GCC
GROUPE DE CANCÉROLOGIE CUTANÉE

Gestion des toxicités oculaires induites par les inhibiteurs BRAF/MEK

La mutation du gène *BRAF*^{V600} est retrouvée dans près de

50%

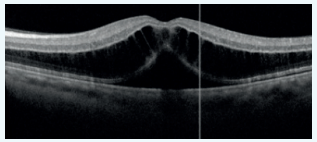
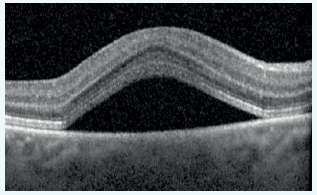
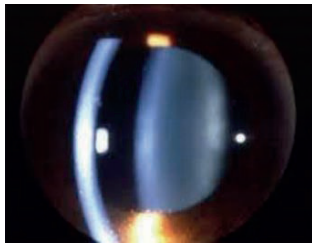
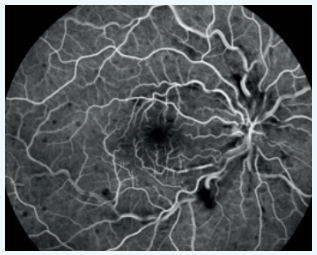
des mélanomes.[1]

Actuellement 3 associations **anti-BRAF/anti-MEK** sont indiquées dans le traitement des **patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600** :

- encorafénib/binimétinib[2]
- dabrafénib/tramétinib[3]
- vémurafénib/cobimétinib[4]

TOXICITÉS OCULAIRES

- Les toxicités oculaires sous inhibiteurs BRAF/MEK sont fréquentes et peuvent apparaître dès la 1ère prise, mais sont souvent asymptomatiques et transitoires.
- Des contrôles ophtalmologiques peuvent être réalisés au cours du traitement si perturbations visuelles détectées.

Effets indésirables	Symptômes	Cause[5,6]	Examens	Grades[7]	Prise en charge	Notes
Rétinopathies associées aux inhibiteurs de MEK (MEKAR) • **Œdème maculaire**  • **Décollement séreux rétinien** 	• BAV* • Scotome central, troubles de la vision des couleurs • Uni ou Bilatérale	Anti-MEK (Effet de classe)	• Mesure de l'acuité visuelle • Examen à la LAF* • Rétinophoto • OCT*	• **Grade 1 :** Asymptomatique ; diagnostic à l'examen clinique uniquement. • **Grade 2 :** Symptomatique avec diminution modérée de l'acuité visuelle (acuité de 20/40 ou plus) ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne. • **Grade 3 :** Symptomatique avec diminution marquée de l'acuité visuelle (< 20/40) ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne. • **Grade 4 :** Cécité (20/200 ou moins) de l'œil affecté.	• **Grade 1 :** Pas d'interruption du traitement anti-MEK dans les grades 1. • **Grade 2 et 3 :** Interruption transitoire du traitement anti-MEK dans les grades 2 et 3 avec reprise possible après discussion avec les onco-dermatologues. • **Grade 4 :** En cas de grade 4, arrêter définitivement le traitement. *Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de chaque spécialité pour la conduite à tenir.* [8,9,10]	Survenue précoce dès les premiers jours suivant l'introduction du traitement.[5] Régression spontanée possible de petits décollements séreux rétiniens (DSR) malgré la poursuite du traitement.[14] Pas de dépistage systématique par OCT. Un antécédent de décollement de rétine rhegmatogène n'est pas une contre-indication.
Inflammation oculaire (uvéite) 	• BAV* • Œil rouge et douloureux	Anti-BRAF (Effet de classe)	• Mesure de l'acuité visuelle • Examen à la LAF* • Fond d'œil dilaté • OCT*	• **Grade 1 :** Asymptomatique ; observations cliniques ou diagnostiques uniquement. • **Grade 2 :** Uvéite antérieure ; nécessitant un traitement médical. • **Grade 3 :** Pan-uvéite ou uvéite Postérieure. • **Grade 4 :** Cécité (20/200 ou moins) de l'œil affecté.[7]	• **Grade 1 et 2 :** Pas d'interruption si l'uvéite est contrôlée par un traitement local (corticothérapie locale). • **Grade 3 :** Interruption de traitement et introduire une corticothérapie par voie générale. • **Grade 4 :** Arrêt définitif du traitement. *Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de chaque spécialité pour la conduite à tenir.* [11,12,13]	Uvéite sous anti-BRAF est un diagnostic d'élimination : éliminer autres causes possibles d'uvéite.
Occlusion de la Veine Rétinienne (OVR) 	• BAV*	Responsabilité de l'anti-MEK suspecté	• Mesure de l'acuité visuelle • Fond d'œil dilaté • OCT* +/- angiographie	NA	**L'anti-MEK doit être définitivement arrêté.** [9,10]	Peut survenir après plusieurs mois de thérapie ciblée.

***BAV :** Baisse d'acuité visuelle; **LAF :** Lampe à Fente; **OCT :** Tomographie en cohérence optique.

GROUPE DE CANCÉROLOGIE CUTANÉE

A chaque visite,

les symptômes visuels doivent être évalués chez les patients. Si des symptômes indiquant l'apparition ou l'aggravation de **troubles de la vision**, notamment une **baisse de la vision centrale**, une **vision trouble** ou une **perte de la vue**, il est recommandé de procéder rapidement à un examen ophtalmologique[7,9].

En cas de rougeur et douleur oculaire, un examen ophtalmologique est également indiqué.

Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de chaque spécialité pour la conduite à tenir.

1. Supriya Arora et al. Retinal toxicities of systemic anticancer drugs. Survey of ophthalmology 67 (2022) 97–148; **2.** 2018 09 19 - European Medicines Agency Approval – Encorafenib (Braftovi ®) + Binimetinib (Mektovi ®) http://www.ema.europa.eu/en ; **3.** 2015 08 25 - EMA indication extension approval - Dabrafenib (Tafinlar ®) + Trametinib (Mekinist ®) http://www.ema.europa.eu/en ; **4.** 2015 11 20 - European Medicines Agency Approval – Vemurafenibl (Zelboraf ®) + Cobimetinib (Cotellic ®) http://www.ema.europa.eu/en ; **5.** Sibaud V, et al. Gestion des toxicités des inhibiteurs BRAF et MEK dans le mélanome métastatique. Bull Cancer (2021) ; **6.** Christina H. Choe et al. Ocular Toxicity in BRAF Mutant Cutaneous Melanoma Patients Treated With Vemurafenib, American Journal of Ophthalmology, Volume 158, Issue 4, 2014, Pages 831-837.e2. ; **7.** Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 ; **8.** Résumé des caractéristiques du produit (RCP) Mektovi® Last updated: 22/03/2024 : http://www.ema.europa.eu/en ; **9.** Résumé des caractéristiques du produit (RCP) Mekinist ® Last updated: 21/03/2024 : http://www.ema.europa.eu/en ; **10.** Résumé des caractéristiques du produit (RCP) Cotellic ® Last updated: 06/03/2023 : http://www.ema.europa.eu/en ; **11.** Résumé des caractéristiques du produit (RCP) Braftovi ® Last updated: 17/01/2024 http://www.ema.europa.eu/en ; **12.** Résumé des caractéristiques du produit (RCP) Tafinlar ® Last updated: 07/03/2024 http://www.ema.europa.eu/en ; **13.** Résumé des caractéristiques du produit (RCP) Zelboraf ® Last updated: 18/07/2023 http://www.ema.europa.eu/en ; **14.** Fauviaux et al., Ocular toxicity of targeted therapies with MEK inhibitors and BRAF inhibitors in the treatment of metastatic cutaneous melanoma, J Fr Ophtalmol. 2022 Jun;45(6):612-618. doi: 10.1016/j.jfo.2021.08.005

276238 - Février 2025 - sparadrap