

Ouvette, et bisphosphonates

une complication potentiellement grave et méconnue: à propos de 2 cas

Leila Achdari Jeanneret¹, Jean-Daniel Verrey², Yan Guex-Crosier³, Jean Bauer¹

Centre pluridisciplinaire d'Oncologie (CePO), CHUV, Lausanne¹

Ophthalmologie FMH, Lausanne²

Hôpital Ophtalmique Jules Gonin, Lausanne³

INTRODUCTION

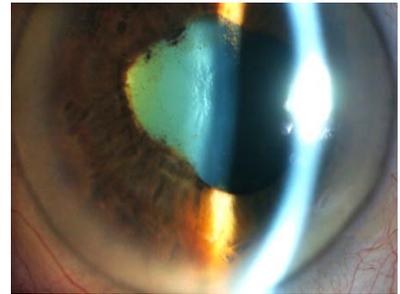
Les bisphosphonates (BP, tableau 1) sont fréquemment prescrits en oncologie¹ (métastases osseuses de tumeurs solides, myélome multiple) et en médecine interne (ostéoporose, maladie de Paget, hypercalcémie). Les BP sont des dérivés synthétiques dont la structure est analogue à celle des pyrophosphates endogènes (PE). Leur spécificité propre réside dans la substitution de l'atome d'oxygène liant le phosphate dans les PE par un atome de carbone leur conférant une haute affinité pour les cristaux d'hydroxyapatite². Ils préviennent la perte osseuse grâce à ces liaisons sur les sites impliqués dans le remodelage de l'os. Ils réduisent la morbidité liée aux événements osseux, contribuant à l'antalgie et diminuent le risque fracturaire³. Les **effets secondaires classiques** sont l'*insuffisance rénale* (adaptation des doses au besoin), l'*ostéonécrose de la mâchoire* (bilan dentaire spécialisé) et une *symptomatologie grippale transitoire* (acute phase réaction). Il en est un moins connu car rare, l'*uvéïte, antérieure* le plus souvent, dont le mécanisme est mal connu mais possiblement médié par certaines cytokines (TNF-alpha, IL-1 et 6) qui sont à l'origine d'une réaction immunologique et /ou toxique (élévation de CRP). Les BP stimulent la production d'un sous groupe distinct de cellules T pour inhiber la résorption osseuse. En tant qu'analogues des PE ils partagent plusieurs similitudes avec des ligands de cellules T non peptidiques (gamma, delta) activant des récepteurs antigéniques (gamma, delta) sur les cellules T dont l'activation provoque la libération de cytokines.

CAS CLINIQUE n 1

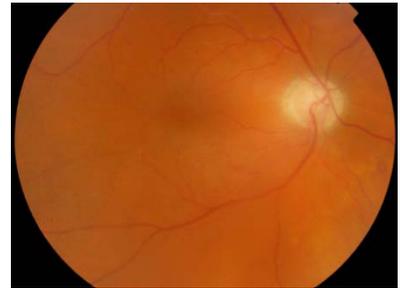
Homme de 89 ans connu pour un adénocarcinome prostatique avec métastases osseuses. Il bénéficie initialement d'une radiothérapie antalgique puis d'une hormonothérapie et il reçoit une injection de Zometa® (4mg). Trois jours plus tard il consulte son ophtalmologue suite à l'apparition d'un *œil rouge et douloureux ainsi qu'une brusque baisse de son acuité visuelle*. L'ophtalmologue consulte pose le diagnostic d'**uvéïte antérieure sévère**. Le patient débute un traitement local de *collyre cortisonique et cycloplégique* permettant une récupération spectaculaire rapide et complète.

CAS CLINIQUE n 2

Femme de 71 ans traitée pour une rechute viscérale et osseuse d'un carcinome canalaire invasif du sein. Elle bénéficie d'une chimiothérapie systémique palliative puis d'une hormonothérapie. Elle reçoit une injection de Zometa® (4mg) et quelques jours plus tard consulte pour une *baisse subite et douloureuse de l'acuité visuelle*. L'ophtalmologue diagnostique une **uvéïte** avec vitrite. Elle est traitée par *collyre associant antibiotique, corticoïde et atropine puis corticoïde seul en posologie dégressive* avec résolution complète de la symptomatologie en 3 semaines.



Uvéite antérieure: rougeur oculaire et synéchies iridocristalliniennes



Uvéite et vitrite: aspect flou des vaisseaux rétiniens

CLINIQUE DE L'UVEÏTE

- **Anamnèse**: trouble de la vision uni-ou bilatérale, douleurs et photophobie dans les 24-48 heures après administration pouvant s'accompagner d'un état pseudo-grippal.
- **Examen clinique**: œil rouge (cercle périkératique), myosis et baisse de l'acuité visuelle.
- **Examen à la lampe à fente**: cellules en chambre antérieure et Tyndall marqué associé à une vitrite sévère. Parfois présence d'un hypopyon.

BILAN ET TRAITEMENT

- Consultation ophtalmologique en urgence.
- **Diagnostic différentiel uvéite sévère**:
 - **Endophtalmie**: prélèvement endo-oculaire (10-15ul) pour PCR ou culture *bactéries, champignons, virus, parasites* et traitement causal
 - Si **origine iatrogène/médicamenteuse** (tableau 2): *corticoïde topique et/ou systémique et gouttes cycloplégiques* (atropine)
 - **Origine auto-immune**: traitement par corticostéroïdes avec bolus de méthylprednisolone.

Tableau 1: BP liste OFAS

Dénomination commune internationale	Indication oncologique ou médicale	Dose/mode d'administration/fréquence	Adaptation de la dose
Ac.pamidronique (Aredia®)	Métastases osseuses, myélome multiple, hypercalcémie	90mg/IV lent/mensuelle	Dès cl creat <30ml/min
Ac. zoledronique (Zometa®)	Métastases osseuses, myélome multiple, hypercalcémie	4mg/IV court/mensuelle	Dès cl creat <60ml/min
Ac.zoledronique (Aclasta®)	Ostéoporose, ostéopénie, maladie de Paget	5mg/IV court/annuelle	Dès cl creat <35ml/min
Ac.alendronique (Fosamax®)	Ostéoporose	10 et 70mg/po/quotidienne ou hebdomadaire	Dès cl creat <30ml/min
Ac. risédronique (Actonel®)	Ostéoporose, maladie de Paget	5 et 35mg/po/quotidienne ou hebdomadaire	Dès cl creat <30ml/min
Ac.ibandronique (Bonviva®)	Ostéoporose	150 et 3 mg/po ou IV bolus/mensuelle ou trimestrielle	Dès cl creat <30ml/min

Tableau 2: Uvéite médicamenteuse

Causalité certaine	Causalité probable	Causalité possible
métoprolol (topique)	cidofovir	etanercept
BP	gancyclovir	ibuprofène
	rifabutine	moxifloxacine
	sulfonamides	quinidine
	HAART	antiparasitaires
	latanoprost (topique)	contraceptifs oraux
		IL3 et IL6
		amphotéricine B
		vaccins : BCG, HBV, grippe
		streptokinase, urokinase

CONCLUSION

L'uvéïte est une complication rare et méconnue du traitement par BP potentiellement sévère pouvant compromettre la vision du patient. Il s'agit de la reconnaître précocement et de ne la banaliser en aucun cas. Le bilan permet d'exclure une autre cause notamment infectieuse. Le traitement est simple et permet une réversibilité généralement complète. La reprise du BP doit se discuter de cas en cas sous prophylaxie cortisonique et en changeant de substance sans pouvoir garantir l'absence de récurrence.

Réf: 1. Body JJ, Mancini I. Bisphosphonates for cancer patients: why, how and when? Support Care Cancer 2002; 10: 399-407
 2. Reinholz G et al. Bisphosphonates directly regulate cell proliferation, differentiation and gene expression in human osteoblasts. Cancer Research 2000; 60:6001-6007.
 3. Galasko CSB (1986) Skeletal metastases. Clin Orthop Rel Res 210; 18-30.