

Uvéite et bisphosphonates

Une complication potentiellement grave et méconnue: à propos de deux cas

Leila Achdari Jeanneret^a, Jean-Daniel Verrey^b, Jean Bauer^a

^a Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie, CHUV, Lausanne

^b Spécialiste FMH en ophtalmologie, Lausanne

Quintessence

- Les bisphosphonates sont des médicaments fréquemment prescrits en oncologie (métastases de tumeurs solides et myélome multiple) et en médecine interne (ostéoporose, maladie de Paget, hypercalcémie).
- L'uvéite suite à l'administration de bisphosphonates est une entité rare et méconnue qu'il convient d'identifier rapidement car elle peut compromettre la vision du patient.
- Le mécanisme physiopathologique est encore mal connu mais probablement lié à une réaction immunologique médiée par certaines cytokines (TNF-alpha, IL-1 et -6).
- Le bilan doit notamment exclure une origine infectieuse par un prélèvement endo-oculaire et recherche microbiologique par PCR.
- Le traitement est simple et consiste en l'arrêt de l'administration du médicament incriminé et l'administration de cortisoniques topiques et/ou systémiques et de gouttes cycloplégiques.
- La reprise du traitement doit se discuter de cas en cas par exemple sous prophylaxie cortisonique et en changeant de substance sans garantie quant à l'absence de récurrence.

Introduction

Les bisphosphonates (BP) appartiennent à une classe de médicaments fréquemment utilisés et reconnus dans diverses indications oncologiques (myélome multiple, métastases osseuses de tumeurs solides [1]) et médicales (ostéoporose, maladie de Paget [2], hypercalcémie [2, 3]). En oncologie, ils réduisent la morbidité liée aux événements osseux chez le patient atteint de métastases osseuses et jouent un rôle dans l'antalgie et le risque fracturaire [4].

Les bisphosphonates sont des dérivés synthétiques dont la structure de base est analogue à celle des pyrophosphates endogènes (PE). La substitution de l'atome d'oxygène, ligand des PE, par un atome de carbone confère aux BP une plus grande affinité pour les cristaux d'hydroxyapatite [5] et agissent comme inhibiteurs puissants de la résorption osseuse en bloquant la fixation des précurseurs ostéoclastiques à la surface de l'os [6]. Lorsque la cellule tumorale métastatise dans l'os elle induit la différenciation de cellules souches hématopoïétiques en ostéoclastes, stimule leur maturation et en augmente le nombre total. La destruction osseuse tumorale est donc la conséquence de cette stimulation ostéoclastique et donne tout son sens à un traitement inhibant cette cellule cible.

Les BP peuvent également induire l'apoptose des macrophages et des ostéoclastes matures en métabolisant un analogue ATP toxique [7]. De plus, l'ostéoblaste est également soumis aux effets des métastases osseuses qui entraînent une inhibition de sa prolifération. On constate d'autre part une augmentation substantielle des marqueurs sériques de résorption osseuse chez des patientes normo-calciques présentant un cancer du sein avec des métastases osseuses [8]. Certains auteurs estiment également que l'infiltration tumorale osseuse induit la croissance tumorale et la production de facteurs ostéolytiques (PTHrP ou parathyroid hormone-related peptide) par le relargage de facteurs de croissance et de cytokines (TGF- β , IL-6, MIP-1 α [macrophage inflammatory protein 1 α]). Les BP auraient donc également un effet antinéoplasique propre. Les différentes substances actives actuellement sur le marché sont résumées dans le tableau 1 [↔](#).

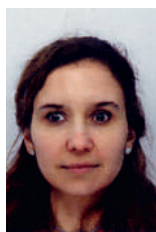
L'acide zoledronique (Zometa[®]) est un BP de troisième génération à administration intraveineuse en courte perfusion. Les effets secondaires et toxicités classiques bien connus sont

- une *insuffisance rénale*, qui nécessite un suivi attentif de la fonction rénale avec adaptation des doses au besoin,
- une *ostéonécrose de la mâchoire* dont les conséquences gravissimes justifient un bilan dentaire spécialisé préthérapeutique,
- une *symptomatologie grippale* transitoire avec état subfébrile, nausées, myalgies et arthralgies, céphalées dans les heures qui suivent l'administration.

L'atteinte oculaire est beaucoup moins connue car plus rare (tab. 2 [↔](#)). L'uvéite, qui peut se présenter sous forme uni- ou bilatérale, en est la manifestation la plus sévère. Une revue de la littérature nous permet de recenser une vingtaine de cas sur les quinze dernières années. Si négligées ses conséquences peuvent être graves allant parfois jusqu'à la cécité. Il est donc impératif d'identifier rapidement l'uvéite et de la traiter correctement le cas échéant. Sa localisation est le plus souvent antérieure. Le mécanisme physiopathologique est mal connu: certaines cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6) pourraient y jouer un rôle.

Cas cliniques

Nous décrivons deux cas cliniques récemment observés dans le service d'oncologie ambulatoire du CHUV à Lausanne (CePO).



Leila Achdari Jeanneret

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Tableau 1

BP: les différentes substances actives.

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

Tableau 2

Atteintes oculaires décrites sous BP [10].

Conjonctivite et épisclérite	Se résolvent par traitement corticoïde topique simple sans arrêt des BP
Sclérite	Effet toxique majeur en terme de menace visuelle qui impose l'arrêt du BP. Sa fréquence varie selon le type de BP et la voie d'administration
Uvéite	Antérieure et bilatérale le plus souvent, discrète ou sévère, récidivante, pouvant s'accompagner d'un état pseudo-grippal

Cas clinique n° 1

Il s'agit d'un patient de 89 ans en excellent état général connu pour une amblyopie de l'œil gauche (acuité visuelle à 0,1) chez qui l'on diagnostique en août 2009 un adénocarcinome de la prostate Gleason 5 + 4 = 9 d'emblée métastatique à l'os. Il bénéficie initialement d'une radiothérapie antalgique vertébrale et conjointement d'une hormonothérapie par un analogue de LH-RH combiné à un bloqueur des récepteurs aux androgènes. Ce traitement permet une rapide amélioration de la symptomatologie algique et un abaissement significatif du PSA.

Il reçoit une première injection intraveineuse de 4 mg d'acide zoledronique sans complication immédiate. Trois jours plus tard, il consulte en urgence son ophtalmologue suite à l'apparition d'un œil droit rouge et douloureux ainsi qu'à une brusque baisse de son acuité visuelle ne lui permettant plus de lire. Ce dernier note à l'examen de la lampe à fente un signe de Tyndall clairement positif avec la présence en chambre antérieure de cellules et précipitats endothéliaux et d'importantes synéchies postérieures des deux côtés, une acuité visuelle abaissée à respectivement 0,3 à droite et 0,1 à gauche (connue). La mesure de la tension oculaire est normale à 9 mm Hg.

Le diagnostic d'uvéite antérieure bilatérale sévère est retenu. Le patient débute un traitement local de collyres cortisonique et cycloplégique plusieurs fois par jour qui permettent une récupération spectaculaire, rapide et complète. Le 16 octobre 2009, l'acuité de l'œil droit est à 1,0 et l'examen de la chambre antérieure normal.

Cas clinique n° 2

Il s'agit d'une patiente de 71 ans chez qui un carcinome lobulaire invasif du sein gauche de stade initial pT-2pN2cM0, grade 2, récepteurs hormonaux positifs pour les œstrogènes et négatifs à la progestérone est diagnostiqué en 2001. Après une mastectomie gauche avec curage axillaire, elle reçoit une chimiothérapie adjuvante et une radiothérapie locale. Par la suite, une hormonothérapie est instaurée de 2001 à 2006 initialement par Tamoxifène® relayée par un inhibiteur de l'aromatase. Une récurrence métastatique abdominale et osseuse est diagnostiquée dès janvier 2008. Elle bénéficie alors de deux lignes successives de chimiothérapie palliative (capecitabine® et vinorelbine®) puis d'une nouvelle hormonothérapie de Fulvestran®. Une première injection intraveineuse de 4 mg d'acide zoledronique est suivie quelques jours plus tard d'une brusque baisse de l'acuité visuelle de l'œil gauche associée à un larmolement important et des douleurs vives retro-orbitaires. La patiente consulte un ophtalmologue qui à l'examen met en évidence un signe de Tyndall fortement positif et des synéchies irido-cristalliniennes. Il pose le diagnostic d'uvéite antérieure unilatérale. Il instaure un traitement dans un premier temps par un collyre associant antibiotique, corticoïdes et atropine avec une nette amélioration de l'inflammation à 24 heures. Il propose alors un relai par des gouttes de prednisone pour une durée de 1 mois en posologie dégressive, permettant une résolution complète de la symptomatologie en 3 semaines.

Tableau 3

Uvéite et bisphosphonates: L'étiologie.

VIRUS	CHAMPIGNONS	PARASITES	BACTÉRIES
HSV	Candida	Toxoplasma gondii	Rickettsia spp
HVZ	Aspergillus		Coxiella burnetti
CMV	Cryptococcus		Bartonella spp
			Leptospira spp
			Borrelia burgdorferi
			Tropheryma whipplei
			Treponema palidum
			Chlamydia trachomatis
			Staph. coagulase négatif
			Staph. aureus
			Bacillus cereus

Clinique

Le patient signale un trouble de la vision associé à des douleurs et une photophobie. À l'examen clinique, l'œil est rouge (cercle périkératique) en myosis et on met en évidence une baisse de l'acuité visuelle. À l'examen à la lampe à fente, on objective un précipitat dans la chambre antérieure (signe de Tyndall) et des altérations sur la rétine selon la localisation principale de l'atteinte. L'uvéite liée aux BP est le plus souvent antérieure et bilatérale, elle apparaît précocement dans les 24–48 heures après l'administration et peut s'accompagner d'un état fébrile et pseudo-grippal. Le mécanisme physiopathologique reste à ce jour encore incomplètement compris.

Bilan

Il comprend essentiellement des sérologies et un prélèvement endo-oculaire de 10 à 50 µl sous anesthésie locale par ponction de la chambre antérieure ou du corps vitré. Ceci permet d'effectuer un bilan infectiologique par PCR (bactéries, champignons et virus). Les principaux germes pouvant être incriminés sont résumés dans le tableau 3. Une fois les causes «classiques» écartées, une origine plus rare peut être considérée notamment iatrogène et médicamenteuse [9, 10]. Les uvéites induites par des médicaments représentent moins de 0,5% du collectif total (tab. 4 [↔](#)).

Traitement

La mise en évidence clinique d'un œil rouge après une injection de BP requiert une consultation ophtalmologique en urgence. La prise en charge consiste à exclure une cause infectieuse traitable puis identifier et si possible écarter le médicament en cause. Le traitement comprend essentiellement l'administration d'un corticoïde topique et/ou systémique associé à un traitement local cycloplégique (gouttes d'atropine). L'évolution est en général favorable avec une réversibilité en quelques semaines après la prise en charge. La récurrence est fréquente en cas de réintroduction du médicament responsable. Si la situation clinique l'exige et après réévaluation précise l'indication à un autre bisphosphonate est possible sous prémédication cortisonique sans certitude en ce qui concerne la sécurité d'administration.

Conclusion

L'uvéite est une complication rare et méconnue du traitement par BP. Elle est potentiellement sévère et peut compromettre la vision du patient. Il s'agit donc de la reconnaître précocement et de ne la banaliser en aucun cas en adressant rapidement le patient à un ophtalmologue. Le traitement est assez simple et consiste d'abord en l'arrêt du médicament incriminé puis en l'administration de collyres cortisonique et cycloplégique qui permettent une réversibilité complète dans la majorité des cas. La reprise du traitement par BP doit se discuter de

Tableau 4

Principaux médicaments pouvant causer une uvéite.

Causalité certaine	Causalité probable	Causalité possible
Métipranolol (topique)	Cidofovir	Etanercept
Bisphosphonates	Gancyclovir	Ibuprofène
	Rifabutine	Moxifloxacine
	Sulfonamides	Quinidine
	HAART ¹	Antiparasitaires
	Latanoprost (topique)	Contraceptifs oraux
		IL-3 et IL-6
		Amphotéricine B
		Vaccins: BCG, HBV, grippe
		Streptokinase, urokinase

1 HAART: highly active antirétroviral therapy.

Rappel anatomique et étiologies

L'uvée est avec la sclérotique (externe) et la rétine (interne) l'une des 3 tuniques qui constituent le globe oculaire. Elle est appelée couche vasculaire de l'œil. L'uvéite est l'inflammation de l'uvée appelée plus précisément iritis, iridocyclite, choroïdite, chorioretinite ou pan uvéite selon la partie anatomique concernée. Elle est responsable de 5 à 10% des cécités dans les pays occidentaux. L'étiologie est indéterminée (idiopathique) dans 70% des cas et c'est dans cette catégorie que l'on classe l'origine médicamenteuse. L'origine infectieuse (20%) est liée à une atteinte virale, bactérienne ou mycotique, plus rarement parasitaire. Elle peut être un symptôme paraneoplasique (5%) et on peut l'observer en onco-hématologie (leucémies et lymphomes) et accompagnant le mélanome malin. Finalement, elle peut être inflammatoire (5%) dans le cadre d'une maladie de système (spondylarthrite ankylosante, sarcoïdose, maladie de Behçet, syndrome de Reiter, lupus érythémateux disséminé, arthrite juvénile idiopathique, syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada). Les facteurs de risque classiques sont la chirurgie (infection à staphylocoque coagulase négatif dans 70% des cas et à staphylocoque aureus dans 30% des cas), la plaie pénétrante de l'œil (bacillus cereus et staphylococcus spp) et le HLA B27 (tab. 3 [↔](#)).

cas en cas avec si nécessaire une prophylaxie cortisonique et le passage à une autre substance sans pouvoir garantir l'absence de récurrence.

Correspondance:

Dr Leila Achari Jeanneret
Hôpital Pourtalès
Maladière 45
CH-2000 Neuchâtel
[leila.achari\[at\]ne.ch](mailto:leila.achari[at]ne.ch)

Références

- 1 Berenson JR. Recommendations for zoledronic acid treatment of patients with bone metastases. *The Oncologist*. 2005;10:52-62.
- 2 Coukell AJ, Markham A. Pamidronate. A review of its use in the management of osteolytic bone metastases, tumour-induced hypercalcaemia and Paget's disease of bone. *Drugs Aging*. 1998;12:149-68.
- 3 Perry CM, Figgitt DP. Zoledronic acid, a review of its use in patients with advanced cancer. *Drugs*. 2004;64(11):1197-211.
- 4 Wardley A, Davidson N, Barrett-Lee P, Hong A, et al. Zoledronic acid significantly improves pain scores and quality of life in breast cancer patients with bone metastases: a randomised, crossover study of community vs hospital bisphosphonate administration. *Br J Cancer*. 2005;92(10):1869-76.
- 5 Reinholz G, et al. Bisphosphonates directly regulate cell proliferation, differentiation and gene expression in human osteoblasts. *Cancer Research*. 2000;60:6001-7.
- 6 Fromigüé O, Body JJ. Bisphosphonates influence the proliferation and the maturation of normal human osteoblasts. *J Endocrinol Invest*. 2002;25(6):539-46.
- 7 Frith JC, Mönkkönen J, Blackburn GM, Russel RGG, Rogers MJ. Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to a toxic ATP analog, adenosine 5'-(β , γ -dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cells in vitro. *J Bone Miner Res*. 1997;12:1358-67.
- 8 Body JJ, Dumon JC, Gineyts E, Delmas PD. Comparative evaluation of markers of bone resorption in patients with breast cancer-induced osteolysis before and after bisphosphonate therapy. *Br J Cancer*. 1997;75:408-12.
- 9 Moorthy RS, Valluri S, Jampol LM. Drug-induced uveitis. *Surv Ophthalmol*. 1998;42:557-70.
- 10 Lefebvre P. L'uvéie et le cristallin: toxicité des nouveaux médicaments. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 2007;304:133-44.