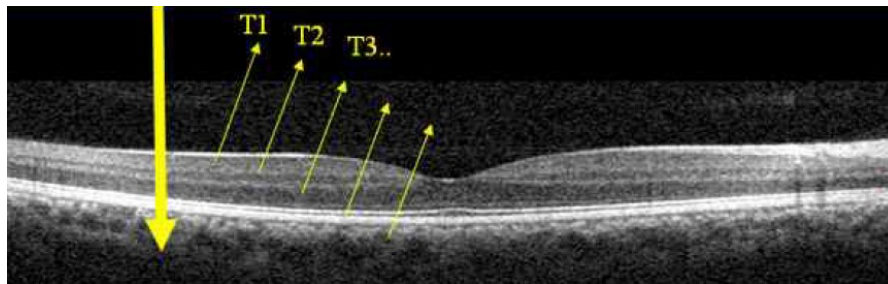


Figure 12 Principe de base de l'OCT conventionnel, dit « Time Domain »

Chaque signal lumineux, réfléchi à T1, T2, T3, est reçu à des temps différents en fonction de la position du miroir et de la profondeur dans la rétine. La résolution de l'image obtenue est moins bonne qu'avec l'OCT « Spectral Domain »

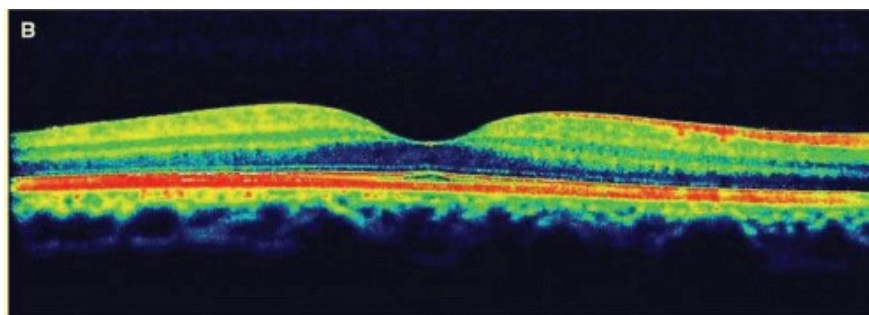


Figure 13 OCT Time Domain

Principe de base de l'OCT dit « Spectral Domain » basé sur la transformée de Fourier :

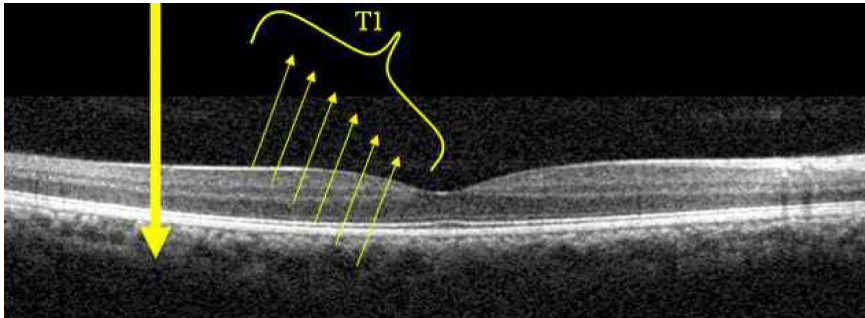


Figure 14 Principe de base de l'OCT dit « Spectral Domain »

L'ensemble des signaux lumineux réfléchis, provenant des diverses couches, est reçu simultanément sur le spectromètre.

L'OCT permet de mettre en évidence les différentes couches histologiques décrites précédemment, par l'alternance de bandes hypo et hyper réfléchives.

En plus de ces structures, certaines zones ont été définies par « the international nomenclature for optical coherence tomography » (25).

- La zone myoïde : il s'agit de la bande hypo réfléchive entre la membrane limitante externe et la zone ellipsoïde. Histologiquement, il s'agirait de la portion myoïde des segments internes des photorécepteurs et la faible réflectivité serait due à la faible densité de mitochondries dans cette zone par rapport à la zone ellipsoïde.
- La zone ellipsoïde est appelée également jonction segment interne et segment externe des photorécepteurs mais cette corrélation anatomique est sujette à discussion. En effet, la réflectivité de cette zone est élevée et l'épaisseur importante. Une simple zone de jonction n'aurait pas ces caractéristiques. Cette zone correspondrait plutôt à la zone ellipsoïde des photorécepteurs, correspondant à la partie externe du segment interne des photorécepteurs(26). Cette zone est riche en mitochondries ce qui expliquerait son hyper réflectivité.

- La zone d'interdigitation est une bande hyper réfléchive qui correspondrait à l'interdigitation des processus ou segments apicaux des cellules de l'épithélium pigmentaire avec les segments externes des cônes. Elle n'est pas toujours bien individualisée par rapport à l'épithélium pigmentaire sous jacent. Lorsqu'elle est individualisable, elle n'est présente qu'au niveau du pôle postérieur où la densité de cônes est la plus élevée (27).

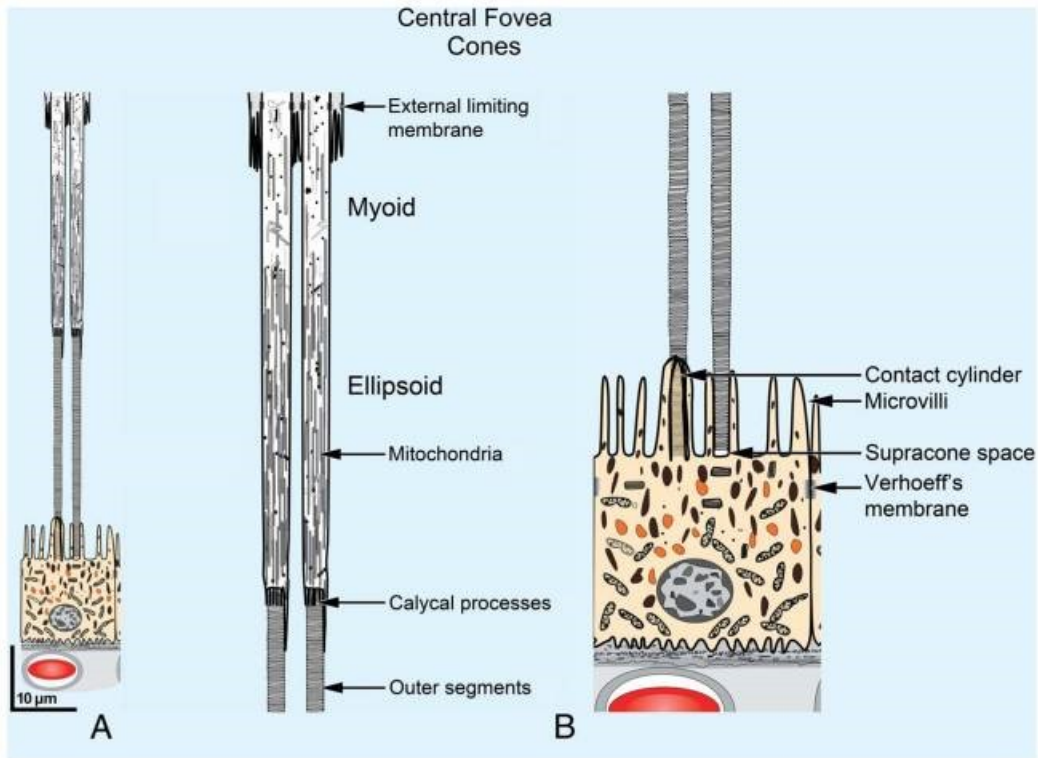


Figure 15 :

A Dessin de la rétine externe montrant des cônes fovéolaires

B zoom : détail de la zone myoïde et de la zone ellipsoïde (segment interne du cône). Le segment externe est enveloppé par les processus apicaux de l'épithélium pigmentaire : il s'agit de la zone d'interdigitation. La confluence des complexes jonctionnels entre les cellules de l'épithélium pigmentaire forme la membrane de Verhoeff.(28)

Lei Shao et Al.(29) ont définis 2 types de zones d'interdigitation :

Type 1 : lorsque la zone d'interdigitation est bien individualisable du complexe EP/membrane de Bruch

Type 2 : lorsque cette zone fusionne avec le complexe EP/membrane de Bruch.

Ils ont réalisés une étude sur 263 patients sains (263 yeux droits) et ont mis en évidence une prédominance du type 1 (170 yeux) par rapport au type 2 (93 yeux).

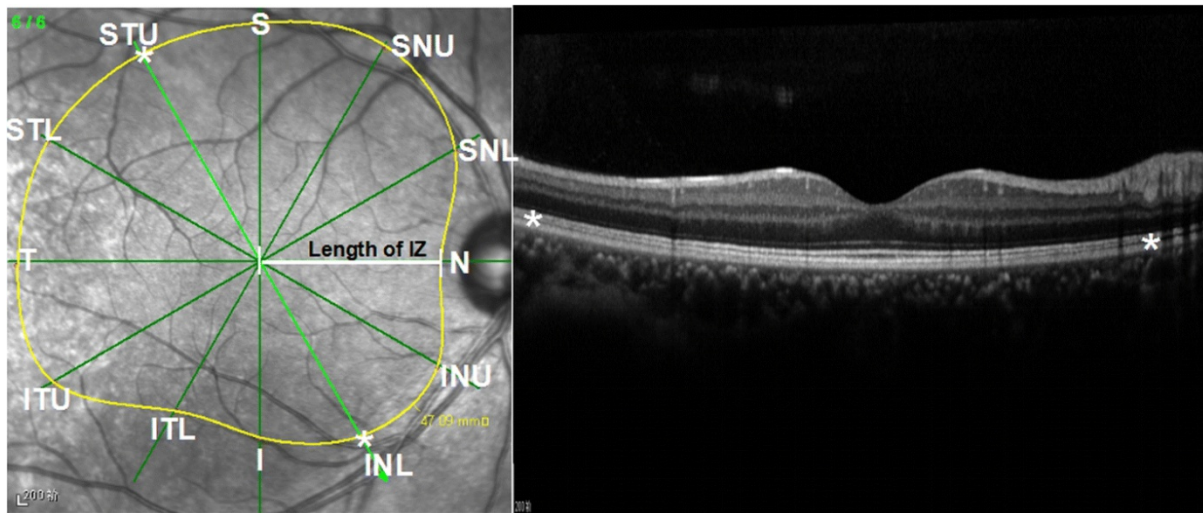


Figure 16 Mesure de la longueur de la zone d'interdigitation par Ruiping Gu et Al (27).

Le complexe épithélium pigmentaire rétinien/ membrane de Bruch constitue normalement une seule bande hyper réfléchive. Avec l'augmentation de la résolution de l'OCT spectral domain, on peut voir apparaître deux bandes hyper réfléchives séparées par une zone hypo réfléchive surtout dans les cas pathologiques. Ce dernier cas n'est pas fréquent.

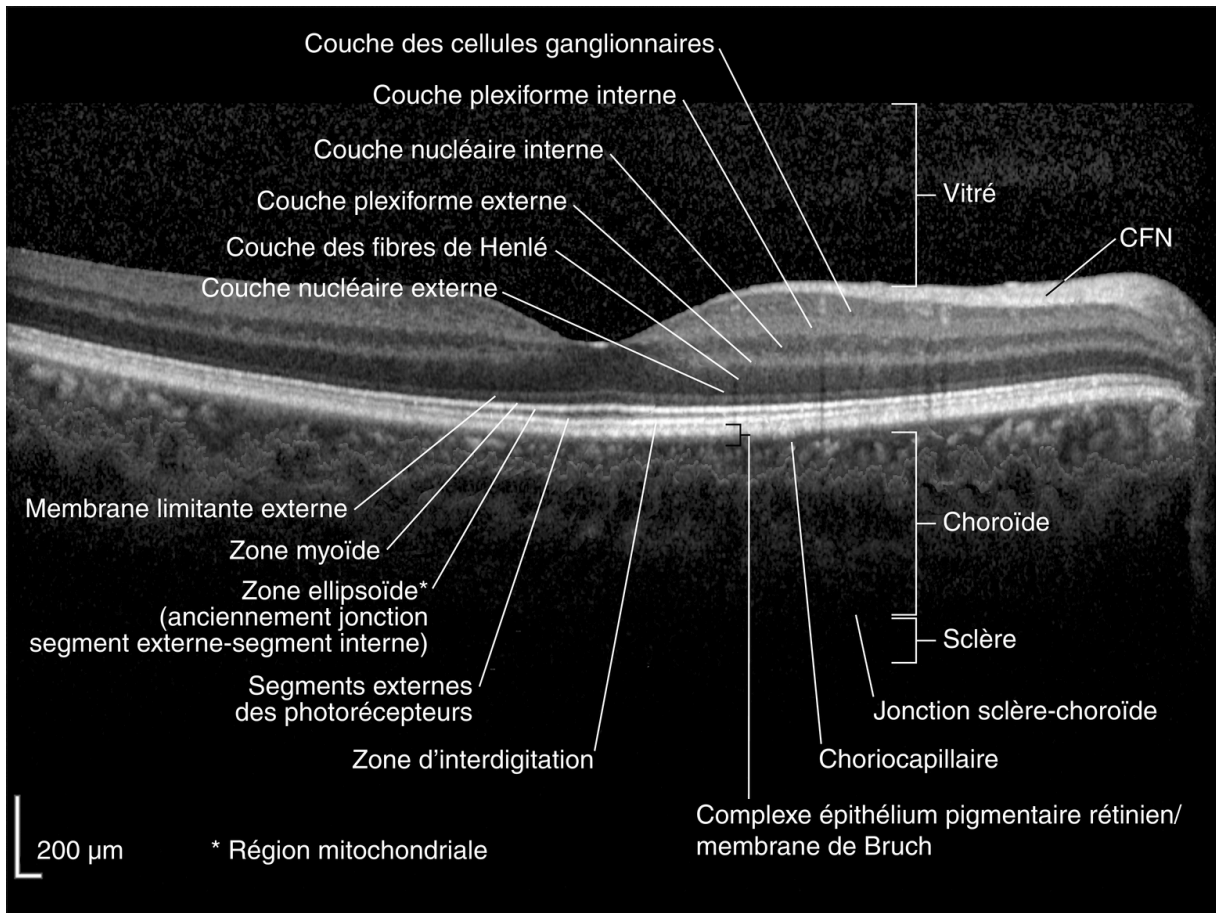


Figure 17 Image en tomographie par cohérence optique de type spectral-domain (SD-OCT) montrant une coupe transversale de la rétine et de la choroïde. La nomenclature est celle de l'International Nomenclature for OCT Meeting Consensus for Normal OCT Terminology. Ne sont pas identifiés le cortex vitréen postérieur, l'espace pré rétinien et la membrane limitante interne. CFN = couche des fibres nerveuses. RETINE ET VITRE, American Academy of Ophthalmology sous l'égide de la SFO 2018

Le mode EDI de l'OCT (enhanced depth imaging) permet de mieux visualiser la choroïde et ainsi de mesurer son épaisseur.

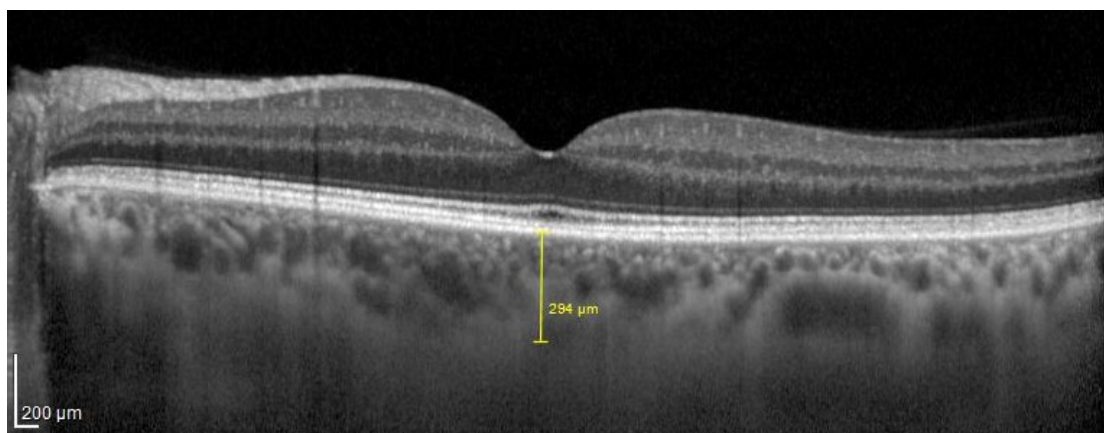


Figure 18 Exemple de mesure de l'épaisseur de la choroïde en mode EDI de l'OCT

L'OCT permet de mesurer l'épaisseur rétinienne maculaire sur une cartographie ou mapping des 6 mm centraux.

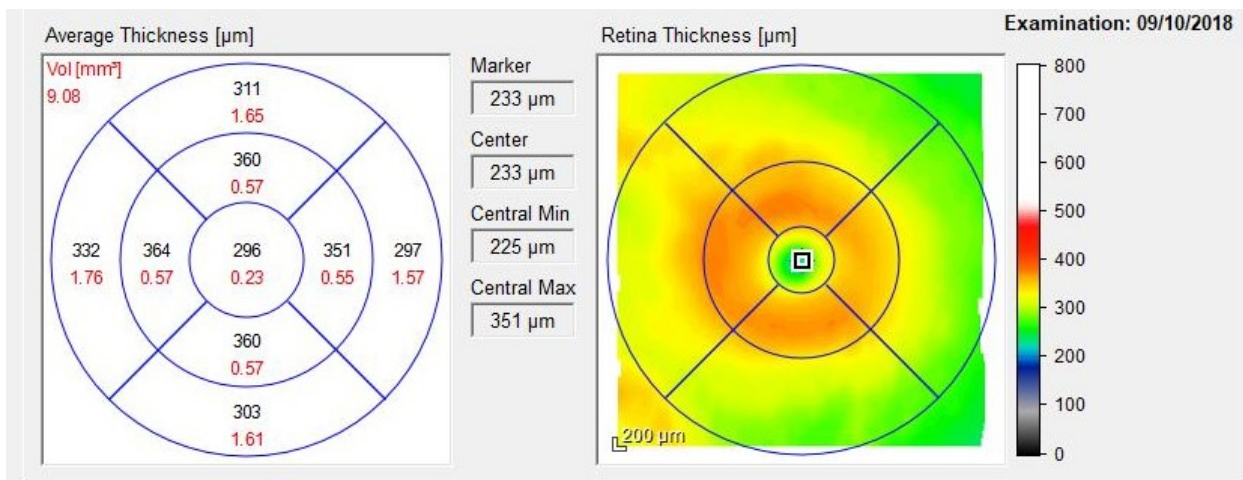
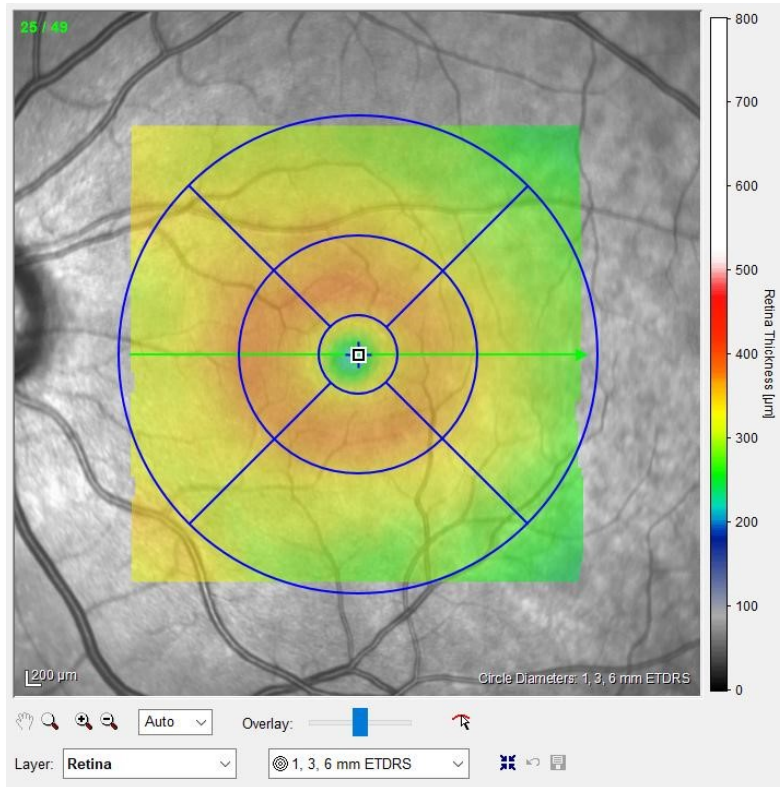


Figure 19 Exemple de mesure de l'épaisseur maculaire sur l'OCT

ANGIOGRAPHIE A LA FLUORESCÉINE selon RETINE ET VITRE, AAO, sous l'égide de la SFO 2018.

L'angiographie à la fluorescéine permet l'étude de la vascularisation rétinienne et choroïdienne normale et pathologique. Des photographies de la rétine sont prises après l'injection intraveineuse de fluorescéine sodique.

La rétine a deux apports vasculaires :

- L'artère centrale de la rétine et les capillaires qui en sont issus vascularisent la moitié interne de la rétine. Les jonctions serrées des cellules endothéliales constituent la barrière hémato rétinienne interne. Dans une situation normale, la fluorescéine, qu'elle soit liée ou libre, ne peut pas passer cette barrière.

- La circulation choroïdienne vascularise la partie externe de la rétine, et les jonctions serrées de l'épithélium pigmentaire forment la barrière hémato rétinienne externe. Les molécules de fluorescéine qui ne sont pas liées aux protéines peuvent passer au travers des parois fenêtrées de la choriocapillaire, mais ne passent pas, en situation normale, au travers des cellules de l'EP ou au travers des zonula occludens (ou jonctions serrées) qui lient les cellules de l'EP. C'est la raison pour laquelle la fluorescéine de la choroïde ne pénètre pas la rétine neurosensorielle à moins que l'EP ne soit altéré.

La fluorescéine diffuse à partir des capillaires dans la rétine quand l'endothélium capillaire est altéré, comme par exemple dans la rétinopathie diabétique ou les vascularites. De façon similaire, la fluorescéine peut passer de la choriocapillaire jusque dans l'espace sous-rétinien et la rétine uniquement quand les cellules de l'épithélium pigmentaire ou les jonctions intercellulaires sont anormales. C'est par exemple le cas dans la chorioretinite séreuse centrale ou dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative.

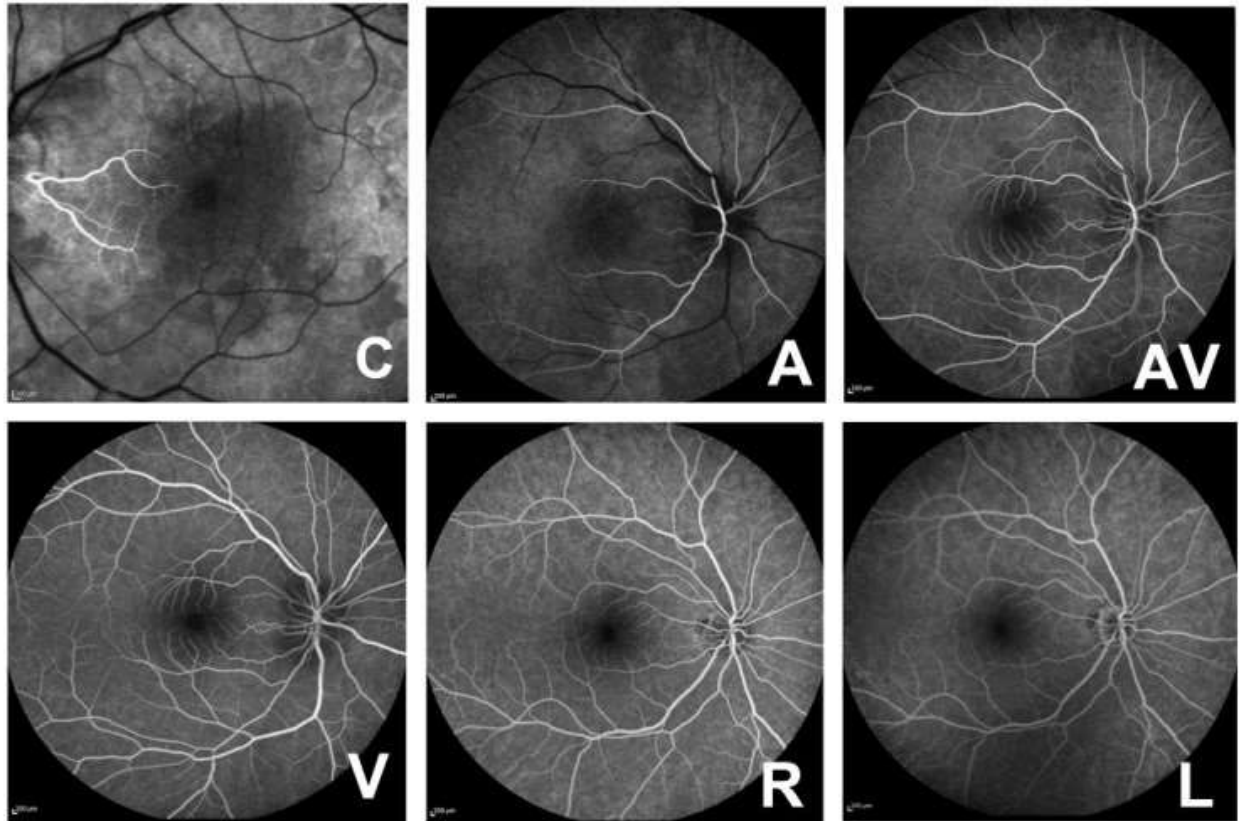


Figure 20 Exemple d'angiographie à la fluorescéine normale
 C temps choroïdien
 A temps artériel
 AV temps artério veineux
 V temps veineux
 R temps veineux précoce
 L temps veineux tardif

TEST ELECTROPHYSIOLOGIQUE DE L'EPITHELIUM PIGMENTAIRE : L'ELECTRO-OCULOGRAMME (30)

L'électro-oculogramme est un test électrophysiologique des couches externes de la rétine et de l'épithélium pigmentaire.

Il existe une différence de potentiel électrique entre la face antérieure et la face postérieure de l'œil que l'on appelle le potentiel de repos de l'œil. Ce potentiel est une mesure indirecte du potentiel transépithélial de l'épithélium pigmentaire. Il s'agit de la différence de potentiel entre les membranes baso latérales et apicales des cellules de l'épithélium pigmentaire qui sont isolées électriquement par les jonctions serrées. Une modification du potentiel de repos peut être induite par une adaptation de la rétine à un changement dans la luminosité de l'environnement.

Il y a deux façons de mesurer le potentiel de repos de l'œil. L'électro-oculogramme utilise la réponse de l'épithélium pigmentaire à un changement de luminosité pour rendre compte de la fonction des couches externes de la rétine et de l'épithélium pigmentaire. Il est enregistré pendant une phase d'adaptation à l'obscurité pendant 15 minutes puis une phase d'adaptation à la lumière de 15 minutes.

L'enregistrement des oscillations rapides est une procédure différente où des mesures sont réalisées pendant des phases alternant lumière et obscurité pendant 1 minute. Nous ne nous intéressons pas à cette technique particulière d'EOG.

MECANISME DE L'EOG

Pendant la phase d'adaptation à l'obscurité de 15 minutes il y a une diminution importante dans le potentiel de repos enregistré qui atteint son minimum à 10-15 minutes. Il s'agit du « dark trough ». Après exposition à la lumière, il existe une augmentation du potentiel trans épithéliale qui se traduit par une ascension de la courbe de l'EOG le « light rise ». Le mécanisme à l'origine du light rise est inconnu mais il requiert un fonctionnement normal de l'interface entre les bâtonnets et l'épithélium pigmentaire. Lors de l'exposition lumineuse, il existe une augmentation du calcium intracellulaire des cellules de l'EP. Le calcium est libéré par le réticulum endoplasmique. La bestrophine est impliquée dans la régulation de ce processus (31). L'augmentation du calcium intra cellulaire entraîne une ouverture des canaux calcium dépendants laissant passer le chlore. L'augmentation du passage transmembranaire de chlore dépolarise la membrane baso latérale et entraîne une augmentation du potentiel transépithélial et donc du potentiel de repos de l'œil. Le light rise atteint son maximum à 7-12 minutes après l'exposition lumineuse et est appelé le « light peak ».

L'EOG permet donc une mesure indirecte de l'amplitude minimale du potentiel de repos de l'œil à l'obscurité et ensuite son maximum à la lumière. On exprime le ratio light peak/dark trough (ou rapport d'Arden).

Ce ratio est diminué dans plusieurs pathologies : les atteintes diffuses de l'EP, les atteintes des photorécepteurs (rétinopathies acquises et les dystrophies rétiniennes caractérisées par un dysfonctionnement des bâtonnets ou une atrophie chorioretinienne.) Dans ces pathologies il n'a pas d'intérêt diagnostique car c'est l'électrorétinogramme qui donne le diagnostic.

L'EOG a un intérêt diagnostique dans les pathologies liées au gène bestrophin (BEST 1) comme la maladie de BEST. Une altération de l'EOG se voit également dans les rétinopathies toxiques.

ENREGISTREMENT DE L'EOG

La mesure est réalisée en plaçant des électrodes près du canthus interne et externe de chaque œil afin d'enregistrer les mouvements oculaires saccadiques horizontaux. On demande au patient de fixer un point lumineux qui se situe d'abord à droite puis à gauche alternativement avec un angle constant entre les deux positions. L'intensité du potentiel de l'œil en mouvement avec un angle constant est proportionnelle au potentiel de repos.

En microvolt, le ratio light peak/dark trough normal est supérieur à 1.7 (ou 170%) avec un délai avant le light peak de 7 à 12 min.

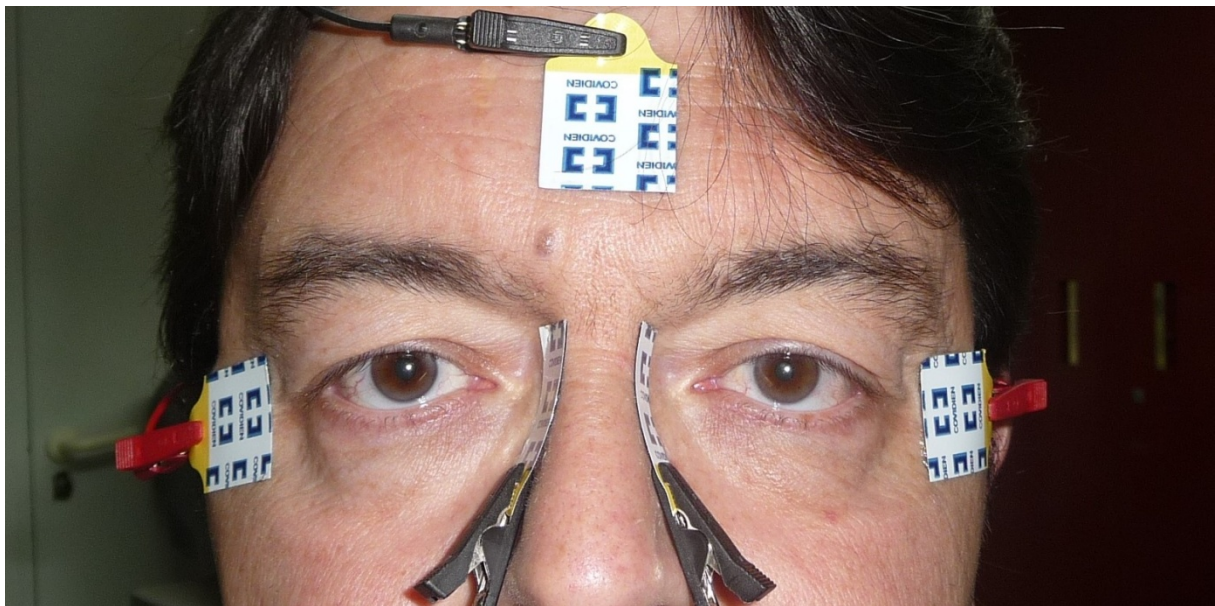
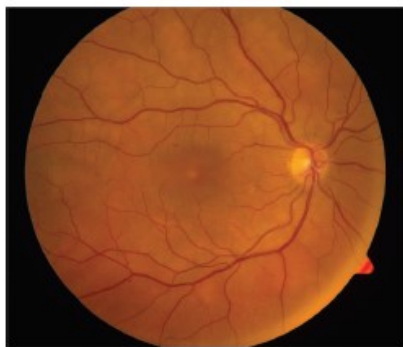


Figure 21 Placement des électrodes pour la mesure de l'électro-oculogramme.

LA RETINOPATHIE ASSOCIEE AUX INHIBITEURS DE MEK ou MEKAR (MEK ASSOCIATED RETINOPATHY): BIBLIOGRAPHIE

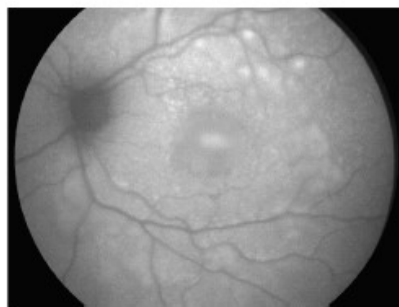
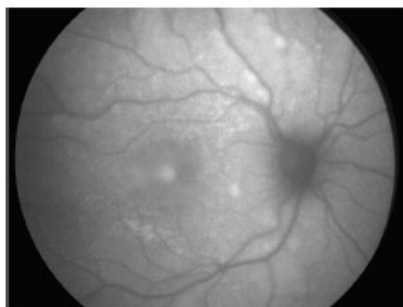
Le premier cas de rétinopathie associée aux anti-MEK décrit dans une revue ophtalmologique date de 2013 par S.D. Schoenberger et S.J. Kim (32)

Il s'agissait d'une femme de 54 ans, avec un mélanome métastatique, qui a développé 3 semaines après l'introduction de l'association dabrafenib trametinib (2 mg par jour), une baisse d'acuité visuelle bilatérale secondaire à l'apparition de décollements séreux rétiens multifocaux associé à des logettes d'œdème maculaire. Ces lésions étaient hyperautofluorescentes. Neuf jours après l'arrêt du traitement, on notait une disparition du fluide sous rétinien. Le trametinib a ensuite été réintroduit à dose plus faible (1.5 mg par jour) et une récurrence de la rétinopathie a été constatée 4 mois plus tard. Le traitement a alors été arrêté définitivement et une résolution complète des décollements séreux rétiens était constatée à 6 mois.



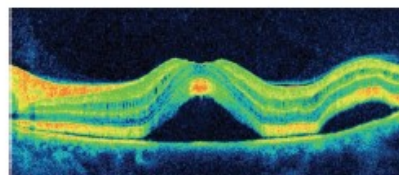
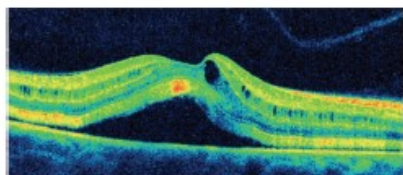
Photos couleur : DSR multifocaux bilatéraux

(a)



Autofluorescence augmentée

(b)



OCT : DSR et présence de logettes

Figure 22 Imagerie multimodale de la première description clinique de la MEKAR (32)

A ce moment il existe peu de descriptions précises de la rétinopathie. Quelques données existent concernant le pourcentage de rétinopathie dans des essais.

Dans une étude de phase I/II concernant l'association d'un anti-BRAF et d'un anti-MEK, 2% des patients du groupe dans lequel la posologie était la plus élevée ont développé une rétinopathie qui n'a pas été décrite (33).

Ce case report de 2013 était le premier à décrire spécifiquement le type d'atteinte rétinienne secondaire à l'utilisation d'un anti-MEK. Concernant la physiopathologie de la rétinopathie les auteurs ont suggéré une rupture de la barrière hémato rétinienne externe provoquée par l'inhibition de la voie MAPK par l'anti-MEK.

En 2014, McCannel et Al. (34) ont rapporté 3 cas de rétinopathie au cours de l'utilisation d'un anti-MEK lors d'essais thérapeutiques pour d'autres types de cancer que le mélanome cutané (mélanome uvéal, cholangiocarcinome, cancer rectal). Il s'agissait de la première série de cas rapportés. Les anti-MEK utilisés étaient le XL518, le MEK162 (binimetinib) et un dernier non précisé. Les patients ont pu continuer le traitement du fait de la résorption spontanée du DSR.

Les auteurs se sont attachés à rapporter les différences entre cette rétinopathie toxique et la chorioretinite séreuse centrale car initialement la rétinopathie était décrite comme une rétinopathie CRSC-like. La CRSC est une pathologie qui touche le plus souvent l'homme jeune ayant une personnalité de type A (stress). Elle est favorisée par la prise de corticoïdes. Elle se présente sous la forme d'un DSR le plus souvent unique fovéolaire et unilatéral. Il existe des décollements de l'épithélium pigmentaire et des anomalies à l'angiographie à la fluorescéine avec un point de fuite souvent retrouvé qui donne la localisation de la rupture de la barrière hémato rétinienne externe. La zone ellipsoïde et la zone d'interdigitation peuvent être altérées. L'épaisseur de la choroïde est augmentée

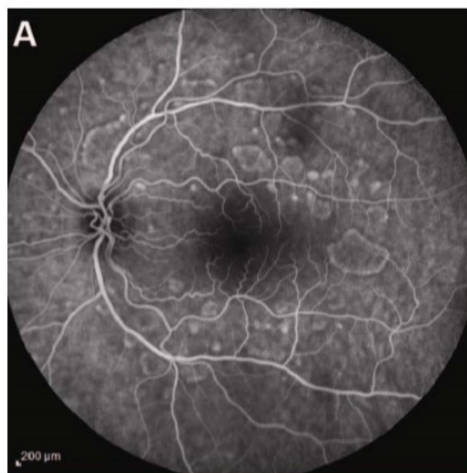
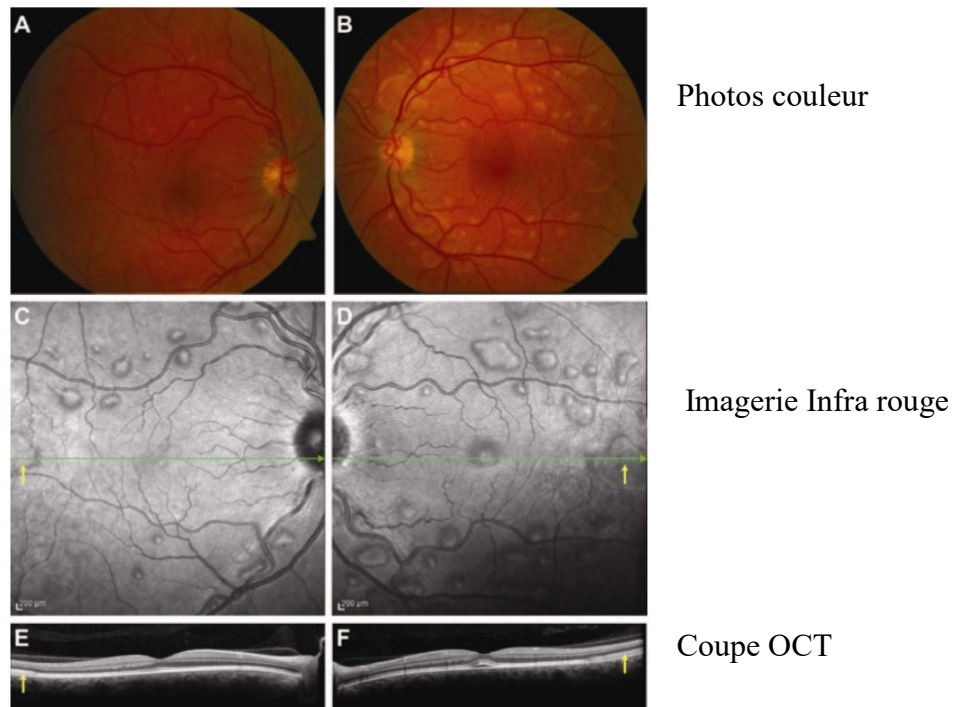
Il n'y a pas de décollement de l'épithélium pigmentaire dans la rétinopathie liée aux anti-MEK. Il n'y a pas d'anomalie à l'angiographie à la fluorescéine ni de pigments au fond d'œil.

L'hypothèse physiopathologique émise est une altération des jonctions serrées entre les cellules de l'épithélium pigmentaire ce qui modifie le transport des fluides et aboutit à une accumulation de fluide sous-rétinien.

En 2014, U. Umer-Bloch et Al. (35) ont réalisé une étude sur 32 patients recevant du bimimetinib seul ou en association avec un anti-BRAF, chez des patients porteurs de mélanome métastatique. Les patients ont bénéficié d'exams ophtalmologiques réguliers comprenant une mesure de l'acuité visuelle, un champ visuel, un test de vision des couleurs, un examen du fond d'œil dilaté et une imagerie rétinienne multimodale. Dans cette étude, 59% des patients avaient une rétinopathie dont 25% étaient symptomatiques. Les symptômes consistaient en des métamorphopsies, un éblouissement et une diminution de la vitesse de lecture. Les décollements séreux rétiens étaient bilatéraux multifocaux atteignant la fovéola et les arcades vasculaires. A l'examen du fond d'œil, les lésions apparaissaient jaune-gris et arrondies ou ovales. L'autofluorescence était normale. Les décollements étaient mieux visibles en lumière infra rouge et à l'OCT. En plus du décollement séreux rétinien était mis en évidence un épaissement des couches externes de la rétine. Deux patients ont bénéficié d'une angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine. Il n'y avait pas de point de fuite retrouvé (contrairement à la CRSC). On notait simplement un pooling (rétention) du colorant au niveau des zones de décollement séreux rétinien. Le champ visuel et le test de vision des couleurs étaient normaux. La survenue de la rétinopathie était corrélée à la dose du traitement par anti-MEK (30 à 60 mg deux fois par jour). Les lésions se résorbaient à l'arrêt du traitement et également lorsque le traitement était poursuivi ce qui témoigne d'un mécanisme d'adaptation de la rétine. La rétinopathie survenait en moyenne dans les quatre premières semaines de traitement parfois dans les jours suivant l'introduction du traitement.

Au total la rétinopathie était tolérable car peu symptomatique.

Le mécanisme physiopathologique avancé par les auteurs est également une rupture de la barrière hémato rétinienne externe. Un mécanisme immunologique (anticorps anti-rétine ou anti-épithélium pigmentaire) est peu probable compte tenu du délai rapide d'apparition des lésions après l'introduction du traitement.



Angiographie à la fluorescéine
Effet pooling

Figure 23 Imagerie multimodale de la MEKAR (35)

Le binimetinib (45 mg deux fois par jour) n'a pour le moment pas d'AMM en Europe mais a été approuvé en Juin 2018 par le FDA aux Etats Unis en association avec un anti-BRAF (encorafenib) dans le traitement du mélanome métastatique.

En 2015, Elon H.C. van Dijk et Al. (36) ont également décrit une série de cas de rétinopathie sous binimetinib pour le traitement de mélanomes cutanés ou uvéaux métastatiques. Trente cinq patients ont été inclus dans cette étude (30 ayant un mélanome cutané et 5 un mélanome uvéal). Les patients ont bénéficié d'un examen ophtalmologique standard et certains ont bénéficié d'un champ visuel et d'un électro-oculogramme.

Vingt trois pour cent des patients ont eu une symptomatologie fonctionnelle ophtalmologique. L'acuité visuelle ETDRS au maximum du DSR était similaire à l'acuité pré-traitement.

Sur l'OCT la rétinopathie était détectée chez 77% des patients avec mélanome cutané et 60% des patients avec mélanome uvéal. Un EOG a été réalisé pour 19 yeux de 11 patients dont 16 yeux ont développé un décollement séreux rétinien. 15 yeux (94%) avaient un rapport d'Arden anormal (<1.65). Sur les images en infra rouge, les lésions ont un centre hyper réfléchif entouré d'une zone hypo réfléchive. L'imagerie en autofluorescence montrait soit une légère diminution soit une légère augmentation de l'autofluorescence des lésions. L'angiographie à la fluorescéine montrait une légère hypofluorescence à la phase tardive. Un patient de l'étude a développé des hémorragies rétiniennes minimales sans occlusion de la veine centrale de la rétine et un, un œdème papillaire bilatéral. La résorption spontanée du DSR malgré la poursuite du traitement témoigne de la diminution de la sensibilité de l'EP au traitement.

Les auteurs concluent que la physiopathologie est une dysfonction pan rétinienne de l'EP compte tenu des EOG anormaux.

Plusieurs séries de cas ont ensuite été rapportées :

En 2015, A.Niro et Al. (37) ont rapportés 4 cas avec des anti-MEK au cours d'études : 3 patients bénéficiant d'une association d'un anti-BRAF et d'un anti-MEK (le cobimetinib) et un patient avec un anti-MEK seul le pimasertib.

A.Coutu et Al. (38) ont décrits deux cas pour des patients souffrants de cancer pulmonaire métastatique. L'anti-MEK utilisé est le selumetinib. Les deux patients présentaient une baisse d'acuité visuelle. A l'OCT, on notait un élargissement de la ligne des photorécepteurs avec allongement du segment externe.

Duncan et Al. (39) ont décrits deux cas de rétinopathie associée aux anti-MEK. Un cas pour un patient recevant du binimetinib. Les auteurs décrivent un épaissement et une élévation de l'EP plutôt qu'un décollement séreux rétinien avec résorption spontanée. Le 2^e cas décrit est la survenue d'un œdème maculaire cystoïde unilatéral 8 mois après l'introduction du trametinib. L'œdème était traité par collyres anti-inflammatoires. L'imputabilité du traitement par anti-MEK dans la survenue de cet œdème est discutable.

Concernant la prise en charge des patients atteints de rétinopathie liée aux anti-MEK, les auteurs suggèrent de réduire ou arrêter temporairement le traitement en cas de baisse d'acuité visuelle persistante plus de 2 ou 3 mois. Après la normalisation de l'acuité visuelle et la régression des décollements séreux rétinien une reprise du traitement à des doses inférieures est préconisée.

En cas d'œdème maculaire, comme décrit dans le 2^e cas, le traitement par anti-MEK peut être poursuivi et dans le cas présenté par les auteurs, cet œdème était régressif sous corticoïdes et AINS topiques. Mais rappelons que l'imputabilité de l'inhibiteur de MEK dans la survenue de cet œdème maculaire est discutable.

Le schéma de suivi recommandé par les auteurs est un examen ophtalmologique pré thérapeutique, un examen à 1 mois et ensuite en fonction des symptômes visuels.

En 2016, Uner-Bloch et AL. (40) ont de nouveau réalisé une étude portant sur les complications à long terme des anti-MEK dans le mélanome métastatique. Le suivi a été réalisé sur 2 ans. L'anti-MEK est le même que dans la précédente étude : le binimetinib. Soixante deux patients ont été inclus. 92% (dont 38% symptomatique) des patients ayant un inhibiteur de MEK en monothérapie ont développé une rétinopathie et 100% (dont 69% symptomatiques) des patients ayant un traitement associé à un inhibiteur de BRAF. Les symptômes étaient relevés surtout dans les quatre premières semaines.

La rétinopathie était fluctuante au cours de la journée et dépendait du temps écoulé depuis la prise du traitement. Le maximum de lésions observées était dans les quatre heures suivant la prise du traitement. Il n'y avait pas d'anomalie à l'autofluorescence, ni au niveau de l'épaisseur de la choroïde à l'EDI. Au cours de la monothérapie les décollements étaient plutôt bulleux et localisés. Associés à un inhibiteur de BRAF, le binimetinib donnait un DSR plat et plus étendu. Avant l'apparition d'un DSR, le premier changement constaté après la prise du traitement était un œdème des couches externes de la rétine surtout au niveau de la zone d'interdigitation. Après la résolution spontanée du DSR, malgré la poursuite du traitement, sont constatés 4 bandes hyper réfléchives au lieu de 3. La 4^e bande hyper réfléchive est constituée de la zone d'interdigitation qui devient visible. A noter que chez le sujet sain cette bande est également visible et sa visibilité n'est pas spécifique à l'utilisation d'un inhibiteur de MEK. 17 patients sur les 62 ont été examinés après la fin du traitement. Aucun patient n'avait de symptomatologie fonctionnelle. L'imagerie multimodale était similaire à celle précédent le début du traitement.

Les auteurs ont constaté que l'épaisseur rétinienne décroît à partir de 6 mois de traitement et atteint des valeurs inférieures aux valeurs initiales. Cet amincissement persistait au moins une semaine après l'arrêt du traitement. Le suivi de certains patients suggère une récupération possible mais les données ne sont pas détaillées.



Figure 24 Différents aspects de la MEKAR (40)

- A. Gauche : image SLO (scanning laser ophthalmoscopy) «multicolor» de l'œil droit : multiples lésions bulleuses au pôle postérieur chez un patient sous binimetinib 30 mg 2 fois/jour.
Droite : DSR typique sur une coupe OCT passant par la fovéa.
- B. Gauche : image SLO normale.
Droite : OCT montrant un DSR plat et étendu avec œdème des couches externes de la rétine chez un patient recevant du binimetinib 45 mg 2 fois/jour.

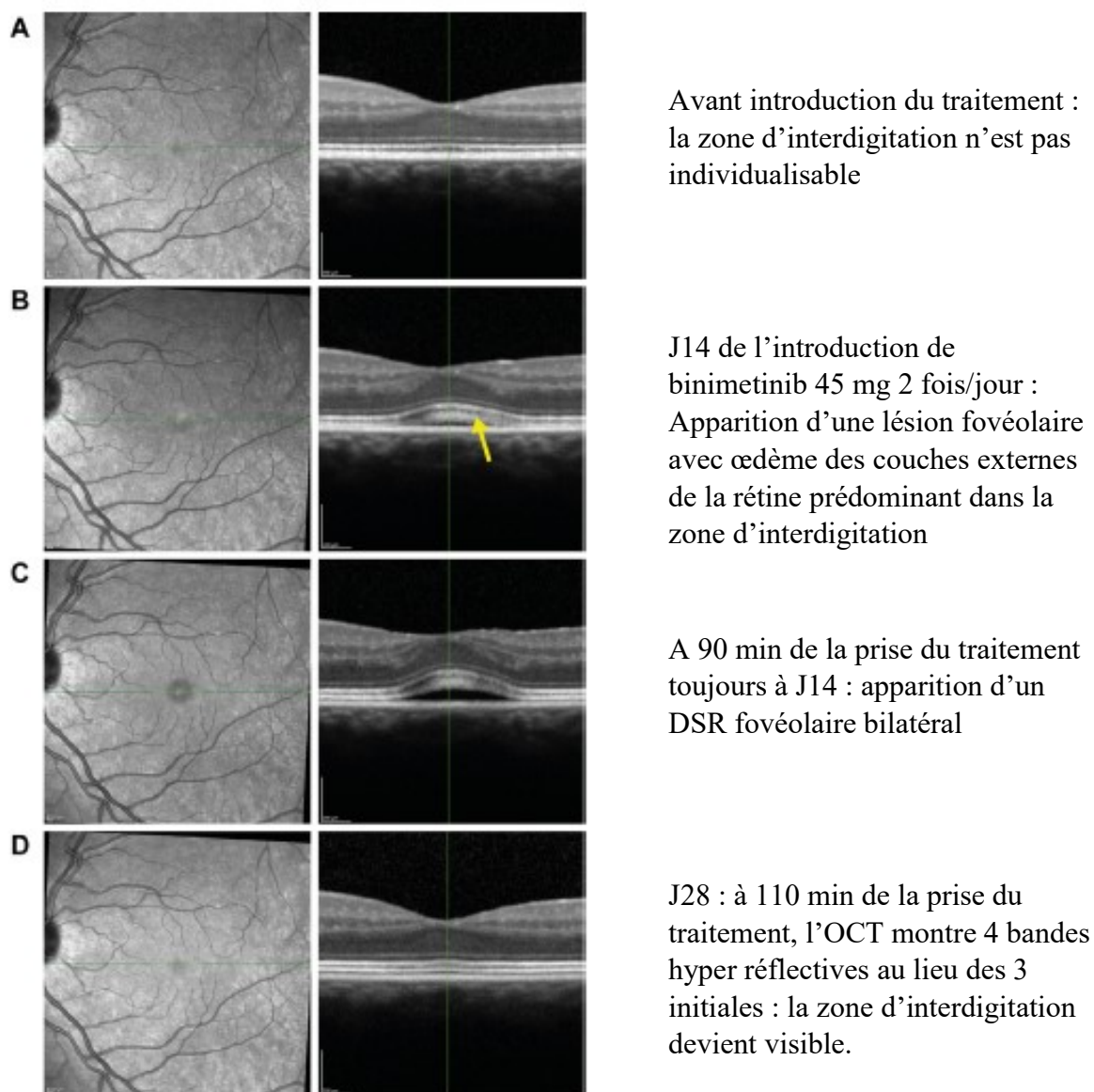


Figure 25 Apparition et évolution d'un décollement séreux rétinien (40)

La demi-vie plasmatique du binimetinib est de 8h ce qui explique le délai d'apparition rapide dans les 4 heures du décollement séreux rétinien. Les demi vies plasmatiques respectives du cobimetinib et du trametinib sont de 2 jours (49h) et 4.5 jours (108h) ce qui explique les différences quand au délai de survenue de la rétinopathie pour chacune des molécules. La rétinopathie est un effet de classe de ce traitement.

L'étiologie retenue par les auteurs est une dysfonction de l'épithélium pigmentaire. Les résultats de cette étude sont en faveur d'un dysfonctionnement qui débute au niveau des couches externes de la rétine. En effet les premiers signes constatés étaient une modification de la segmentation des couches de la rétine et un œdème de la zone d'interdigitation (entre le segment apical des cellules de l'EP et le segment externe des cônes).

Les auteurs avancent que les causes de l'amincissement rétinien ne sont pas claires. Ils suggèrent, par analogie aux dégénérescences rétiniennes héréditaires, à la DMLA ou aux autres rétinopathies toxiques, qu'un épithélium pigmentaire soumis à un stress garde initialement toutes ses capacités fonctionnelles pour un temps limité puis entraîne une atrophie rétinienne.

Les auteurs suggèrent qu'il ne faut pas contre indiquer le traitement par anti-MEK aux patients ayant un antécédent d'occlusion de la veine centrale de la rétine car la physiopathologie de cette atteinte est différente. L'OVCR ou l'œdème maculaire sont des pathologies affectant les couches internes de la rétine avec dysfonction des vaisseaux rétiniens qui constituent la barrière hémato rétinienne interne.

Ils concluent que la rétinopathie liée au binimetinib en traitement prolongé (2 ans) n'a pas de conséquences fonctionnelles et le traitement est donc un traitement sûr par rapport aux effets indésirables ophtalmologiques.

Weber et Al. (41) ont réalisé une étude portant sur 51 patients recevant un traitement par binimetinib dans le cadre d'essais thérapeutiques avec un examen tous les 15 jours pendant 2 mois puis tous les mois pendant la durée du protocole. 46 patients soit 90% des patients ont développé un décollement séreux rétinien avec 9 patients soit 20% symptomatiques. Le décollement était sous la zone d'interdigitation. La fovéa était affectée chez 37 patients parmi les 46 soit 80% de ces patients. Deux patients (4%) avaient un DSR persistant à la dernière visite de l'étude après avoir arrêté le traitement avec une acuité visuelle SNELLEN de 20/25 ou plus. Pour ces 2 patients, les DSR n'étaient pas centraux. Les symptômes apparaissaient entre 45 min et 2h après la prise. Ce délai est corrélé au maximum de concentration plasmatique du binimetinib qui est de 1.2 à 1.5 heures. Ces symptômes étaient transitoires (durée de 2-3h). Aucun des patients qui a développé un DSR tardivement (au-delà de la première visite) n'était symptomatique. Les symptômes étaient une vision floue, des métamorphopsies, un halo ou un cercle dans le champ de vision central.

En 2017, Gavric et Al. (42) ont réalisé une étude prospective sur 7 patients recevant du cobimetinib (60 mg) en association avec vemurafenib dans le cadre d'un mélanome métastatique. Tous les patients avaient une rétinopathie associée aux anti-MEK dont 5 étaient symptomatiques.

L'image infra rouge notait un centre hyper réfléchif entouré d'une zone hypo réfléchive. Certaines des lésions étaient hyperautofluorescentes. Il existait une élongation de la partie externe de la zone d'interdigitation des cônes.

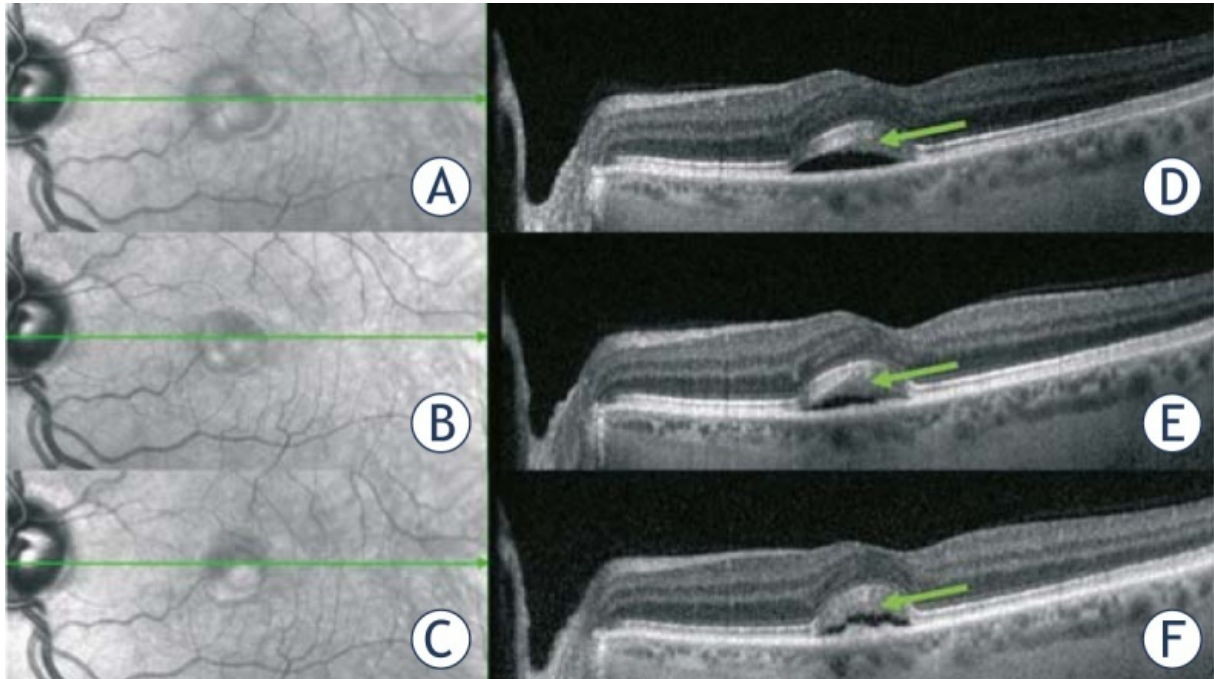


Figure 26 Imagerie d'un DSR fovéolaire (42) A-C Images en infrarouge D-F OCT montrant des fluctuations du décollement séreux rétinien avec des élongations de la zone d'interdigitation (flèches vertes) dans la région fovéale.

L'un des symptômes de la rétinopathie est la difficulté à la lecture comme décrit dans l'étude de Uner-Bloch (35). Le ralentissement de la vitesse de lecture est dû au « raccourcissement » de la longueur axiale secondaire au décollement séreux rétinien ce qui entraîne une hypermétropie.

Les décollements ou épaissements des couches externes sont plus importants au niveau de la fovéola. L'hypothèse avancée par les auteurs concernant cette localisation élective est qu'il existe une quantité plus importante de photorécepteurs au niveau de la fovéola et il s'agit d'une région où le transport actif de la rétine à la choroïde est le plus important.

Dans cette étude, aucun des patients n'a nécessité de diminution de posologie. Deux patients ont simplement eu une correction optique améliorant la symptomatologie fonctionnelle (difficulté de lecture).

En 2018, un nouvel anti-MEK, le pimasertib, a été étudié par Van Dijk et Al (43). L'étude prospective portait sur 8 patients ayant un mélanome métastatique et recevant ce traitement. Tous les patients ont développé une rétinopathie entre 9 et 27 jours et tous étaient asymptomatiques, même quand la fovéa était touchée. En IRR (infrared reflectance) ou image infra rouge, le centre des lésions était hyper réfléchif et entouré d'une zone hypo réfléchive. A la dernière visite de suivi (entre 14 et 126 jours), 5 patients n'avaient plus de DSR (63%). Parmi ces patients, 2 patients avaient le traitement à dose similaire à celle du début de l'étude, 1 patient avait une réduction de la posologie et un avait arrêté le traitement à cause de la survenue d'autres effets indésirables. Chez les patients qui présentaient toujours un DSR, ce dernier était moins important.

Un case report a également été publié concernant cet anti-MEK par AlAli et Al. (44) chez une patiente de 26 ans dans le cadre d'un cancer ovarien métastatique. La posologie est de 60 mg par jour 21 jours par mois. La rétinopathie est survenue 2 jours après l'introduction du traitement et a conduit à un arrêt de celui-ci. Trois jours après l'arrêt, l'examen s'est normalisé.

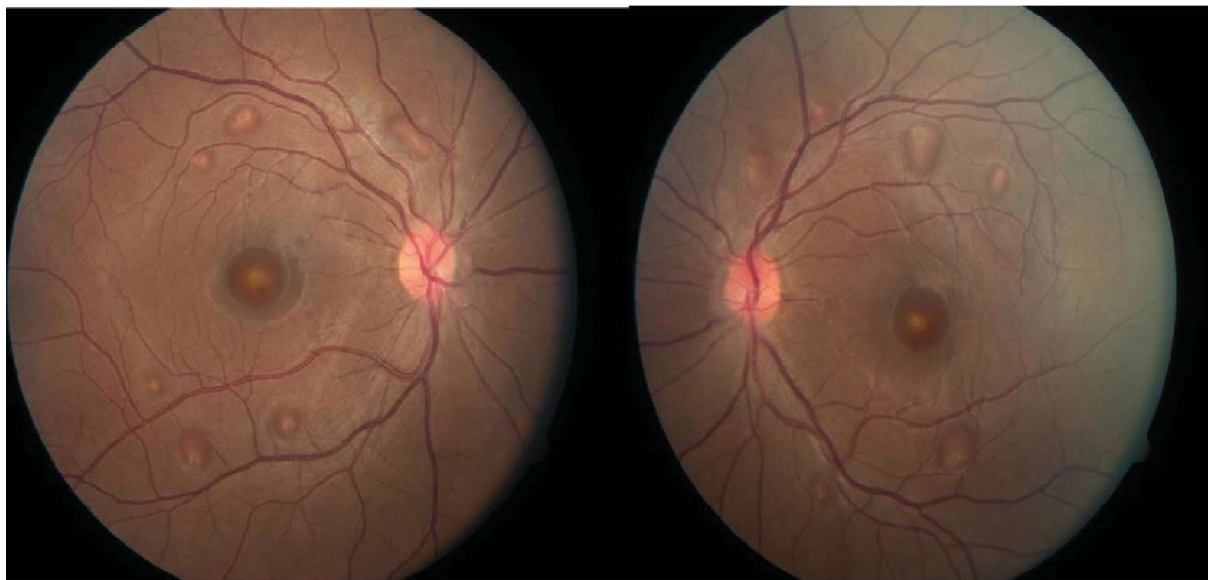


Figure 27 Photos de fond d'œil montrant de multiples zones de DSR (44)

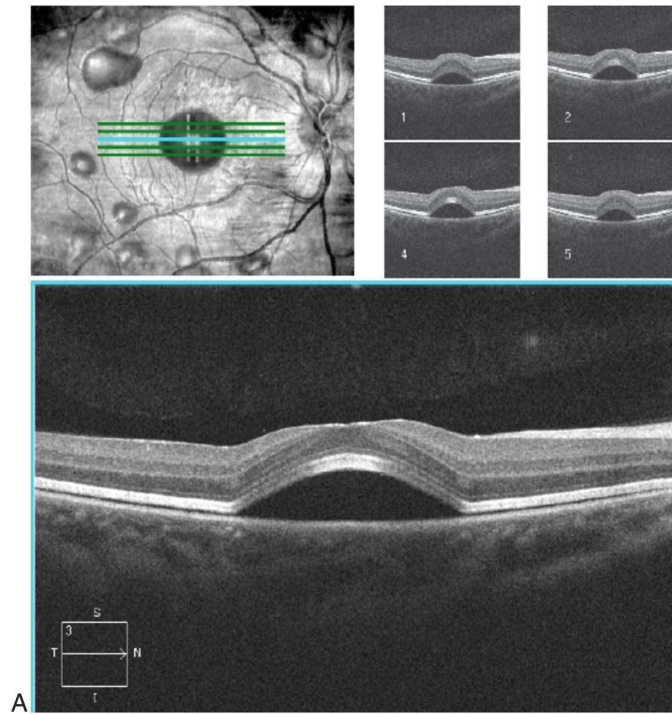


Figure 28 OCT montrant les DSR multifocaux (44)

Francis et Al. (45) ont analysé les caractéristiques morphologiques précises des décollements séreux rétiniens chez 25 patients recevant des inhibiteurs de MEK. Vingt patients ayant pour traitement binimetinib à 30 ou 45 mg 2 fois par jour, un patient ayant du selumetinib 75 mg 2 fois par jour, deux patients sous trametinib 2 mg par jour et deux patients sous cobimetinib 60 mg 1 fois par jour. 313 foyers de décollement séreux rétiniens ont été analysés en OCT. L'épaisseur de la choroïde a été mesurée avant, au moment de la présence du DSR et à sa résolution.

La majorité des patients présentaient des DSR bilatéraux (92%) et multifocaux (77%) et présentaient au moins un foyer de décollement séreux rétinien localisé au niveau de la fovéa (83.3%). Les auteurs ont classés les DSR selon leur morphologie : en forme de dôme, en forme de « chenille », en forme de « vague », en forme de « fente ».

La forme de dôme (73.8%) correspond à l'aspect rencontré dans la CRSC.

La forme en chenille (11.5%) correspond à un DSR en plateau.

La forme en vague (9.9%) représente de multiples petites collections en dôme, qui donnent un aspect ondulé à la zone d'interdigitation et aux couches externes de la rétine.

La forme de fente (4.8%) correspond à un DSR étendu et plat. Cet aspect est plus difficile à mettre en évidence que les autres aspects.

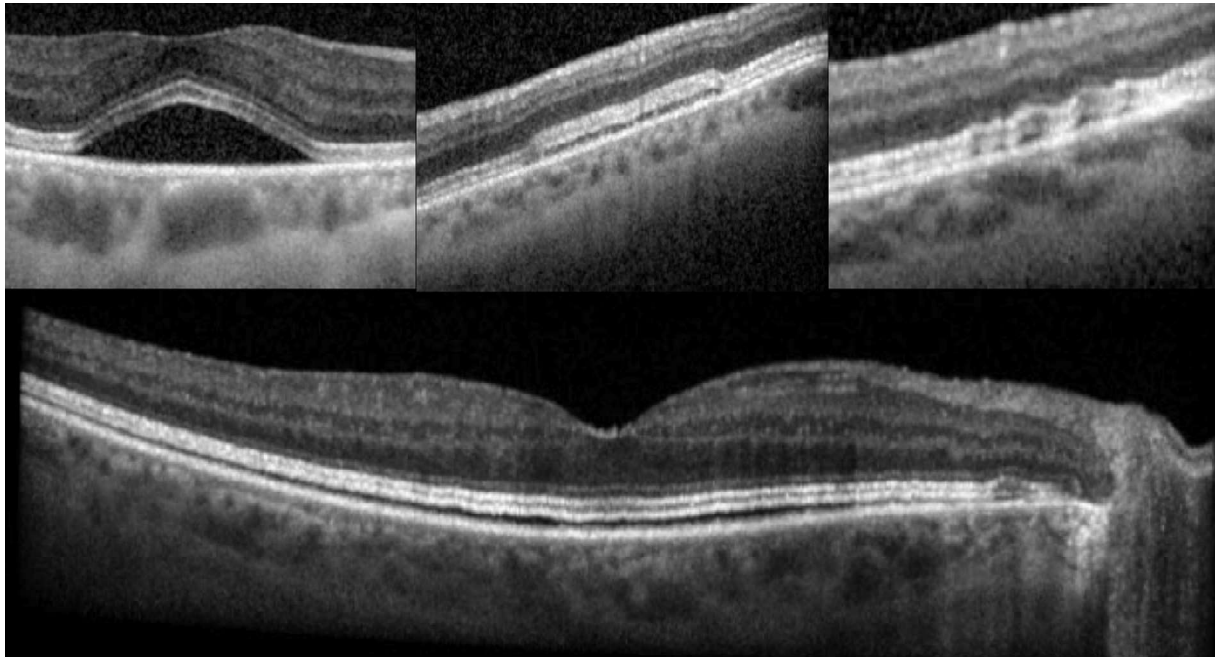


Figure 29 Exemple de morphologie du DSR dans la MEKAR.(45)

En haut à gauche : forme de « dôme »

En haut au milieu : forme de « chenille »

En haut à droite : forme de « vague »

En bas : forme de « fente »

Le fluide sous rétinien est toujours localisé entre la zone d'interdigitation et l'épithélium pigmentaire. Il n'y a pas de décollement de l'épithélium pigmentaire ou de points hyper réfléchifs intra rétiniens ou choroïdiens.

Dans 37.5% des cas (18 de 48 yeux), le DSR sous fovéolaire présente des élongations de la zone d'interdigitation. Chez tous les patients, la zone d'interdigitation devient bien apparente au moment du DSR. Dans 81.6% des cas (31 de 38 yeux), la zone d'interdigitation n'était pas identifiable initialement et l'est devenue lors de l'accumulation de fluide sous rétinien. Cet aspect persistait à la résolution du DSR chez quasi tous les patients (99.1%).

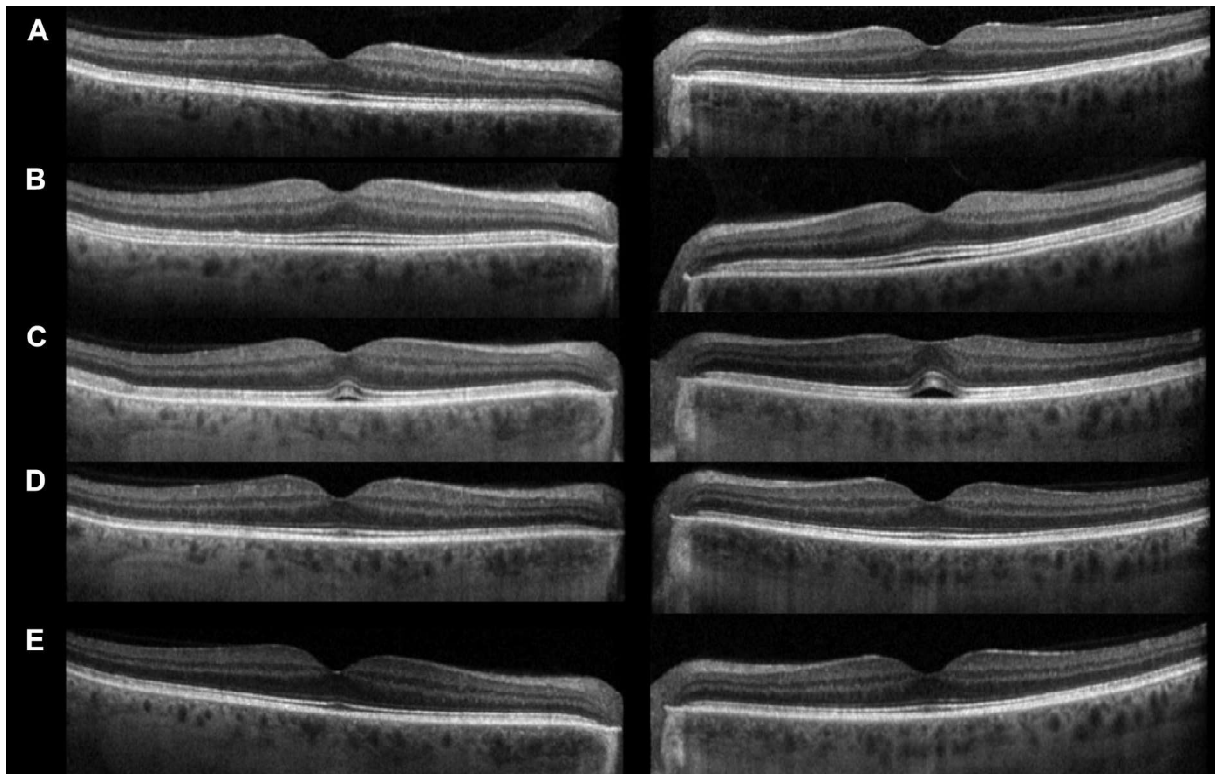


Figure 30 Exemple d'évolution de la MEKAR

- A avant introduction du traitement
- B J1 binimetinib : visibilité de la zone d'interdigitation
- C J10 apparition d'un DSR en forme de dôme. Il existe une élongation de la zone d'interdigitation
- D J40 résolution des anomalies malgré la poursuite du traitement
- E L'épaisseur de la choroïde est inchangée au cours de l'évolution du DSR

Quarante huit pour cent des patients étaient symptomatiques. (12 sur 25). L'acuité visuelle à la résolution du DSR était identique à l'acuité visuelle initiale. Au maximum du DSR, le maximum de perte d'acuité visuelle était de 2 lignes à l'échelle d'acuité de Snellen. L'épaisseur de la choroïde n'était pas modifiée en cours ou après l'arrêt du traitement. Aucun patient n'a dû arrêter son traitement car la résolution des DSR était spontanée.

Les DSR n'avaient pas d'aspect gravitationnel comme on peut le rencontrer dans la CRSC. L'angiographie à la fluorescéine et l'autofluorescence (réalisée chez 2 patients) était normales.

Lorsqu'ils ne sont pas fovéolaires, les DSR sont surtout localisés près des arcades vasculaires, la cause étant une concentration plus importante de la molécule à ce niveau.

Les auteurs ont schématisés les différences entre la rétinopathie associée aux inhibiteurs de MEK et la choriorétinopathie séreuse centrale.

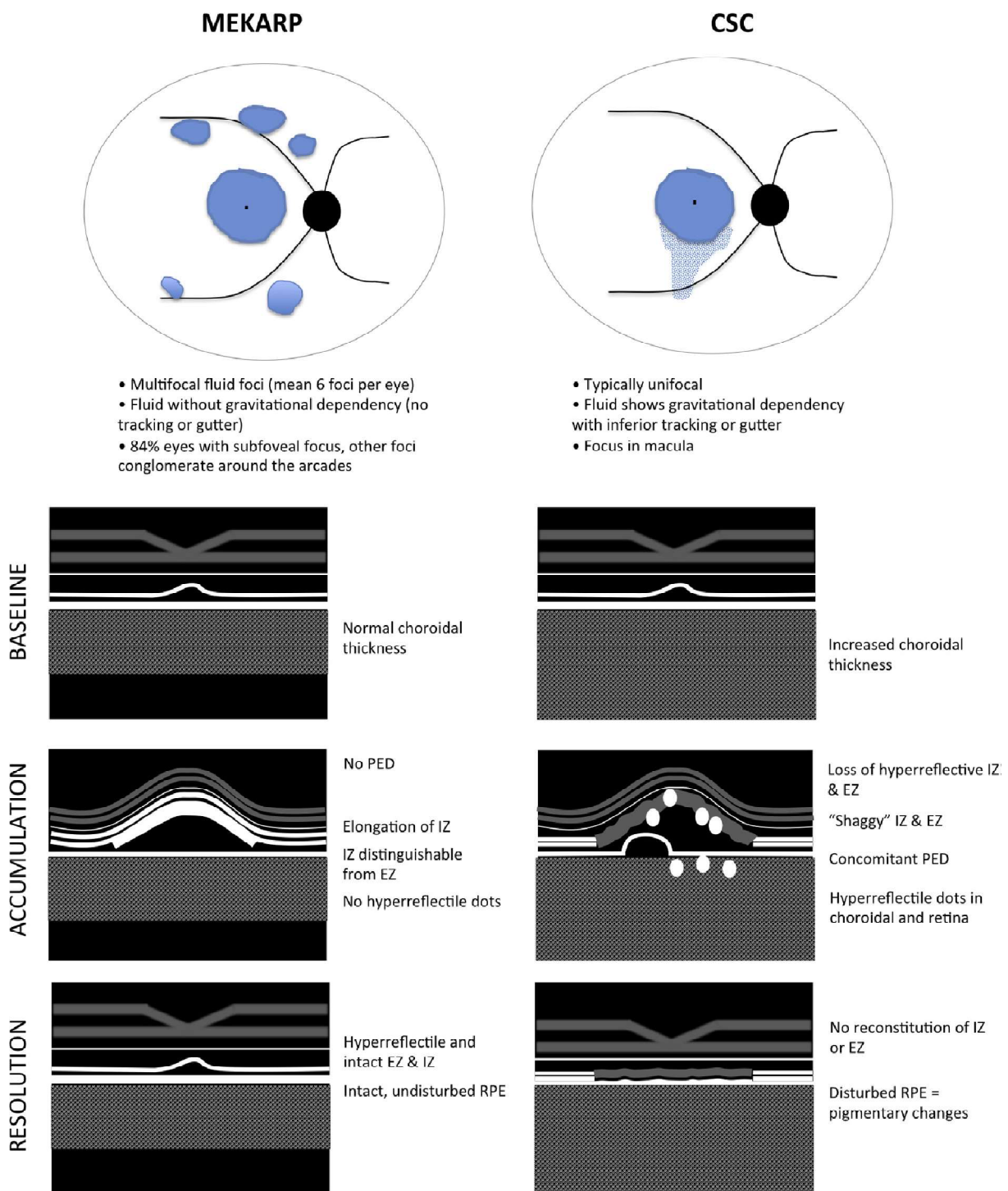


Figure 31 Différences entre la MEKARP et la CRSC (44)
 EZ : ellipsoid zone / IZ : interdigitation zone / PED : pigment epithelial detachment (décollement de l'épithélium pigmentaire) / RPE : retinal pigment epithelium

Les auteurs se posent la question de l'absence d'anomalie visible sur l'imagerie multimodale au niveau de l'épithélium pigmentaire qui serait le point de départ de l'accumulation de fluide sous rétinien. L'imagerie rétinienne permet de voir des anomalies au niveau cellulaire mais ne permet pas de voir les anomalies au niveau moléculaire. Cependant, dans quelques études (42) et cas (32,38) il était noté une hyperautofluorescence au niveau des sites de décollements séreux rétiniens témoignant d'une atteinte de l'épithélium pigmentaire.

En septembre 2018, est paru un cas décrivant de nouvelles caractéristiques de la rétinopathie associée aux inhibiteurs de MEK. Tyagi et Santiago (46) ont rapportés le cas d'un patient de 71 ans ayant un mélanome métastatique sous trametinib 2 mg/jour depuis 4 mois associé au dabrafenib (150 mg/jour) depuis 7 mois. Le patient a constaté des « cercles verts » dans son champ de vision central. Il était informé des effets indésirables possibles de son traitement et son oncologue lui a conseillé d'arrêter son traitement.

Un examen ophtalmologique a été réalisé 5 jours après l'arrêt du traitement. Le patient a noté une amélioration de sa symptomatologie. L'acuité visuelle était à 10/10 aux deux yeux. L'OCT maculaire notait un DSR et un œdème maculaire cystoïde bilatéral. Il existait des dépôts granulaires sur l'épithélium pigmentaire. L'image en infra rouge notait de multiples points hyper réfléchifs correspondant à ces dépôts. Ces derniers étaient hyperautofluorescents. Le patient avait bénéficié antérieurement d'une imagerie rétinienne avec photographies du fond d'œil et time-domain OCT qui ne montraient pas d'anomalies particulières. Mais il n'avait pas bénéficié d'imagerie en infra rouge ni d'examen de l'autofluorescence rétinienne pour assurer de l'absence antérieure de ces dépôts. Ces derniers n'étaient pas visibles sur les photographies couleurs du fond d'œil.

Le traitement a été arrêté pendant 3 semaines. En 10 jours, le patient n'avait plus de gêne visuelle mais les examens d'imagerie étaient similaires et le traitement a été repris à demi dose (trametinib 1 mg/jour, dabrafenib 100 mg/jour). Progressivement le DSR et l'œdème maculaire ont régressé. Il persistait un épaississement des couches externes de la rétine et les dépôts sous rétiniens.

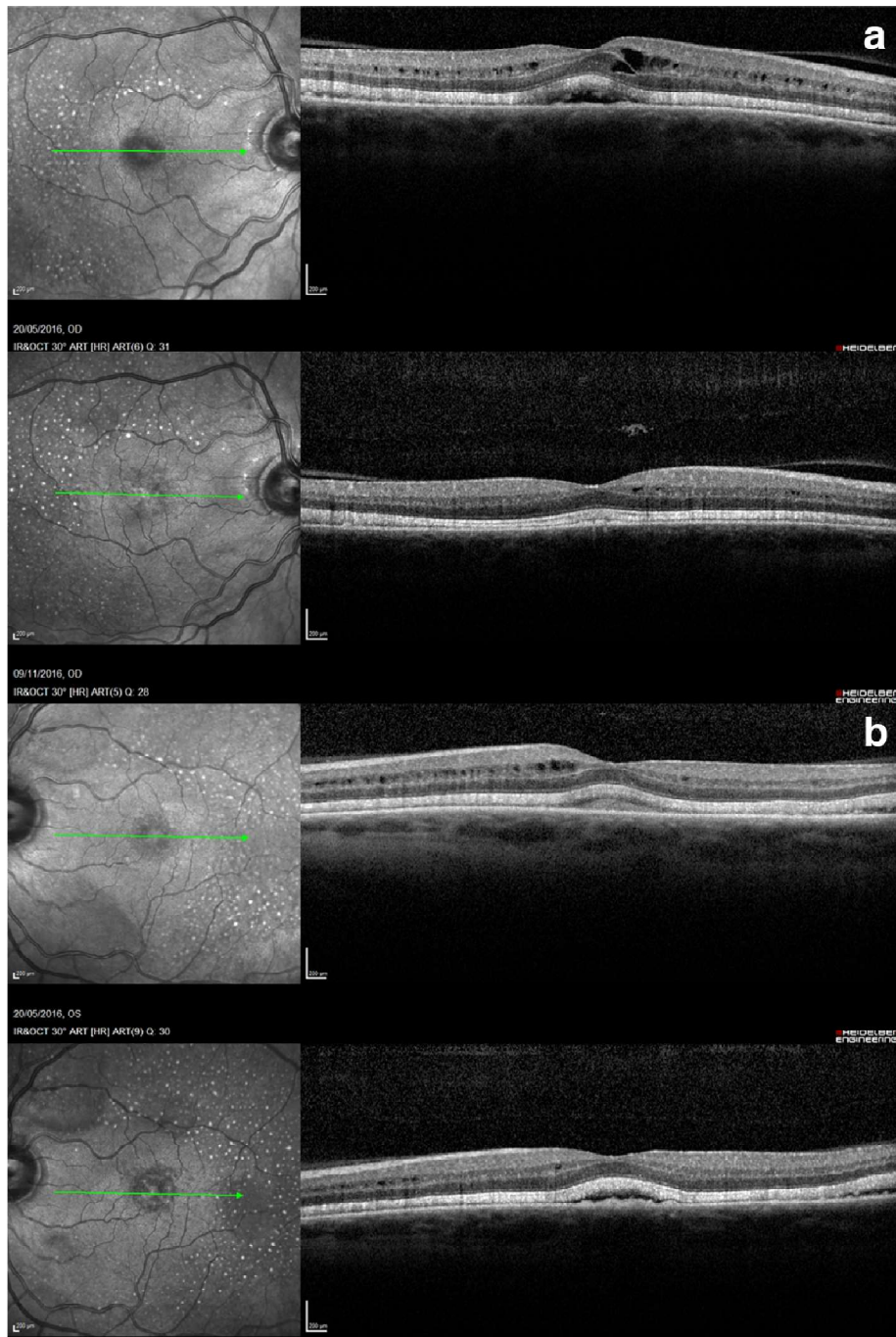


Figure 32 Evolution à 6 mois de l'œdème maculaire cystoïde et du DSR sur l'imagerie infra rouge et l'OCT maculaire a : œil droit b : œil gauche (46)

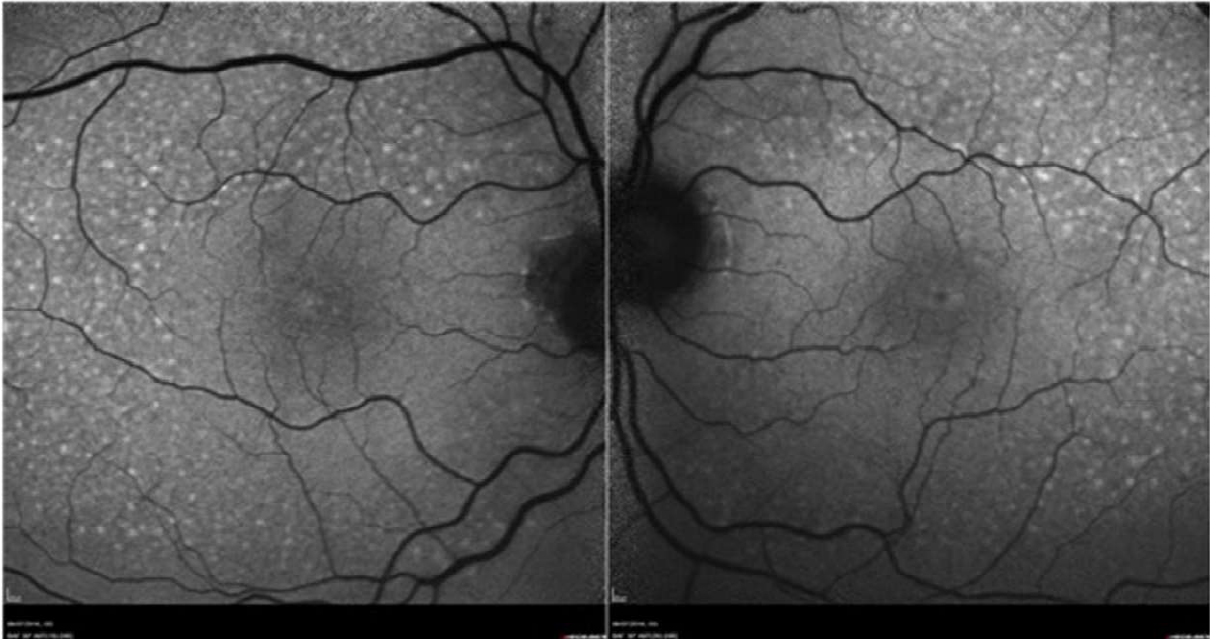


Figure 33 Dépôts sous rétiniens hyper auto fluorescents (46)

Les inhibiteurs de MEK sont également en cours d'étude de phase 1 et 2 pour les tumeurs cérébrales chez les enfants, en particulier pour les gliomes des voies optiques (avec mutation du gène BRAF). Ce traitement est particulièrement intéressant chez l'enfant compte tenu de sa prise par voie orale. Deux cas ont été décrits chez une enfant de 13 ans et un enfant de 6 ans avec une rétinopathie similaire à celle décrite chez l'adulte. L'anti-MEK utilisé était le selumetinib (47). Le délai d'apparition était de 6 mois (rétinopathie symptomatique) et de 7 mois (diagnostic sur l'OCT) respectivement. Dans les deux cas, le traitement a été arrêté.

Nous avons passé en revue tous les cases report et les études qui concernent spécifiquement la rétinopathie associée aux inhibiteurs de MEK. Des données concernant le pourcentage de rétinopathie chez les patients recevant un inhibiteur de MEK sont retrouvées dans les études de phase II ou III de plus grande envergure.

Dans l'étude Columbus (48), étude de phase 3 multicentrique comparant l'association d'un anti-MEK (binimetinib 45 mg) avec un anti-BRAF contre un anti-BRAF seul, 20% (38 patients parmi 192) des patients avec un traitement par anti-MEK avaient une rétinopathie. Cette étude multicentrique réalisée dans 162 hôpitaux de 28 pays a été publiée en mars 2018.

Plusieurs études concernant le tramétinib à 2 mg/jour ont mis en évidence un pourcentage de rétinopathie beaucoup moins important qu'avec d'autres inhibiteurs de MEK. Ce pourcentage est de moins de 1% à 2%. (33,49–52)

Cruz-Merino et Al. (53) ont analysés les caractéristiques cliniques de la rétinopathie chez des patients recevant du cobimétinib dans le cadre de l'étude Cobrim. Dans cette étude de phase III multicentrique en double aveugle, 493 patients ont été inclus et randomisés selon deux groupes de traitement : 247 dans le groupe comprenant l'association d'un anti-MEK (le cobimétinib) et d'un anti-BRAF (le vemurafenib) ; 246 dans le groupe vemurafenib seul.

Soixante trois patients recevant le traitement par anti-MEK parmi les 247 ont présentés une rétinopathie (26%). La plupart des patients étaient asymptomatiques ou peu symptomatiques (BAV, dyschromatopsie, photophobie). La rétinopathie était pour la plupart des cas résolutive sans modification de la posologie du traitement.

Dans cette étude les patients ayant une rétinopathie de grade 1 ont poursuivi le traitement à dose similaire. Ceux ayant une rétinopathie de grade 2 ont eu une diminution de dose, et le traitement a été arrêté en cas de grade 3 ou 4.

En 2016, Alves et Al. (54) ont réalisé une méta analyse pour évaluer le risque d'effets secondaires ophtalmologiques lié à l'utilisation d'un inhibiteur de MEK. Treize études comparatives randomisées de phase III ont été analysées.

Le risque de rétinopathie est augmenté avec le selumétinib, le cobimétinib et le pimasettib mais pas avec la tramétinib. L'utilisation d'un inhibiteur de MEK n'est pas associée à la survenue d'uvéite.

Dans l'ensemble de la littérature, il n'y a aucun cas de séquelle visuelle liée à ce traitement.

RESUME DES ETUDES ET DES CAS CONCERNANT LA « MEKAR »

Etude	Nombre de patients	Anti-MEK	posologie	Pourcentage rétinopathie	Autofluorescence	Imagerie en infra rouge	EDI	EOG
Dummer (Colombus) (48)	192	Binimetinib	45 mg/j	20 %	-	-	-	-
De La Cruz Merino (Cobrim) (53) Phase III	247	Cobimetinib	60 mg/jour	26%	-	Centre hyper réfléchif, entouré d'une zone hyper réfléchive	-	-
Long (49) Phase III	209	Trametinib	2 mg/j	<1%	-	-	-	-
Robert (50) Phase III	350	Trametinib	2 mg/j	1%	-	-	-	-
Flaherty (51) Phase III	214	Trametinib	2 mg/j	<1%	-	-	-	-
Flaherty (33) Phase II	54	Trametinib	2 mg/j	1%	-	-	-	-
Kim (52) Phase II	97	Trametinib	2 mg/j	2%	-	-	-	-
Urner Bloch (35)	32	Binimetinib	30 à 60 mg 2 fois par jour	59% dont 25% symptomatique	normale	Idem	-	-
Urner Bloch (40)	62	Binimetinib	30 à 40 mg 2 fois par jour	92 % (groupe anti-MEK seul, 38% symptomatique) 100% (anti-MEK et anti-BRAF, 69% symptomatique)	normale	-	Normal	-
Elon H.C. Van Dijk (36)	35	Binimetinib	45 mg 2 fois par jour	60% à 77% 23% symptomatique	Augmentée ou diminuée	Centre hyper réfléchif, entouré d'une zone hyper réfléchive	-	Réalisé chez 11 patients 94% rapport d'Arden anormal (inf. à 1.65)
Weber(41)	51	Binimetinib	30 à 45 mg 2 fois par jour	90% 20% symptomatique	-	Idem	-	-
Van Dijk (43)	8	Pimasertib	60 mg 2 fois par jour	100% tous asymptomatique	-	Idem	-	-
Gavric (42)	7	Cobimetinib	60 mg/j	100% 5 patients symptomatiques	augmentée	Idem	-	-

CAS	Anti-Mek	Posologie	Autofluorescence	Infra rouge	EDI
Schoenberger (32)	Trametinib	2 mg/j	Augmentée	-	-
Coutu (38)	Selumetinib	-	Augmentée	Centre hyper réflectif, entouré d'une zone hyper réflective	Normal
McCannel (34)	Binimetinib	60 mg 2 fois/j	-	Idem	-
Niro (37)	Cobimetinib Pimasertib	60 mg 2 fois/j 60 mg 2 fois/j	-	-	-
Duncan (39)	Binimetinib	45 mg 2 fois/j	-	Idem	-
AlAli (44)	Pimasertib	60 mg/j	-	Idem	-
Sarny (55)	Trametinib	2 mg/j	-	-	-
Francis (45)	Multiples anti-MEK		Normale	-	Normal
Tyagi (46)	Trametinib	2 mg/j	Dépôts hyper autofluorescents	Dépôts hyper réflectifs	Normal

CONDUITE A TENIR EN CAS DE RETINOPATHIE

De la même façon que d'autres effets secondaires liés aux chimiothérapies en cancérologie, la rétinopathie associée aux inhibiteurs de MEK peut être classée en 4 grades selon le « National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 » réactualisé en novembre 2017 (56). Cette classification n'est pas spécifique aux inhibiteurs de MEK, elle concerne tous types de rétinopathie.

Les grades pour la rétinopathie sont :

Grade	Symptômes
1	Asymptomatique
2	Symptomatique; baisse d'acuité visuelle modérée (meilleure acuité visuelle corrigée de 20/40 ou plus, ou 3 lignes maximum de baisse d'acuité visuelle par rapport à l'acuité initiale); limitation des activités instrumentales de la vie courante
3	Symptomatique avec une baisse d'acuité visuelle sévère (meilleure acuité visuelle corrigée de moins de 20/40 ou plus de 3 lignes de baisse d'acuité par rapport à l'acuité initiale, acuité à plus de 20/200); limitation des activités de soins personnels de la vie quotidienne
4	Meilleure acuité visuelle corrigée de 20/200 ou moins

L'échelle d'acuité visuelle utilisée est l'échelle de SNELLEN : 20/40 correspond à une acuité visuelle de 5/10 sur l'échelle Monoyer et 20/200 correspond à 1/10.

La principale limite de cette classification est qu'elle ne prend pas en compte l'acuité visuelle initiale du patient.

Plusieurs schémas de prise en charge de la rétinopathie aux inhibiteurs MEK ont été proposés.

A.Daud et K. Tsai (57) ont repris les recommandations des fabricants du tramétinib et du cobimétinib concernant la conduite à tenir en cas de rétinopathie (recommandations de 2015). En cas de rétinopathie de grade 2 ou 3 associée au tramétinib il est recommandé de suspendre

le traitement pendant 3 semaines maximum. En cas de disparition des décollements séreux rétiniens, le traitement peut être repris à la même posologie ou en diminuant la posologie.

Les patients ayant une rétinopathie sous cobimetinib, peuvent arrêter le traitement pendant 4 semaines maximum et peuvent reprendre le traitement à posologie plus faible si amélioration.

Pour ces deux traitements, si à l'arrêt, aucune amélioration n'est notée ou si la rétinopathie réapparaît à une posologie inférieure il n'est pas recommandé de reprendre le traitement.

Ces recommandations ne prennent pas en compte le fait que la rétinopathie est transitoire et dans la plupart des cas régresse malgré la poursuite du traitement.

Stjepanovic et Al. (58) recommandent en cas de rétinopathie de grade 1 ou 2, d'instaurer un suivi rapproché. Le traitement peut être poursuivi car les symptômes sont en général modérés et on observe souvent une résolution spontanée des DSR malgré la poursuite du traitement. Ceci étant dû à une tachyphylaxie.

En cas de rétinopathie de grade 3, les auteurs suggèrent un arrêt transitoire du traitement et une reprise à la même posologie en cas d'amélioration.

Enfin en cas de rétinopathie de grade 4, après arrêt transitoire du traitement et amélioration de la symptomatologie, les auteurs recommandent une reprise du traitement à posologie inférieure.

Il est également important d'informer les patients de cet effet indésirable possible lors de la prise d'un inhibiteur de MEK. Il convient d'expliquer au patient le caractère transitoire de la rétinopathie afin d'éviter d'engendrer un stress supplémentaire chez ces patients multi-métastatiques. La collaboration entre ophtalmologues et oncologues est primordiale avec un suivi ophtalmologique régulier en cas de rétinopathie.

Dans la littérature, aucun cas de perte d'acuité visuelle définitive liée à l'utilisation d'un inhibiteur de MEK n'a été rapporté.

Ci-après un tableau rapportant les acuités visuelles retrouvées chez les patients atteints de MEKAR dans les différentes études et cas. Les acuités visuelles sont le plus souvent exprimées sur l'échelle d'acuité visuelle de Snellen, la conversion sur l'échelle Monoyer est indiquée à chaque fois.

Etude	Acuité visuelle au moment du DSR ou grade de la rétinopathie	Evolution de l'acuité visuelle
De La Cruz Merino (Cobrim) (53) Phase III	Rétinopathie grade 1 : 33/63 patients Grade 2 : 23/63 patients Grade 3 : 6/63 patients Grade 4 : 1/63 patients	
Robert (50) Phase III	Grade 1	
Flaherty (51) Phase III	Grade 1 ou 2 1 patient grade 3	
Urner Bloch (35)	Rétinopathie grade 1 à 2	
Urner Bloch (40)	BAV transitoire	Pas de BAV
Van Dijk (36)	Pas de BAV	
Weber(41)	Perte de plus d'une ligne d'acuité visuelle pour 6 yeux de 5 patients (sur 46 patients)	
Van Dijk (43)	Pas de BAV	
Gavric (42)	BAV fluctuante	

CAS	Acuité visuelle initiale	Acuité visuelle au moment du DSR	Evolution de l'acuité visuelle
Schoenberger (32)	ODG : 20/20	OD : 20/60 soit 3/10 OG : 20/50 soit 4/10	J9 arrêt : ODG : 20/25 soit 8/10
Coutu (38)	Cas no 1 ODG : 10/10 P2 Cas no 2 ODG : 6/10 P2	OD : 5/10 P4 OG : 4/10 P3 OD : 4/10 P2 OG : 5/10 P2	J7 arrêt : OD : 10/10 P3 OG : 9/10 P3
McCannel (34)		Cas no 1 : 20/20 ODG Cas no 2 : 20/20 ODG Cas no 3 : OD : 20/30 Soit 6,3/10 OG : 20/20	
Niro (37)	Cas no 1 : ODG 20/20 Cas no 2 : ODG 20/32 soit 6,3/10	ODG 20/20 ODG 20/32	
Duncan (39)	Cas no 1 ODG : 20/25 soit 8/10 Cas no 2	OD : 20/40 soit 5/10 OG : 20/25 soit 8/10 OD : 20/20 OG : 20/60 soit 3/10 (œdème maculaire cystoïde)	J14 pas d'arrêt : ODG : 20/25 J42 pas d'arrêt , traitement par collyres anti inflammatoires OG : 20/20
AlAli (44)		ODG : 20/25 soit 8/10	J3 arrêt : 20/20
Sarny (55)		ODG : 20/25	

Francis (45)	20/20 à 20/40 soit 5/10	20/20 à 20/50 soit 4/10 Pas de BAV de plus de 2 lignes	20/20 à 20/40 Pas de BAV de plus de 1 ligne
Tyagi (46)		ODG : 6/6 soit	ODG : 6/6

La plupart des rétinopathies sont de grade 1 ou 2, sans conséquence sur les activités de la vie quotidienne. Quelques cas de grade 3 et très peu de cas de grade 4 sont rapportés également. Dans ces derniers cas, un arrêt transitoire du traitement peut être discuté si la qualité de vie du patient est fortement altérée.

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA RETINOPATHIE

Les hypothèses physiopathologiques émises concernant la rétinopathie associée aux anti-MEK sont multiples (59) :

- Action au niveau des jonctions serrées de l'épithélium pigmentaire, les jonctions serrées étant régulées par la voie MAPK (60)
- Délocalisation des aquaporines 1 (61)
- Altération de la fonction et de la localisation des canaux ioniques en particulier canaux de chlore et donc une modification du gradient ionique conduisant à l'accumulation de fluide sous rétinien
- Rôle de la voie MAPK dans l'endocytose et la phagocytose des particules des photorécepteurs (62) Cela pourrait expliquer les anomalies au niveau de la jonction de la zone d'interdigitation et l'épithélium pigmentaire ou l'élongation des segments externes des photorécepteurs

Concernant l'aquaporine 1, ce sont Jiang et Al. (61) qui ont découvert sa présence au niveau des cellules de l'épithélium pigmentaire. Il s'agit d'une protéine membranaire impliquée dans le transport de fluide. Ils ont également démontré que la voie MAPK est impliquée dans la régulation de la densité des aquaporines au niveau de l'épithélium pigmentaire. L'inhibition de cette voie expliquerait les modifications au niveau du passage de l'eau transmembranaire et l'accumulation de fluide sous rétinien.

Van Dijk et Al (63) ont analysé les mécanismes moléculaires et la prolifération cellulaire sur un modèle cellulaire de neurorétine et d'épithélium pigmentaire traité par anti-MEK in vitro. Les auteurs ont étudiés l'activité ERK (cf. voie MAPK) de la neurorétine et de

l'épithélium pigmentaire après exposition à des concentrations croissantes de binimetinib et après arrêt de l'exposition. La prolifération cellulaire n'était pas inhibée par le traitement. L'activité ERK était inhibée par le binimetinib. Les cellules étaient capables de retrouver leur activité ERK, 24 heures après l'arrêt du traitement, ce qui explique la réversibilité de la rétinopathie. Les auteurs ont mis en évidence une inhibition de la voie MAPK à la fois au niveau de l'épithélium pigmentaire et à la fois au niveau de la neurorétine. C'est la première fois qu'une activité ERK a été mise en évidence au niveau de la neurorétine. Ce qui peut suggérer que l'origine de la rétinopathie ne se situe pas exclusivement au niveau de l'épithélium pigmentaire. Il pourrait y avoir également un rôle de la neurorétine dans la genèse des décollements séreux rétiniens, en particulier un rôle de l'interaction entre la neurorétine et l'épithélium pigmentaire. Cette interaction serait régulée par l'ERK (64,65).

La rétinopathie est réversible à l'arrêt du traitement et surtout malgré la poursuite du traitement. Il existe donc un mécanisme d'adaptation de la rétine avec probable « redondance » de l'activité ERK lors d'un traitement prolongé (63).

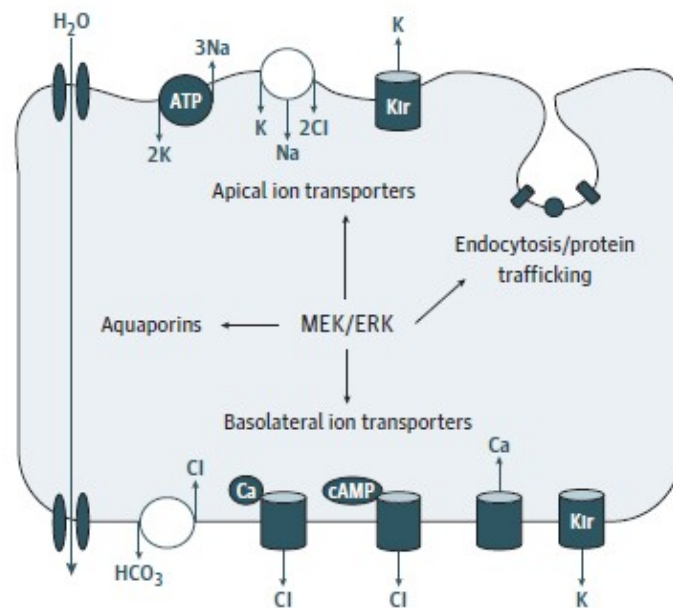


Figure 34 Rôles hypothétiques de MEK/ERK (13)

La voie MAPK pourrait moduler le fonctionnement des canaux ioniques ou des aquaporines de l'EP au niveau de la membrane apicale ou baso-latérale via une modification directe des protéines (ex : phosphorylation) ou une régulation de la transcription. Cette voie peut également modifier la localisation de ces canaux par l'endocytose.

D'autres études sont nécessaires pour préciser les mécanismes physiopathologiques de la rétinopathie associée aux inhibiteurs de MEK.

NOTRE ETUDE CONCERNANT LA MEKAR DANS LE TRAITEMENT DU MELANOME CUTANE METASTATIQUE

PATIENTS ET METHODES

Nous avons réalisé une étude prospective portant sur les patients présentant un mélanome cutané métastatique, suivis dans le service de dermatologie du CHU de Lille, ayant ou ayant eu pour traitement un inhibiteur de MEK.

Nous avons réalisé pour chacun des patients :

- un interrogatoire à la recherche de signes fonctionnels ophtalmologiques
- une mesure de l'acuité visuelle
- un examen clinique (lampe à fente et fond d'œil)
- une imagerie multimodale de la rétine : OCT maculaire (mapping dense, lignes horizontales et verticales HD centrées sur la fovéola, coupe EDI) photographies de fond d'œil, autofluorescence, imagerie en infra rouge
- un électro-oculogramme. Les patients n'avaient pas d'exposition lumineuse intense avant la réalisation de l'examen : pas d'examen en lampe à fente ou examen de fond d'œil, pas d'imagerie rétinienne comme le préconise l'ISCEV (30). Les pupilles n'étaient pas dilatées.

Les données récoltées ont été : l'âge, le sexe, l'inhibiteur de MEK utilisé et sa posologie.

Trois groupes de patients ont été ainsi définis :

1^{er} groupe : les patients en cours de traitement pour lesquels nous avons relevé la durée totale d'exposition à l'inhibiteur de MEK.

2^e groupe : les patients ayant arrêté le traitement pour lesquels nous avons relevé la durée d'exposition à l'inhibiteur de MEK et le délai depuis l'arrêt.

3^e groupe : les patients pour lesquels le traitement a été nouvellement introduit. Dans ce groupe de patients nous avons réalisé les examens avant l'introduction et à 1 mois du début du traitement

Les objectifs de notre étude sont :

- déterminer le pourcentage de rétinopathie associé à l'utilisation d'un inhibiteur de MEK chez les patients suivis dans le service de dermatologie au CHU de Lille.
- Déterminer s'il existe des anomalies rétiniennes à distance de l'arrêt du traitement
- Chercher à mieux comprendre la physiopathologie de la rétinopathie et le rôle de la voie MAPK au niveau de l'épithélium pigmentaire en réalisant des électro-oculogrammes à tous les patients.

RESULTATS

Vingt-trois patients ont été inclus dans l'étude sur une période de 12 mois entre novembre 2017 et octobre 2018.

CARACTERISTIQUES DES PATIENTS :

L'âge moyen des patients est de 56,3 ans, allant de 25 à 73 ans. On note 78,3 % d'hommes et 21,7 % de femmes.

L'inhibiteur de MEK le plus utilisé est le tramétinib pour 82,6 % des patients. La posologie est de 2 mg par jour (pleine dose) pour quasiment tous les patients. Seule une patiente a un traitement à demi-dose à cause d'une cytolyse hépatique. Le tramétinib est associé à un anti-BRAF (dabrafénib) pour la majorité des patients. Seuls trois patients ont le tramétinib seul.

Le 2^e inhibiteur de MEK utilisé est le cobimétinib pour trois patients (13%). Le cobimétinib (60 mg par jour) est associé au vemurafénib pour deux patients et à une immunothérapie pour un patient.

Enfin un seul patient (4,3%) est en cours de traitement par le binimétinib dans le cadre d'un protocole. La posologie est de 45 mg deux fois par jour. Le binimétinib est associé à l'encorafénib qui est un inhibiteur de BRAF.

RESULTATS EN FONCTION DES GROUPES DE TRAITEMENT

Patients en cours de traitement : 12 patients (24 yeux)

La durée moyenne de prise du traitement était de 17,3 mois (6 à 32 mois).

Aucun patient n'avait de symptomatologie fonctionnelle ophtalmologique. L'acuité visuelle était normale à 10/10 Parinaud 2 aux deux yeux. Les examens d'imagerie multimodale n'ont pas mis en évidence de rétinopathie chez aucun des patients. L'OCT maculaire n'a pas retrouvé d'amincissement rétinien fovéolaire pour les patients pour lesquels nous disposions d'un OCT de référence avant le début du traitement (huit yeux de quatre patients). L'épaisseur de la choroïde était normale.

Sur les 12 patients, 10 avaient un électro-oculogramme altéré avec un rapport d'Arden inférieur à 160 % pour ces 20 yeux (83,3%). Quatre yeux de 2 patients (16,7%) avaient un électro-oculogramme normal avec un ratio « light peak / dark through » supérieur à 180%. Le premier patient est le seul patient sous binimetinib associé à l'encorafénib. Il s'agissait du patient ayant la durée totale du traitement la plus longue (32 mois). Le deuxième patient sous inhibiteur de MEK ayant un électro-oculogramme normal est un patient sous trametinib seul. Tous les autres patients bénéficiaient d'une association avec un inhibiteur de BRAF.

Patients nouvellement traités par un inhibiteur de MEK : 4 patients (8 yeux)

Nous n'avons pas mis en évidence de rétinopathie à un mois du début du traitement sur l'imagerie multimodale. Aucun patient n'a constaté de signes fonctionnels ophtalmologiques.

L'électro-oculogramme était altéré chez 3 patients (rapport d'Arden inférieur à 160 %) et subnormal pour un patient (rapport d'Arden entre 160 et 180 %). Pour ce groupe, nous avons réalisé un électro-oculogramme avant l'introduction du traitement. Le rapport light peak/dark trough était normal pour les quatre patients avant de débiter le traitement.

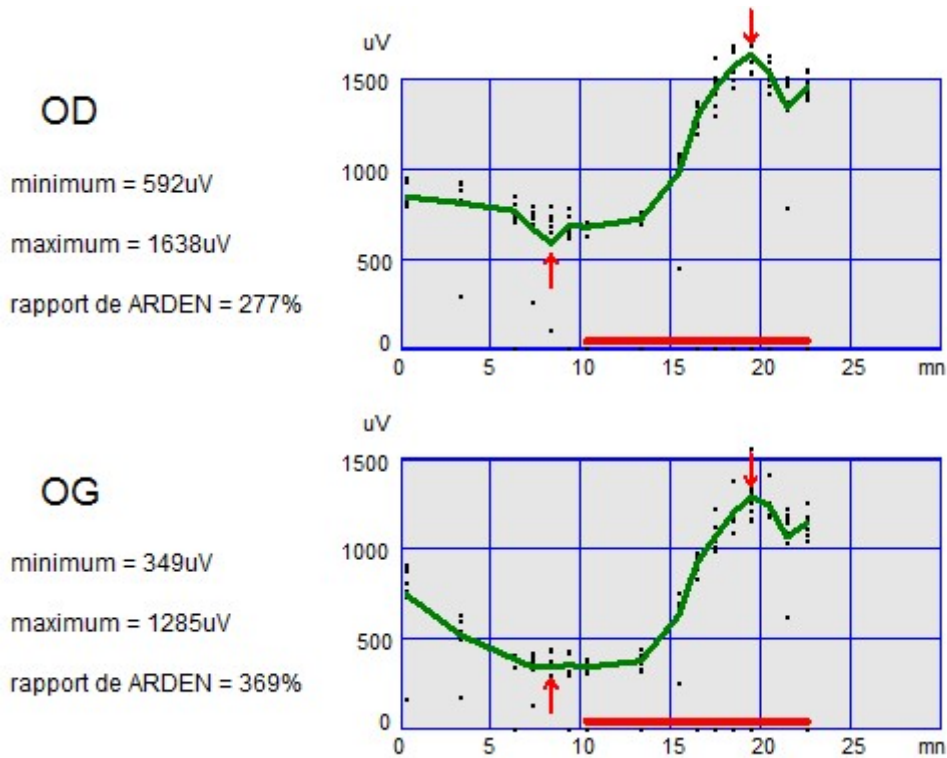
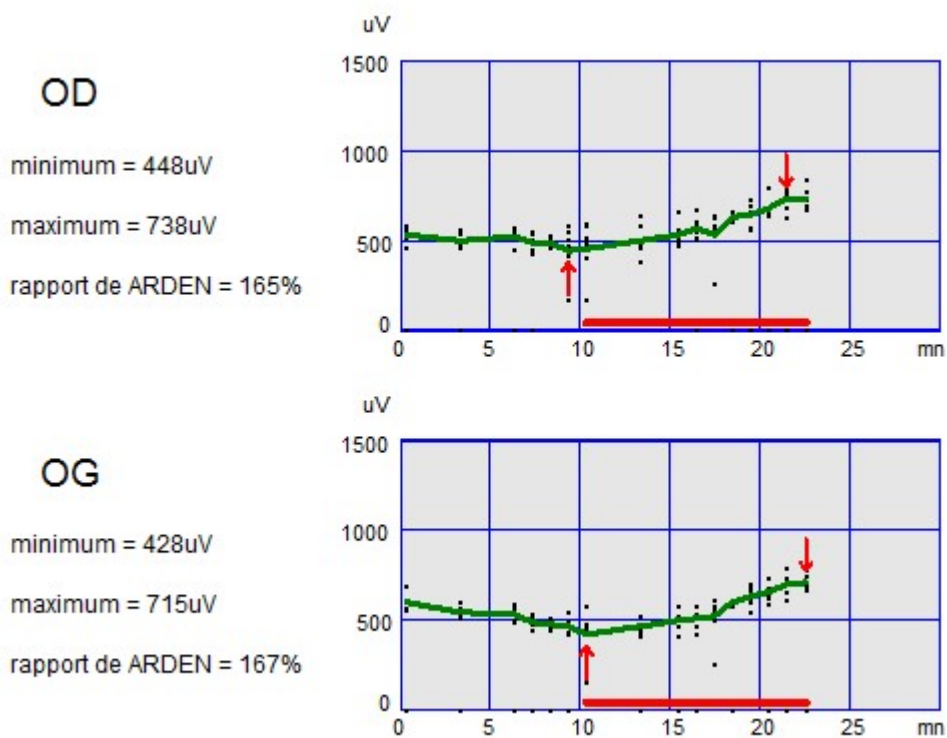


Figure 35 EOG chez un patient de 25 ans avant introduction de cobimetinib 60 mg/jour associé au vemurafenib (anti-BRAF) pour son mélanome cutané métastatique



A 1 mois de l'introduction du traitement

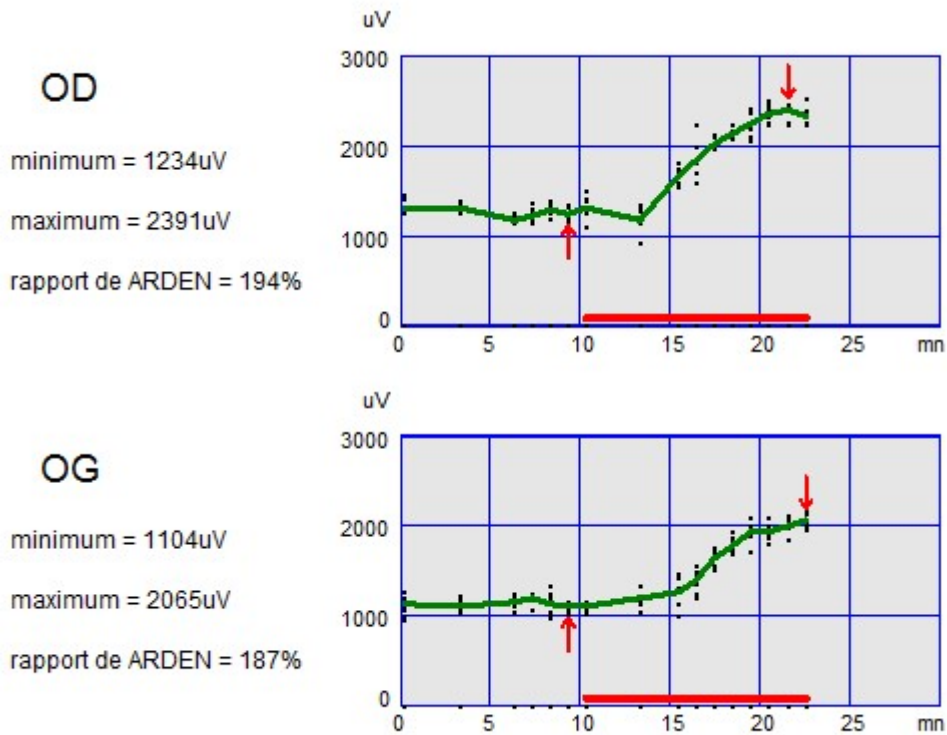
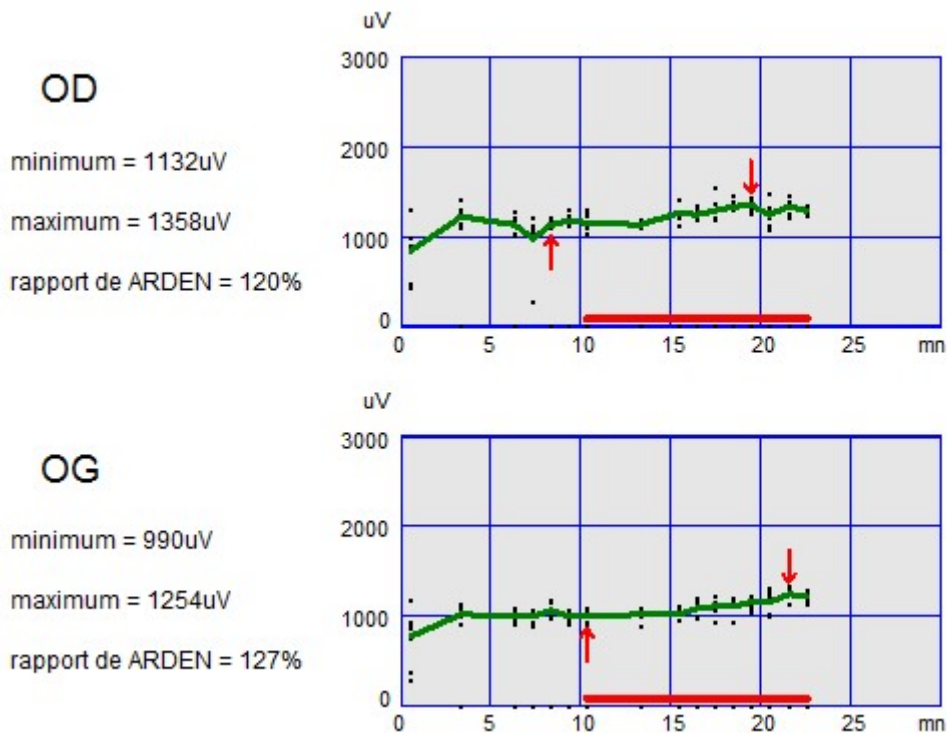


Figure 36 Patient de 66 ans EOG avant introduction de trametinib 2 mg/jour associé au dabrafenib (anti-BRAF)



A 1 mois de l'introduction du traitement

Patients ayant arrêté le traitement : 14 yeux de 7 patients

Les patients étaient traités par immunothérapie.

L'exposition moyenne aux inhibiteurs de MEK était de 7 mois (5 à 12 mois).

Le délai moyen depuis l'arrêt du traitement était de 18,6 mois (9 à 28 mois).

L'acuité visuelle était normale à 10/10 Parinaud 2 aux deux yeux. L'imagerie multimodale était normale. Il n'y avait pas d'anomalie au niveau de l'autofluorescence ou en imagerie en infra rouge.

L'épaisseur maculaire au niveau fovéolaire était dans les normes pour l'âge. Pour six yeux de trois patients pour lesquels nous disposions d'un OCT antérieur, il n'était pas mis en évidence d'amincissement rétinien au niveau fovéolaire.

L'électro-oculogramme était normal pour tous les patients avec un rapport d'Arden supérieur à 180%.

DISCUSSION

Dans notre étude, nous n'avons détecté aucun décollement séreux rétinien sur les 32 yeux des 16 patients traités par inhibiteur de MEK pour leur mélanome cutané métastatique. Aucun patient n'a constaté de symptômes visuels au cours du traitement. On peut supposer qu'aucun patient n'a présenté de rétinopathie associée aux inhibiteurs de MEK. Il se peut également que certains patients aient développé des décollements séreux rétiens périphériques asymptomatiques à l'initiation du traitement avec résolution spontanée.

D'autre part nous avons examiné les patients à un instant t, il est fréquent que la rétinopathie survienne dans le premier mois du traitement. Quatre patients de notre étude ont bénéficié d'un examen à un mois de l'introduction du traitement. Aucun n'avait de décollement séreux rétinien mis en évidence en OCT ou sur l'imagerie multimodale. La détection des DSR est dépendante du délai depuis l'introduction du traitement et du moment de l'examen par rapport à la prise du traitement. Ce dernier facteur est surtout vrai pour le binimetinib qui a une demi-vie plasmatique de 8h, plus courte que les autres inhibiteurs de MEK (4,5 jours pour le trametinib).

Dans notre étude la majorité des patients étaient traités par le trametinib. Cet inhibiteur de MEK n'est pas associé à une augmentation du risque d'effets secondaires ophtalmologique contrairement au selumetinib, au cobimetinib ou au pimasetib (54). Les données de notre étude sont en accord avec celles de la littérature. Toutes les études concernant le trametinib ont retrouvé un pourcentage de rétinopathie de moins de 2% (cf ; tableau résumé).

Quasiment tous les patients (14 sur 16 patients soit 87,5 %) en cours de traitement ont un électro-oculogramme altéré avec un ratio « light peak » sur « dark trough » de moins de 160% aux deux yeux, malgré l'absence de DSR. L'altération de l'EOG traduit une modification du flux ionique en particulier du passage transmembranaire de chlore par l'inhibition de la voie MAPK dans les cellules de l'épithélium pigmentaire. Cette modification est permanente pendant toute la durée du traitement car un rapport d'Arden diminué est retrouvé chez les patients quelque soit le délai depuis l'introduction. Seuls deux patients avaient un EOG normal sous traitement par inhibiteur de MEK. Le premier patient est le seul patient sous binimetinib associé à l'encorafénib. Il s'agissait du patient ayant la durée totale du traitement la plus longue (32 mois). L'hypothèse expliquant l'EOG normal pour ce patient est la durée longue du traitement avec normalisation des flux ioniques. En effet ce n'est pas la différence de molécule qui expliquerait ce résultat. La seule étude ayant inclus la réalisation d'EOG

concernait également le binimetinib à la même posologie et cette étude retrouvait également des EOG altérés (36). Le deuxième patient ayant un EOG normal sous inhibiteur de MEK est le seul patient en cours de traitement n'ayant pas d'association de l'anti-MEK à un inhibiteur de BRAF. L'inhibition de MEK seul n'est donc probablement pas suffisante pour altérer la voie MAPK au niveau de l'épithélium pigmentaire et les flux ioniques correspondants. L'association synergique d'un inhibiteur de BRAF entraîne une inhibition de la voie MAPK avec altération des flux ioniques et de l'EOG.

L'électro-oculogramme se normalise à l'arrêt du traitement. En effet, sur les 14 yeux des 7 patients pour lesquels le traitement a été arrêté le rapport d'Arden est supérieur à 180 %.

Dans la littérature, une seule étude a inclus la réalisation d'électro-oculogrammes chez des patients sous inhibiteur de MEK. L'inhibiteur de MEK étudié était le binimetinib sans association avec un inhibiteur de BRAF. 19 yeux de 11 patients ont bénéficié d'un EOG. 16 de ces yeux avaient développé des décollements séreux rétiens. Parmi ces 16 yeux, 15 (94%) avaient un rapport d'Arden inférieur à 1,65 (anormal) et 1 (6%) avait un rapport d'Arden subnormal (entre 1,65 et 1,8).

Ces modifications du fonctionnement de l'épithélium pigmentaire n'ont à priori pas de conséquence anatomique ou fonctionnelle au long cours. L'acuité visuelle est normale pour tous les patients. On ne note pas d'amincissement rétinien après un traitement prolongé comme le suggérait Urner Bloch et Al. (40). Cet élément a pu être vérifié pour 14 yeux de 7 patients pour lesquels nous disposions d'OCT antérieurs. Les auteurs avaient également conclu à l'absence de séquelles chez les patients ayant présenté des décollements séreux rétiens sur un suivi de 2 ans avec restitution ad integrum des structures rétiennes. Les résultats de notre étude sont en accord avec les données de la littérature quant aux conséquences sur le long terme.

Le nombre limité de patients dans notre étude est du au fait qu'il s'agit de patients multi métastatiques dont l'espérance de vie est parfois limitée. Certains patients n'ont pas été inclus dans l'étude du fait d'un état général altéré, ces patients bénéficiaient souvent d'une prise en charge palliative.

Concernant la physiopathologie de la rétinopathie, l'altération quasi systématique de l'EOG chez l'ensemble des patients et les valeurs normales de l'épaisseur de la choroïde en EDI sont témoins que l'épithélium pigmentaire est bien la structure rétinienne responsable de l'apparition des décollements séreux réiniens, plus précisément le pôle apical de l'épithélium pigmentaire (zone d'interaction avec les photorécepteurs). En effet sur l'OCT, cette zone, appelée zone d'interdigitation, devient apparente au moment du DSR et reste apparente après la résolution du DSR (45). La voie MAPK, cible des inhibiteurs de MEK a donc un rôle dans le fonctionnement des canaux ioniques de l'épithélium pigmentaire, en particulier les canaux de chlore. Concernant les autres hypothèses c'est-à-dire l'altération des jonctions serrées et la délocalisation des aquaporines, ces mécanismes pourraient être associés mais ils ne peuvent expliquer seuls la rétinopathie car l'électro-oculogramme ne serait pas altéré dans ces cas.

Auparavant, on considérait que la voie MAPK n'était activée au niveau de l'épithélium pigmentaire qu'en situation pathologique (63). Son rôle dans la rétine normale, qui est un tissu peu régénératif, n'était pas connu. L'observation de la rétinopathie chez des patients traités par inhibiteurs de MEK a permis de mettre en évidence d'autres rôles en plus de la régulation de la prolifération cellulaire.

Le traitement prolongé par le tramétinib est donc sans risque pour la rétine comme le suggère l'ensemble des études réalisées. Les autres inhibiteurs de MEK sont associés à des pourcentages plus élevés de DSR. Ce n'est pas pour autant qu'ils doivent être arrêtés compte-tenu du caractère transitoire de la rétinopathie avec résolution spontanée malgré la poursuite du traitement et surtout le caractère souvent asymptomatique ou peu symptomatique des anomalies.

Les différences d'incidence de la rétinopathie dans les diverses études sont dues au fait que les décollements séreux réiniens sont souvent asymptomatiques et que leur détection dépend de la fréquence des examens ophtalmologiques. Il existe également des différences entre les différents inhibiteurs de MEK et leur rythme d'administration.

En cours de traitement, les patients présentent une dysfonction pan rétinienne de l'épithélium pigmentaire comme en témoigne l'altération de l'électro-oculogramme qui n'a pas de conséquence anatomique ou fonctionnelle à long terme.

Dans la littérature, peu de cas ont été rapportés d'occlusion de la veine centrale de la rétine et on note deux cas d'œdème maculaire avec logettes cystoïdes associées au décollement séreux rétinien (32,46). La physiopathologie de ces atteintes est à priori différente de celle de la MEKAR. En effet, l'œdème maculaire est plus en lien avec une altération de la barrière hémato rétinienne interne même si l'altération de la barrière hémato rétinienne externe peut être intriquée. La voie MAPK pourrait jouer un rôle dans la régulation des jonctions serrées entre les cellules endothéliales. Lors de l'inhibition de cette voie sont également constatées l'élévation de certains marqueurs associés aux occlusions veineuses (récepteur endothélial soluble de la protéine C notamment) ainsi que l'augmentation locale de facteurs prothrombiques (38,61,66). Ces complications seraient plus en lien avec l'inhibiteur de BRAF qui est responsable également de la survenue d'uvéïtes.

Concernant le suivi ophtalmologique de ces patients, il serait souhaitable d'examiner les patients avant l'introduction du traitement pour déterminer l'acuité visuelle initiale. Puis un examen doit être réalisé uniquement en cas de symptomatologie fonctionnelle. Les symptômes peuvent être une baisse d'acuité visuelle, une altération de la vision des couleurs, des halos, des métamorphopsies, un éblouissement, une photophobie. En cas de rétinopathie, il convient d'abord de surveiller sa disparition spontanée. Si la gêne visuelle est très importante pour le patient (rétinopathie grade 3 ou 4), le traitement peut être arrêté de manière transitoire et repris secondairement à posologie identique ou diminuée.

Notre étude concerne l'utilisation d'inhibiteurs de MEK dans le cadre du mélanome cutané métastatique. Ce type de thérapie ciblée pourra être une option thérapeutique pour d'autres cancers : les cancers colorectaux, ovariens, thyroïdiens, uvéaux et pulmonaires. A titre d'exemple, près de 24 % des patients porteurs d'un adénocarcinome bronchique (type le plus fréquent des cancers pulmonaires) pourraient à terme bénéficier de ce type de traitement (38). Un essai de phase 1 a également été réalisé chez des enfants porteurs de neurofibromatose de type 1 avec un traitement par selumetinib (67). Il est donc important pour les ophtalmologues de connaître cette entité clinique spécifique. L'ANSM a très récemment transmis une lettre aux ophtalmologues pour informer des risques liés à l'utilisation du cobimetinib/vemurafenib (annexe 1).

CONCLUSION

Les inhibiteurs de MEK font parties des nouveaux traitements anti-cancéreux et sont responsables d'une rétinopathie spécifique à leur utilisation qui ne ressemble à aucune autre rétinopathie. La description clinique de la « MEKAR » est récente. Elle se caractérise par des décollements séreux rétiniens multiples, à l'emporte pièce, bilatéraux, transitoires dont l'apparition dépend de la posologie, du délai depuis la prise du traitement et depuis l'introduction du traitement. Cet effet indésirable a permis de mettre en évidence un rôle de la voie MAPK (RAS-RAF-MEK-ERK) dans l'épithélium pigmentaire sain. Cette voie permet entre autres de réguler les flux ioniques de chlore transmembranaire.

Il existe une inadéquation entre les symptômes ressentis par les patients qui sont souvent peu bruyants et l'aspect de la rétinopathie sur l'imagerie multimodale. On note le plus souvent une résolution spontanée malgré la poursuite du traitement à doses similaires. Il n'y a pas de séquelles anatomiques ou fonctionnelles après un traitement prolongé. Le tramétinib particulièrement est associé à une moindre fréquence de complications rétiniennes par rapport aux autres inhibiteurs de MEK.

Dans la mesure où les thérapies ciblées seront de plus en plus utilisées en cancérologie il est important de connaître leurs effets secondaires et la conduite à tenir afin d'éviter l'arrêt d'un traitement qui prolonge l'espérance de vie des patients. La collaboration des oncologues et des ophtalmologues est essentielle pour les patients présentant cette toxicité. Il convient également de prendre en compte l'altération de qualité de vie à cause des symptômes visuels de ces patients ayant une espérance de vie parfois limitée. Ce traitement n'entraîne néanmoins pas de baisse d'acuité visuelle profonde ou irréversible, la rétinopathie est, de ce fait, le plus souvent tolérable.

ANNEXE 1



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM



Lettre aux professionnels de santé

Septembre 2018

▼ Zelboraf® (vemurafenib)/ ▼ Cotellic® (cobimetinib) – Rappel du risque d'atteintes ophtalmiques et de leur prise en charge

Information destinée aux ophtalmologues

Madame, Monsieur, Chère Consoeur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), le laboratoire ROCHE commercialisant les spécialités Zelboraf® et Cotellic® souhaite vous informer des éléments suivants :

Résumé

- Le risque d'atteintes ophtalmiques est un risque identifié du vemurafenib incluant des uvéites (fréquent), des occlusions de la veine de la rétine (peu fréquent) et du cobimetinib incluant des rétinopathies séreuses (très fréquent), vision trouble (très fréquent) et des déficiences visuelles (fréquent). Ce risque d'atteintes ophtalmiques est mentionné dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de chaque spécialité.
- Les RCP indiquent également que les patients doivent être surveillés de manière régulière afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de symptômes de troubles visuels ou l'aggravation de troubles visuels préexistants.
- Lors d'une enquête nationale de pharmacovigilance sur le profil général de sécurité du vemurafenib et du cobimetinib, des retards au diagnostic et/ou à la prise en charge ont été rapportés dans certains cas, ayant une incidence sur le pronostic visuel du patient. Cette lettre a pour but de renforcer l'information afin d'améliorer le suivi et la prise en charge des patients atteints de troubles oculaires liés au vemurafenib et au cobimetinib.
- A l'interrogatoire, chez des patients traités par vemurafenib (avec ou sans cobimetinib), la iatrogénie médicamenteuse doit être évoquée devant des symptômes évoquant le diagnostic d'uvéite, d'occlusion veineuse de la rétine ou de rétinopathie. Les patients traités par ces molécules doivent être informés qu'un examen ophtalmologique approfondi doit être réalisé rapidement en cas de survenue d'un trouble de la vision (diminution de la vision centrale, vision floue ou perte de l'acuité visuelle) ou d'un œil rouge ou douloureux, afin d'assurer une prise en charge rapide et adaptée pour prévenir le risque de complications. Une adaptation du traitement (réduction de dose, interruption voire arrêt de traitement) devra être alors discutée avec l'oncologue ou le dermatologue spécialiste en oncologie qui suit le patient, en fonction de la symptomatologie des troubles visuels observés et de l'état clinique du patient.

Informations complémentaires

Pour rappel, le vemurafenib est un inhibiteur de la protéine BRAF, indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

Le cobimetinib est un inhibiteur de la voie des MAPK (mitogen-activated protein kinases) en ciblant MEK1 et MEK2 (mitogen-activated extracellular signal regulated kinases), indiqué en association au vemurafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

Déclaration des effets indésirables

▼ Ces 2 médicaments font l'objet d'une surveillance renforcée qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.



BIBLIOGRAPHIE

1. Gordon R. Skin cancer: an overview of epidemiology and risk factors. *Semin Oncol Nurs*. 2013 Aug;29(3):160–9.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2013 Apr;49(6):1374–403.
3. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Waroneff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Institut de veille sanitaire; 2013.
4. Ravnán MC, Matalka MS. Vemurafenib in Patients With BRAF V600E Mutation–Positive Advanced Melanoma. *Clin Ther*. 2012 Jul;34(7):1474–86.
5. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol*. 2009 Feb;27(1):3–9.
6. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Dec 20;27(36):6199–206.
7. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011 Jun 30;364(26):2517–26.
8. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2000 Jan;18(1):158–66.
9. Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H, Conry R, Gore M, Trefzer U, et al. Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Oct 10;24(29):4738–45.
10. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med*. 2011 Jun 30;364(26):2507–16.
11. Johnson GL, Lapadat R. Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases. *Science*. 2002 Dec 6;298(5600):1911–2.
12. Roberts PJ, Der CJ. Targeting the Raf-MEK-ERK mitogen-activated protein kinase cascade for the treatment of cancer. *Oncogene*. 2007 May 14;26(22):3291–310.
13. Montana CL, Apte RS. MEKAnisms of a Serous Complication. *JAMA Ophthalmol*. 2017 May 1;135(5):413.

14. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct Sets of Genetic Alterations in Melanoma. *N Engl J Med*. 2005 Nov 17;353(20):2135–47.
15. Jakob JA, Bassett RL, Ng CS, Curry JL, Joseph RW, Alvarado GC, et al. NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer*. 2012 Aug 15;118(16):4014–23.
16. Holderfield M, Deuker MM, McCormick F, McMahon M. Targeting RAF kinases for cancer therapy: BRAF-mutated melanoma and beyond. *Nat Rev Cancer*. 2014 Jul;14(7):455–67.
17. Richman J, Martin-Liberal J, Diem S, Larkin J. BRAF and MEK inhibition for the treatment of advanced BRAF mutant melanoma. *Expert Opin Pharmacother*. 2015 Jun;16(9):1285–97.
18. Atkinson V. Medical management of malignant melanoma. *Aust Prescr*. 2015 Jun 1;38(3):74–8.
19. Zhu Z, Liu W, Gotlieb V. The rapidly evolving therapies for advanced melanoma-- Towards immunotherapy, molecular targeted therapy, and beyond. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Mar;99:91–9.
20. Behar-Cohen F, Kowalczyk L, Keller N, Savoldelli M, Azan F, Jeanny J-C. Anatomie de la rétine. *EMC - Ophtalmol*. 2009 Jan;6(1):1–14.
21. Hecquet C, Lefevre G, Valtink M, Engelmann K, Mascarelli F. Activation and role of MAP kinase-dependent pathways in retinal pigment epithelial cells: ERK and RPE cell proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002 Sep;43(9):3091–8.
22. Mieziwska K. The interphotoreceptor matrix, a space in sight. *Microsc Res Tech*. 1996 Dec 15;35(6):463–71.
23. Emi K, Pederson JE, Toris CB. Hydrostatic pressure of the suprachoroidal space. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989 Feb;30(2):233–8.
24. Miller SS, Edelman JL. Active ion transport pathways in the bovine retinal pigment epithelium. *J Physiol*. 1990 May;424:283–300.
25. Staurengi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF, International Nomenclature for Optical Coherence Tomography (IN•OCT) Panel. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN•OCT consensus. *Ophthalmology*. 2014 Aug;121(8):1572–8.
26. Turgut B, Demir T. The new landmarks, findings and signs in optical coherence tomography. *New Front Ophthalmol [Internet]*. 2016 [cited 2018 Oct 13];2(3). Available from: <http://oatext.com/The-new-landmarks-findings-and-signs-in-optical-coherence-tomography.php>
27. Gu R, Deng G, Jiang Y, Jiang C, Xu G. Area of the cone interdigitation zone in healthy Chinese adults and its correlation with macular volume. *BMC Ophthalmol [Internet]*. 2018 Dec [cited 2018 Oct 13];18(1). Available from: <https://bmcophthalmol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12886-018-0862-7>

28. Spaide RF, Curcio CA. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography: literature review and model. *Retina Phila Pa.* 2011 Sep;31(8):1609–19.
29. Shao L, Zhang QL, Zhou LX, Xu L, You QS, Wei WB. Using spectral-domain optical coherence tomography to evaluate the type and thickness of interdigitation zone band in adult Chinese. *Sci Rep [Internet].* 2018 Dec [cited 2018 Oct 13];8(1). Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-018-30848-1>
30. For the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, Constable PA, Bach M, Frishman LJ, Jeffrey BG, Robson AG. ISCEV Standard for clinical electro-oculography (2017 update). *Doc Ophthalmol.* 2017 Feb;134(1):1–9.
31. Johnson AA, Guziewicz KE, Lee CJ, Kalathur RC, Pulido JS, Marmorstein LY, et al. Bestrophin 1 and retinal disease. *Prog Retin Eye Res.* 2017;58:45–69.
32. Schoenberger SD, Kim SJ. Bilateral Multifocal Central Serous-Like Chorioretinopathy due to MEK Inhibition for Metastatic Cutaneous Melanoma. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2013;2013:1–3.
33. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition in Melanoma with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med.* 2012 Nov;367(18):1694–703.
34. 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 Aug 1;132(8):1005.
35. Urner-Bloch U, Urner M, Stieger P, Galliker N, Winterton N, Zubel A, et al. Transient MEK inhibitor-associated retinopathy in metastatic melanoma. *Ann Oncol.* 2014 Jul 1;25(7):1437–41.
36. 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 Sep;122(9):1907–16.
37. 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 Nov;160(5):959–967.e1.
38. Coutu A, Farguette F, Jeannin G, Chiambaretta F. Chorioretinopathie séreuse multifocale secondaire à l'utilisation des inhibiteurs MEK : illustration et exemple de prise en charge à travers 2 cas. *J Fr Ophthalmol.* 2016 Jan;39(1):55–63.
39. Duncan KE, Chang LY, Patronas M. MEK inhibitors: a new class of chemotherapeutic agents with ocular toxicity. *Eye.* 2015 Aug;29(8):1003–12.
40. 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.* 2016 Sep;65:130–8.

41. Weber ML, Liang MC, Flaherty KT, Heier JS. Subretinal Fluid Associated With MEK Inhibitor Use in the Treatment of Systemic Cancer. *JAMA Ophthalmol*. 2016 Aug 1;134(8):855.
42. Gavric AU, Ocvirk J, Mekjavic PJ. Ocular changes in metastatic melanoma patients treated with MEK inhibitor cobimetinib and BRAF inhibitor vemurafenib. *Radiol Oncol*. 2018 Jan 24;52(2):213–9.
43. van Dijk EHC, Kruit WHJ, Jager MJ, Luyten GPM, Vingerling JR, Boon CJF. Pimasertib-associated ophthalmological adverse events. *Acta Ophthalmol (Copenh)* [Internet]. 2018 Jan 16 [cited 2018 Aug 30]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/aos.13677>
44. AlAli A, Bushehri A, Park JC, Krema H, Lam W-C. PIMASERTIB AND SEROUS RETINAL DETACHMENTS. *Retin Cases Brief Rep*. 2016;10(2):191–6.
45. Francis JH, Habib LA, Abramson DH, Yannuzzi LA, Heinemann M, Gounder MM, et al. Clinical and Morphologic Characteristics of MEK Inhibitor–Associated Retinopathy. *Ophthalmology*. 2017 Dec;124(12):1788–98.
46. Tyagi P, Santiago C. New features in MEK retinopathy. *BMC Ophthalmol* [Internet]. 2018 Sep [cited 2018 Oct 20];18(S1). Available from: <https://bmcophthalmol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12886-018-0861-8>
47. Avery RA, Trimboli-Heidler C, Kilburn LB. Separation of outer retinal layers secondary to selumetinib. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2016 Jun;20(3):268–71.
48. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF -mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 May;19(5):603–15.
49. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2015 Aug 1;386(9992):444–51.
50. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015 Jan 1;372(1):30–9.
51. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2012 Jul 12;367(2):107–14.
52. Kim KB, Kefford R, Pavlick AC, Infante JR, Ribas A, Sosman JA, et al. Phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor Trametinib in patients with metastatic BRAF-mutant cutaneous melanoma previously treated with or without a BRAF inhibitor. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Feb 1;31(4):482–9.
53. de la Cruz-Merino L, Di Guardo L, Grob J-J, Venosa A, Larkin J, McArthur GA, et al. Clinical features of serous retinopathy observed with cobimetinib in patients with BRAF-

- mutated melanoma treated in the randomized coBRIM study. *J Transl Med* [Internet]. 2017 Dec [cited 2018 Sep 2];15(1). Available from: <http://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-017-1246-0>
54. 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(1):60–9.
 55. Sarny S, Neumayer M, Kofler J, El-Shabrawi Y. Ocular toxicity due to Trametinib and Dabrafenib. *BMC Ophthalmol.* 2017 Aug 17;17(1):146.
 56. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 [Internet]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf
 57. 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.
 58. Stjepanovic N, Velazquez-Martin JP, Bedard PL. Ocular toxicities of MEK inhibitors and other targeted therapies. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2016;27(6):998–1005.
 59. Velez-Montoya R, Rangel-O’Shea D, Oliver SC. Re: Francis et al.: Clinical and morphologic characteristics of MEK inhibitor-associated retinopathy: differences from central serous chorioretinopathy (*Ophthalmology.* 2017;124:1788-1798). *Ophthalmology.* 2018 Apr;125(4):e30–1.
 60. Cunha-Vaz J, President, Association for Innovation and Biomedical Research on Light and Image. The Blood–Retinal Barrier in Retinal Disease. *Eur Ophthalmic Rev.* 2009;03(02):105.
 61. 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 Jun;23(6):771–7.
 62. Shiratsuchi H, Basson MD. Extracellular pressure stimulates macrophage phagocytosis by inhibiting a pathway involving FAK and ERK. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2004 Jun;286(6):C1358-1366.
 63. van Dijk EHC, Duits DEM, Versluis M, Luyten GPM, Bergen AAB, Kapiteijn EW, 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 May;95(18):e3457.
 64. Ulbrich F, Kaufmann KB, Coburn M, Lagrèze WA, Roesslein M, Biermann J, et al. Neuroprotective effects of Argon are mediated via an ERK-1/2 dependent regulation of heme-oxygenase-1 in retinal ganglion cells. *J Neurochem.* 2015 Aug;134(4):717–27.
 65. Marra C, Gomes Moret D, de Souza Corrêa A, Chagas da Silva F, Moraes P, Linden R, et al. Protein kinases JAK and ERK mediate protective effect of interleukin-2 upon ganglion cells of the developing rat retina. *J Neuroimmunol.* 2011 Apr;233(1–2):120–6.

66. 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 Dec;25(6):519–30.
67. Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, Fisher MJ, Weiss B, Kim A, et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med.* 2016 29;375(26):2550–60.

AUTEUR : Nom : SHAHID

Prénom : Swera

Date de Soutenance : 28/11/2018

Titre de la Thèse : La rétinopathie associée aux inhibiteurs de MEK dans le traitement du mélanome cutané métastatique

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : ophtalmologie, dermatologie, oncologie

DES + spécialité : ophtalmologie

Mots-clés : MEKAR, décollements séreux réiniens, électro-oculogramme, voie MAPK

Résumé : Les inhibiteurs de MEK en association aux inhibiteurs de BRAF sont de nouvelles thérapies ciblées utilisées en oncologie. Ils constituent une option thérapeutique dans le traitement du mélanome cutané métastatique et sont en cours d'étude pour d'autres cancers métastatiques. Ils ciblent la voie MAPK dans les cellules des mélanomes portant une mutation du gène BRAF.

Les inhibiteurs de MEK sont responsables d'une rétinopathie spécifique (MEKAR) caractérisée par des décollements séreux réiniens multiples, bilatéraux, transitoires, survenant le plus souvent dans le premier mois de traitement, avec restitution ad integrum des structures réiniennes. La rétinopathie n'est pas toujours symptomatique. L'incidence dépend de la molécule utilisée. Il existe plusieurs inhibiteurs de MEK mais seuls deux ont une AMM dans le traitement du mélanome cutané métastatique : le tramétinib et le cobimétinib.

Nous avons réalisé une étude prospective sur les patients porteurs d'un mélanome cutané métastatique suivis dans le service de dermatologie du CHU de Lille en cours de traitement ou ayant été exposé à un inhibiteur de MEK. Nous n'avons pas mis en évidence de rétinopathie pour les 32 yeux de 16 patients en cours de traitement. Quatre patients ont bénéficié d'une imagerie multimodale réinienne à un mois de l'introduction du traitement. Le délai moyen d'exposition à l'inhibiteur de MEK était de 17,3 mois pour les 12 autres patients. Nous n'avons pas mis en évidence de séquelles sur les 14 yeux de 7 patients n'étant plus en cours de traitement. L'exposition moyenne aux inhibiteurs de MEK était de 7 mois chez ces patients avec un délai moyen depuis l'arrêt du traitement de 18,6 mois. L'inhibiteur de MEK le plus utilisé est le tramétinib en association avec le dabrafénib, inhibiteur de BRAF. L'altération de l'électro-oculogramme chez l'ensemble des patients en cours de traitement témoigne d'une modification des flux ioniques des cellules de l'épithélium pigmentaire consécutive à l'inhibition de la voie MAPK dans ces cellules.

En conclusion, dans notre étude, l'utilisation du tramétinib n'entraîne pas de complications réiniennes chez les patients porteurs d'un mélanome cutané métastatique. L'incidence de la rétinopathie est plus importante pour d'autres inhibiteurs de MEK, sans que ces derniers soient pour autant responsables de séquelles visuelles.

Composition du Jury :

Président : Pr ROULAND

Assesseurs : Pr LABALETTE, Pr MORTIER, Dr PROENCA