

# Choriorétinopathie séreuse centrale associée à l'administration de l'erdafitinib : Rapport de cas

Sierra N. Blanchard, OD  
Suzzane S. Li, OD, FAAO  
Danielle L. Weiler,  
OD, FAAO, Diplomate

Section optométrique,  
Southern Arizona VA  
Health Care System  
Tuscon, Arizona

Southern California  
College of Optometry  
Fullerton, Californie

## RÉSUMÉ

L'erdafitinib est un inhibiteur de kinase du récepteur du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR) qui a été approuvé pour le traitement des patients atteints de carcinome urothélial métastatique ou localement avancé. Il est également à l'étude pour le traitement d'autres types de cancer. Cet agent chimiothérapeutique oral fait l'objet d'une mise en garde concernant les effets indésirables oculaires potentiels, notamment la rétinopathie séreuse centrale et la sécheresse oculaire liées au traitement. Ce rapport de cas décrit un homme caucasien de 88 ans qui a été pris en charge par la clinique ophtalmologique au cours d'un traitement par erdafitinib pour un carcinome urothélial métastatique. Le patient a développé des épisodes asymptomatiques de rétinopathie séreuse centrale bilatérale récurrente et rémittente liée au traitement. Il est essentiel que les fournisseurs de soins oculaires reconnaissent les effets indésirables oculaires potentiels liés à l'erdafitinib, à sa classe de médicaments et aux médicaments qui ciblent des voies similaires. Une communication efficace et une cogestion attentive avec l'oncologie sont essentielles pour fournir des soins de qualité à ce sous-ensemble de patients. Grâce à la coordination des soins, une posologie efficace, mais tolérable peut offrir au patient un meilleur taux de survie et une meilleure qualité de vie.

**MOTS CLÉS :** Erdafitinib, rétinopathie séreuse centrale liée au traitement, carcinome urothélial, inhibition du récepteur du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR)

## INTRODUCTION

L'erdafitinib (Balversa, Janssen Pharmaceuticals, Horsham, PA) est le premier inhibiteur oral de la kinase du récepteur du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR) approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) pour les adultes atteints d'un carcinome urothélial métastatique ou localement avancé présentant des mutations du FGFR2 ou du FGFR3 et ayant progressé après une chimiothérapie antérieure<sup>1-4</sup>. Le terme carcinome urothélial désigne une tumeur maligne provenant des cellules uroépithéliales qui tapissent la vessie, les uretères, l'urètre ou le bassinnet du rein<sup>5</sup>. Lorsque l'utilisation de ce médicament a été approuvée par la FDA en 2019, l'une des mises en garde encadrées concernait la rétinopathie séreuse centrale liée au traitement, un terme privilégié qui inclut la choriorétinopathie, le décollement de la rétine et le décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien<sup>6</sup>, qui survient chez 25 % des patients avec un délai médian de première apparition de 50 jours<sup>1</sup>. Les patients atteints de rétinopathie séreuse centrale liée à l'erdafitinib peuvent être asymptomatiques ou présenter une vision floue bilatérale d'apparition soudaine<sup>1,7</sup>. Le pilier du traitement consiste à interrompre, arrêter ou diminuer la dose d'erdafitinib en fonction de la gravité de la rétinopathie séreuse centrale<sup>5</sup>. L'œil sec est également un effet indésirable ophtalmique potentiel et est observé chez 28 % des patients pendant le traitement<sup>1</sup>. Il n'existe aucun facteur de risque connu ni aucune prédisposition génétique

permettant de prédire quels patients seront affectés par l'un ou l'autre de ces effets indésirables. Les autres mises en garde encadrées comprennent l'hyperphosphatémie et la toxicité embryofœtale<sup>1</sup>.

Malgré ces mises en garde encadrées et les effets indésirables oculaires connus et largement publiés dans la littérature oncologique, la littérature ophtalmique est limitée<sup>7-9</sup>. Ce rapport de cas présente un cas de rétinopathie séreuse bilatérale secondaire à l'utilisation de l'erdaftinib, renseigne les fournisseurs de soins oculaires sur l'erdaftinib et passe en revue les effets de l'erdaftinib sur l'œil et la vision. Ce rapport de cas ne contient aucune information de santé permettant l'identification du patient.

## RAPPORT DE CAS

Un homme caucasien de 88 ans a été adressé par le service d'oncologie pour un examen oculaire de référence avant d'initier l'erdaftinib. Au moment de la consultation, le patient a déclaré avoir une vision claire dans les deux yeux et a nié toute plainte oculaire. Ses antécédents oculaires étaient marqués par une pseudophakie avec emmétropie essentielle dans les deux yeux. Ses antécédents médicaux étaient marqués par un carcinome urothélial métastatique avec des métastases au foie, aux poumons et à la vessie. Ses autres antécédents médicaux comprenaient une rhinite, une bronchopneumopathie chronique obstructive, une coronaropathie, une apnée du sommeil, une ostéopénie, des polypes au côlon, un hypogonadisme, une hyperlipidémie, une hypertension, des douleurs lombaires et un accident ischémique transitoire pour lesquels il prenait de l'aspirine, de l'albutérol en inhalateur, de l'atorvastatine, du baclofène, du docusate, du furosémide, de l'hydrocodone/acétaminophène, du losartan, du métoprolol et de l'ondansétron. L'acuité visuelle la mieux corrigée était de 20/20 dans les yeux droit et gauche. L'examen à la lampe à fente a révélé une pseudophakie bilatérale. L'examen du fond de l'œil dilaté et la tomographie par cohérence optique de base étaient dans les limites normales, à l'exception d'une adhésion vitréomaculaire focale légère dans l'œil droit et d'une traction vitréomaculaire focale légère dans l'œil gauche avec une épaisseur choroïdienne sous-fovéale de 266 microns dans l'œil droit et de 260 microns dans l'œil gauche (Figures 2A et 3A). Des larmes artificielles sans agent de conservation ont été prescrites quatre fois par jour pour la prophylaxie de l'œil sec. Une semaine après cet examen de référence, l'équipe d'oncologie a commencé à administrer 8 mg d'erdaftinib par jour et a recommandé un examen de suivi de l'œil à un mois. Les visites de suivi ultérieures ont été programmées alors que le patient était cogéré par l'équipe d'oncologie. Tout au long de l'évolution clinique (figure 1), il y a eu des épisodes asymptomatiques de rétinopathie séreuse centrale bilatérale récurrente et rémittente de grade 1 (tableau 1, figures 2 et 3) corrélés à des modifications et des interruptions de la dose d'erdaftinib. Le patient étant de plus en plus malade, il n'a pas été en mesure d'instiller des larmes artificielles, ce qui a entraîné une légère réduction de la vision à la semaine 20 en raison de la sécheresse de la surface oculaire. Finalement, le patient est décédé 24 semaines après la présentation initiale.

**Tableau 1 :** Définitions de la gravité de la rétinopathie séreuse centrale liée au traitement et recommandations corrélées du fabricant pour la modification de la dose d'erdaftinib [Adapté des lignes directrices de prescription d'erdaftinib, Janssen Pharmaceuticals<sup>1</sup>]

Grave	Signes ou symptômes cliniques	Recommandation de modification de la dose d'erdaftinib
Grade 1	Asymptomatique; observations cliniques ou diagnostiques seulement	Interrompre jusqu'à la résolution. Si la résolution se produit dans les 4 semaines, reprendre au niveau de dose inférieur suivant. S'il n'y a pas de récurrence pendant un mois, envisager une augmentation de la dose. Si la condition demeure stable pendant deux examens de la vue consécutifs, mais n'est pas résolue, reprendre au niveau de dose inférieur suivant.
Grade 2	Acuité visuelle de 20/40 ou plus ou $\leq 3$ lignes de vision de moins au tableau ophtalmique par rapport au niveau de référence	Interrompre jusqu'à la résolution. Si la résolution se produit dans les 4 semaines, on peut reprendre le traitement au niveau de dose inférieur suivant.
Grade 3	Acuité visuelle de moins de 20/40 ou plus ou $\leq 3$ lignes de vision de moins au tableau ophtalmique par rapport au niveau de référence	Interrompre jusqu'à la résolution. Si la résolution se produit dans les 4 semaines, on peut reprendre le traitement à deux niveaux de dose inférieurs. Si la condition réapparaît, envisager un arrêt permanent.
Grade 4	Acuité visuelle de 20/200 ou plus de l'œil atteint	Interruption permanente.

## DISCUSSION

L'erdaftinib est un nouvel inhibiteur de la FGFR-kinase, de petite taille, qui a été approuvé pour le traitement de deuxième intention du carcinome urothélial avancé, local ou métastatique, ou pour le traitement de première intention des cancers urothéliaux susceptibles de présenter une altération du gène FGFR2 ou FGFR3<sup>2-4</sup>. Il est également à l'étude pour le traitement du cholangiocarcinome, du cancer du foie, du cancer du poumon non à petites cellules, du cancer de la prostate, du lymphome et du cancer de l'œsophage<sup>10</sup>. La FDA a accordé une autorisation accélérée pour l'utilisation de l'erdaftinib dans le traitement du carcinome urothélial avancé en 2019 en raison de son efficacité dans un essai clinique de phase 2, comme le rapportent Lorient et coll.<sup>2</sup>, ce qui en fait le premier médicament ciblant le FGFR approuvé par la FDA<sup>11</sup>. La dose initiale recommandée pour l'erdaftinib est de 8 mg par jour par voie orale. Si le patient tolère le médicament après 14 à 21 jours d'utilisation, la dose est augmentée à 9 mg par jour<sup>1,5</sup>.

L'erdaftinib est connu pour être un inhibiteur pan-FGFR car il se lie aux récepteurs FGFR1, FGFR2, FGFR 3 et FGFR4 et inhibe leurs activités enzymatiques<sup>1,2,4</sup>. Le FGFR est présent dans toute la rétine, mais il est surtout fortement exprimé dans les cellules épithéliales du pigment rétinien et les cellules macrogliales<sup>12</sup>. L'inhibition du FGFR peut affecter plusieurs cascades de signalisation en aval, y compris la phosphatidylinositol 3-kinase/protéine kinase B/cible mammalienne de la rapamycine (la voie PI3K/AKT/mTOR) et la voie de la protéine kinase activée par des agents mitogènes (MAPK) (Figure 4)<sup>8,12-14</sup>. De plus, l'erdaftinib inhibe d'autres récepteurs tels que RET, CSF1R, PDGFRA, PDGFRB, FLT4, KIT et VEGFR2<sup>1,2</sup>.

La rétinopathie séreuse centrale liée au traitement est un effet de classe connu des inhibiteurs de la MAPK kinase (MEK)<sup>2,12,13,15,16</sup>. En raison de l'inhibition en amont du FGFR, la pathogenèse de la rétinopathie séreuse centrale liée au traitement est susceptible d'être similaire à celle de la rétinopathie liée à la MEK<sup>8,9</sup>. La voie MAPK a été impliquée comme la plus importante voie de signalisation du FGFR dans l'épithélium pigmentaire rétinien, étant donné sa responsabilité dans l'entretien, la survie et la réparation des cellules épithéliales pigmentaires rétinien<sup>12</sup>. Cependant, la physiopathologie exacte de la rétinopathie séreuse centrale liée à l'erdaftinib reste inconnue. L'inhibition de la voie PI3K/AKT/mTOR joue probablement aussi un rôle, car elle semble être impliquée dans la réponse de la cellule au stress oxydatif<sup>8,12</sup>. De plus, l'aquaporine 1 (AQP1), une protéine impliquée dans l'intégrité des jonctions serrées et la perméabilité des cellules épithéliales pigmentaires de la rétine, est médiée par la voie MAPK<sup>13,17,18</sup>. Ainsi, la perturbation de ces jonctions serrées peut entraîner une accumulation de liquide sous-rétinien<sup>17,18</sup>.

Le principal facteur qui fait hésiter les oncologues à choisir l'erdaftinib comme traitement de choix est son profil de toxicité<sup>19</sup>. Un essai clinique de phase 3 en cours a pour objectif de fournir des preuves concluantes sur le profil d'innocuité et d'efficacité à long terme de l'erdaftinib en le comparant à d'autres médicaments tels que la vinflunine, le docétaxel ou le pembrolizumab pour les patients atteints de cancers urothéliaux avec mutation du FGFR<sup>5</sup>. Il devrait prendre fin en novembre 2021.

Dans une étude de phase 2, les effets indésirables oculaires étaient fréquents avec le traitement par erdaftinib, mais ces effets étaient pour la plupart légers à modérés et se sont résolus avec l'interruption ou la réduction de la dose<sup>1</sup>. Les effets indésirables oculaires ont été la raison la plus fréquente d'abandon de l'essai clinique<sup>1</sup>, 3 % des patients ayant dû interrompre le traitement par erdaftinib en raison d'une rétinopathie séreuse centrale sévère<sup>1</sup>. Des symptômes de sécheresse oculaire sont apparus chez 28 % des patients pendant le traitement par l'erdaftinib, et étaient de grade 3 chez 6 % des patients<sup>1</sup>. Par conséquent, il est recommandé que tous les patients reçoivent des larmes artificielles pour prévenir les signes et les symptômes de sécheresse oculaire<sup>1</sup>. En raison de la prévalence élevée des effets secondaires oculaires, les directives de prescription du fabricant recommandent une cogestion avec un fournisseur de soins oculaires, avec un examen ophtalmique de référence avant l'initiation de l'erdaftinib, puis des suivis mensuels pendant les quatre premiers mois de traitement<sup>1</sup>. Chacun de ces examens ophtalmologiques doit comprendre une évaluation de l'acuité visuelle, un examen à la lampe à fente, une funduscopie et une tomographie par cohérence optique<sup>1</sup>. Après quatre mois, le suivi ophtalmologique peut être réalisé aux 3 mois tant que le patient est sous traitement<sup>1</sup>. En outre, un examen de l'œil dilaté avec tomographie par cohérence optique est indiqué à tout moment pendant le traitement si le patient présente des symptômes visuels<sup>1,9</sup>.

Si un patient développe une rétinopathie séreuse centrale, la dose quotidienne d'erdaftinib doit être suspendue lors de la première consultation, puis modifiée si la rétinopathie séreuse centrale se résorbe dans les quatre semaines ou reste stable lors de deux examens oculaires consécutifs (tableau 1)<sup>1</sup>. En général, la rétinopathie séreuse centrale liée à l'erdaftinib se résorbe avec une réduction ou une interruption de la dose (tableau 2), et la plupart des patients sont en mesure de poursuivre le traitement<sup>2,5,6</sup>. Dans ce cas, une rétinopathie séreuse centrale liée au traitement, récurrente

et rémittente, a été observée sans résolution complète malgré l'interruption de la dose (Figure 2). Compte tenu de sa stabilité pendant deux visites consécutives et de la possibilité que le traitement puisse prolonger la vie, le service d'oncologie a choisi de poursuivre l'erdafitinib à la dose la plus faible jusqu'à ce que la vision du patient soit affectée. L'oncologue et le patient doivent prendre en considération la présence d'une rétinopathie séreuse centrale liée au traitement et le potentiel de diminution de la qualité de vie si la vision est affectée par rapport à son potentiel de maintien de la vie. Le rôle du fournisseur de soins oculovisuels est de cogérer les soins au patient et de communiquer la présence ou l'absence d'effets secondaires oculaires à l'équipe d'oncologie après chaque examen ophtalmique.

**Tableau 2 :** Calendrier du fabricant pour la réduction de la dose d'erdafitinib [Adapté des directives de prescription d'erdafitinib, Janssen Pharmaceuticals<sup>1</sup>]

Posologie	1 <sup>re</sup> réduction de la dose	2 <sup>e</sup> réduction de la dose	3 <sup>e</sup> réduction de la dose	4 <sup>e</sup> réduction de la dose	5 <sup>e</sup> réduction de la dose
9 mg (trois comprimés de 3 mg)	8 mg (deux comprimés de 4 mg)	6 mg (deux comprimés de 3 mg)	5 mg (un comprimé de 5 mg)	4 mg (un comprimé de 4 mg)	Arrêt
8 mg (deux comprimés de 4 mg)	6 mg (deux comprimés de 3 mg)	5 mg (un comprimé de 5 mg)	4 mg (un comprimé de 4 mg)	Arrêt	

## CONCLUSION

L'erdafitinib est un traitement anticancéreux relativement nouveau dont les effets indésirables oculaires connus sont publiés dans la littérature oncologique. Malgré cela, la littérature ophtalmologique contient peu d'information sur la rétinopathie séreuse centrale liée à l'erdafitinib<sup>7-9</sup>. Bien que l'erdafitinib ne soit actuellement approuvé par la FDA que pour le carcinome urothélial avancé ou métastatique, il est en cours d'étude pour le traitement d'autres cancers. Il est donc essentiel que les fournisseurs de soins oculaires reconnaissent les effets indésirables oculaires potentiels liés à l'erdafitinib, à sa classe de médicaments et aux médicaments qui ciblent des voies similaires. Une communication efficace et une gestion attentive avec l'oncologie sont essentielles pour fournir des soins de qualité à ce sous-ensemble de patients. ●

## ACKNOWLEDGEMENTS

Les auteurs remercient Pei Zhang, MD; Brian Do, PharmD, BCOP; et Megan Banaszynski, PharmD, de leur gestion systématique de ce patient.

## DIVULGATIONS FINANCIÈRES

Les auteurs n'ont aucun intérêt commercial ou exclusif à l'égard des sujets abordés dans le présent article.

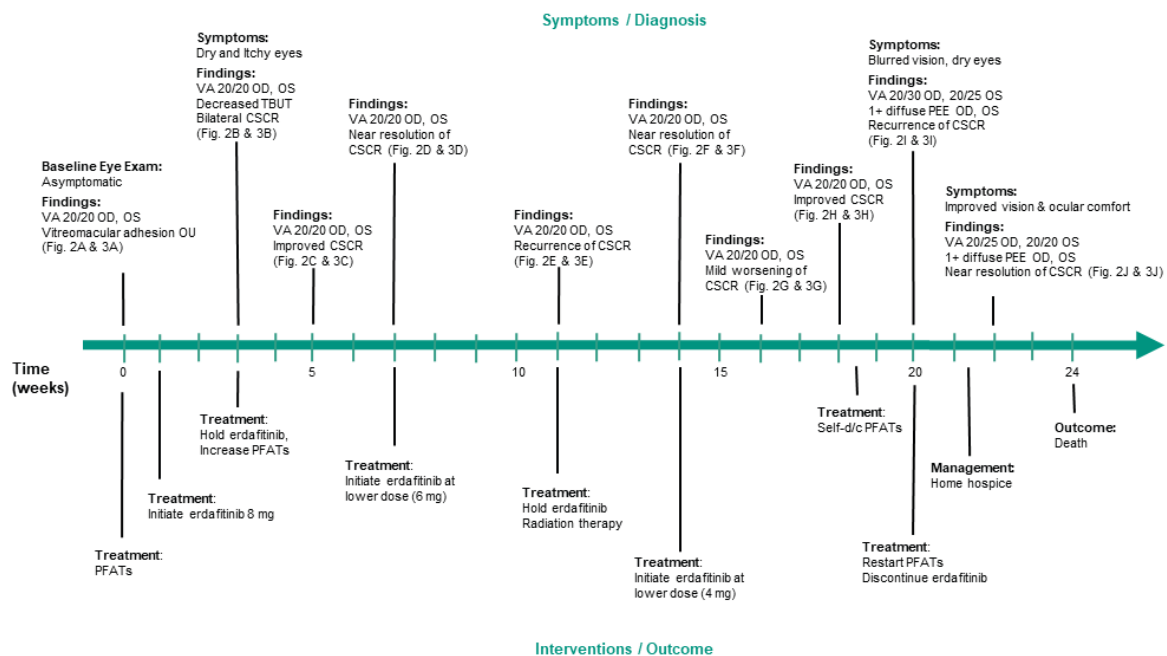
## AVIS DE NON-RESPONSABILITÉ

Le contenu de ce travail ne représente pas le point de vue du département américain des Anciens combattants ou du gouvernement des États-Unis.

## AUTEUR CORRESPONDANT

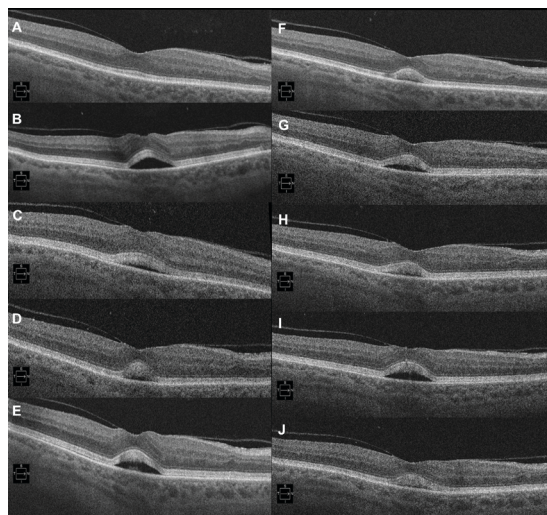
Danielle L. Weiler – Danielle.Weiler@va.gov

**Figure 1 :** Chronologie clinique Un homme de 88 ans a développé une rétinopathie séreuse centrale bilatérale liée au traitement après l'initiation de l'erdaftinib pour un carcinome urothélial métastatique avec métastases au foie, aux poumons et à la vessie.

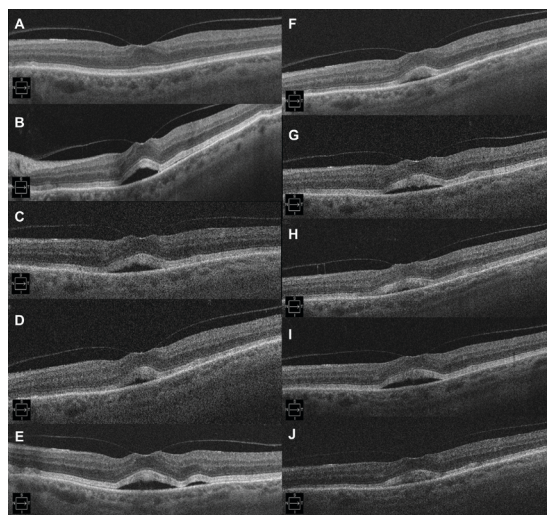


AV = acuité visuelle; OD = œil droit; OS = œil gauche; OU = les deux yeux; TRFL = temps de rupture du film lacrymal; RSC = rétinopathie séreuse centrale; LASAC = larmes artificielles sans agent de conservation; ÉÉP = érosions épithéliales ponctuelles; OCP = opacification capsulaire postérieure

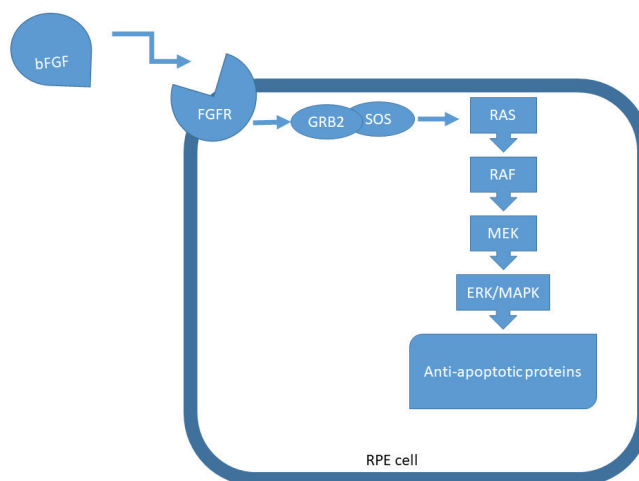
**Figure 2 :** Tomographie par cohérence optique à domaine spectral utilisant une acquisition matricielle haute définition de l'œil droit au cours de l'évolution clinique avec l'épaisseur du sous-champ central associée (×m). A : Référence B : Apparition initiale de la rétinopathie séreuse centrale (RSC) bilatérale liée au traitement, 2 semaines après le début de l'erdaftinib 8 mg. C : Amélioration de la RSC, 2 semaines après l'interruption de l'erdaftinib. D : Amélioration/RSC stable, 4 semaines après l'interruption de l'erdaftinib. E : Rechute de la RSC, 4 semaines après avoir repris l'erdaftinib à une dose plus faible (6 mg). F : Amélioration de la RSC, 3 semaines après l'interruption de l'erdaftinib. G : Aggravation de la RSC, 2 semaines après la réinitialisation de l'erdaftinib à une dose plus faible (4 mg). H. Amélioration de la RSE, 4 semaines après avoir repris l'erdaftinib à 4 mg. I : Rechute de la RSC, 6 semaines après avoir repris l'erdaftinib à 4 mg. J : Amélioration de la RSC, 2 semaines après l'arrêt de l'erdaftinib.



**Figure 3 :** Tomographie par cohérence optique à domaine spectral utilisant une acquisition matricielle haute définition de l'œil gauche au cours de l'évolution clinique. Images prises en même temps que celles de la figure 2.



**Figure 4 :** Signalisation par le récepteur du facteur de croissance du fibroblaste (FGFR) dans les cellules épithéliales rétiniennes. Le facteur de croissance basique du fibroblaste dans les tissus rétiniens se lie au FGFR qui active les protéines GRB2/SOS. GRB2/SOS déclenchent ensuite les voies PI3K/AKT/mTOR et MAPK. Ces deux voies finissent par déclencher la transcription des gènes impliqués dans le maintien, la protection, la réparation et la survie des cellules.



EPR = pigment rétinien épithélial; bFGF = facteur de croissance fibroblastique de base; FGFR = récepteur du facteur de croissance fibroblastique; GRB2 = protéine liée au récepteur du facteur de croissance 2; SOS = protéine *son of sevenless*; RAS = un type de petite protéine de liaison GTP; RAF = une kinase de protéine serine/thréonine; MEK = MAPK/ERK; MAPK = protéine kinase activée par mitogène; ERK = kinase régulée extracellulaire; PI3K = phosphoinositide 3-kinase; AKT = protéine kinase B; mTOR = *mammalian target of rapamycin*



## RÉFÉRENCES

1. Anonymous. Janssen Pharmaceuticals Balversa package insert. [www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/BALVERSA-pi.pdf](http://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/BALVERSA-pi.pdf); Accessed 5/18/2021.
2. Loriot Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2019;381:338-348.
3. Burki TK. Erdafitinib for advanced urothelial carcinoma. *Lancet Oncol* 2019;20:e469.
4. Roskoski R, Jr. Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: A 2020 update. *Pharmacol Res* 2020;152:104609.
5. Roubal K, Myint ZW, Kolesar JM. Erdafitinib: A novel therapy for FGFR-mutated urothelial cancer. *Am J Health Syst Pharm* 2020;77:346-351.
6. Loriot Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma (Supplementary Appendix). *N Engl J Med* 2019;381:S1-S2.
7. Hans S. Rapid Development of Bilateral Central Serous Chorioretinopathy Secondary to Cancer Therapy with Erdafitinib. *American Academy of Optometry*. Academy 2020 At-Home; 2020.
8. Parikh D, Elliott D, Kim LA. Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibitor-Associated Retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2020;138:1101-1103.
9. Francis JH, Harding JJ, Schram AM, et al. Clinical and Morphologic Characteristics of Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibitor-Associated Retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2021.
10. Markham A. Erdafitinib: First Global Approval. *Drugs* 2019;79:1017-1021.
11. Dai S, Zhou Z, Chen Z, et al. Fibroblast Growth Factor Receptors (FGFRs): Structures and Small Molecule Inhibitors. *Cells* 2019;8.
12. van der Noll R, Leijen S, Neuteboom GH, et al. Effect of inhibition of the FGFR-MAPK signaling pathway on the development of ocular toxicities. *Cancer Treat Rev* 2013;39:664-672.
13. Weber ML, Liang MC, Flaherty KT, et al. Subretinal Fluid Associated with MEK Inhibitor Use in the Treatment of Systemic Cancer. *JAMA Ophthalmol* 2016;134:855-862.
14. Ferris SP, Hofmann JW, Solomon DA, et al. Characterization of gliomas: from morphology to molecules. *Virchows Arch* 2017;471:257-269.
15. Daruich A, Matet A, Dirani A, et al. Central serous chorioretinopathy: Recent findings and new physiopathology hypothesis. *Prog Retin Eye Res* 2015;48:82-118.
16. Zhao Y, Adjei AA. The clinical development of MEK inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:385-400.
17. Jiang Q, Cao C, Lu S, et al. MEK/ERK pathway mediates UVB-induced AQP1 downregulation and water permeability impairment in human retinal pigment epithelial cells. *Int J Mol Med* 2009;23:771-777.
18. van Dijk EHC, Duits DEM, Versluis M, et al. Loss of MAPK Pathway Activation in Post-Mitotic Retinal Cells as Mechanism in MEK Inhibition-Related Retinopathy in Cancer Patients. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3457.
19. Morales-Barrera R, Suárez C, González M, et al. The future of bladder cancer therapy: Optimizing the inhibition of the fibroblast growth factor receptor. *Cancer Treat Rev* 2020;86:102000.