

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Neuropathie optique bilatérale secondaire à la prise de biphosphonates

S. LESPAGNARD (1), S. BONNET (2), P. BETZ (3)

RESUME : Les biphosphonates utilisés *per os* ou en intraveineux peuvent engendrer des effets secondaires oculaires. Les plus fréquents sont les conjonctivites, les uvéites et les sclérites. Quelques rares cas de neuropathie optique ont été décrits. Nous rapportons ici la survenue d'une neuropathie optique bilatérale avec œdème papillaire après perfusion de pamidronate chez un patient qui avait présenté préalablement une conjonctivite et une uvéite d'intensité modérée sous alendronate.

MOTS-CLÉS : Alendronate - Biphosphonate - Neuropathie optique - Pamidronate - Uvéite

BILATERAL OPTIC NEUROPATHY SECONDARY TO BIPHOSPHONATE THERAPY

SUMMARY : Ocular side effects associated with biphosphonates have been described. Conjunctivitis, uveitis and scleritis are the most common adverse events. We report a case of bilateral toxic optic neuropathy with optic discs edema occurring soon after a pamidronate intravenous infusion in a patient who previously presented both a conjunctivitis and an uveitis of moderate intensity associated with alendronate therapy.

KEYWORDS : Alendronate - Biphosphonate - Optic neuropathy - Pamidronate - Uveitis

HISTOIRE CLINIQUE

Il s'agit d'un homme de 59 ans, aux lourds antécédents médicaux, qui a présenté une pan uvéite bilatérale avec papillo-œdème dans le décours d'un traitement par alendronate (Fosamax®) puis une névrite optique bilatérale après une perfusion de pamidronate (Aredia®).

Dans ses antécédents médicaux, on note un éthyliisme chronique avec une cirrhose, un ulcus gastrique, une ostéoporose avec tassements vertébraux, une ostéoarthrite goutteuse, une ostéonécrose de l'astragale, une chondrocalcinose, une érythrodermie sur allergie à la colchicine, une hypertension artérielle traitée, une hypertrophie prostatique bénigne, une asbestose pleurale (le patient, chauffagiste, a été probablement en contact avec l'amiante) et une hypoacousie bilatérale.

Son traitement médical habituel est le suivant: triamcinolone 2 mg/j depuis 1983, un antihistaminique H1 (Aerius®), Prosta-urgenin®, terazosine, amlodipine, lisinopril, allopurinol 300 mg, paracétamol, lormétazepam. Par ailleurs, le patient a reçu, depuis 3 semaines, de l'alendronate (Fosamax®) à la dose de 10 mg/jour.

Il n'a pas d'antécédents ophtalmologiques particuliers.

Le patient consulte en urgence une première fois pour une sensation de brûlure aux deux yeux présente depuis quelques jours. A l'examen au biomicroscope, on note une conjonctive bilatérale d'allure allergique. Un collyre antihistaminique appliqué depuis quelques jours n'a pas

permis d'obtenir une amélioration significative. Un collyre corticoïde léger est ajouté.

Le patient se présente à nouveau une semaine plus tard. L'acuité visuelle est de 10/10 à l'œil droit et de 08/10 à l'œil gauche. Au biomicroscope, on note la présence de cellules dans la chambre antérieure des deux yeux. Les cornées sont claires, les yeux sont blancs. La tension intraoculaire est normale aux deux yeux. L'examen du fond d'œil montre des papilles nettes, des drûsen disséminées et un synchisis scintillant bilatéral. Un traitement par un collyre corticoïde plus puissant est prescrit et le traitement par alendronate est interrompu. La rhumatologue instaure alors un traitement par perfusion de 45 mg de pamidronate (Aredia®).

Le patient revient une semaine plus tard avec une sensation de flou en périphérie du champ visuel des deux yeux. L'acuité visuelle est de 8/10 et 7/10, une légère uvéite antérieure est à nouveau présente, la tension est toujours normale aux deux yeux. Au fond d'œil, on note un œdème papillaire bilatéral avec hémorragies en flammèches para-papillaires, plus important à droite qu'à gauche. Le champ visuel est altéré aux deux yeux. Une biologie complète est réalisée en urgence. Celle-ci ne met en évidence qu'un léger syndrome inflammatoire. Le scanner cérébral, la radiographie du thorax et le scanner pulmonaire sont normaux. Une ponction lombaire est réalisée et s'avère négative. Malheureusement, la pression du liquide céphalo-rachidien n'est pas mesurée.

Le patient est hospitalisé pour perfusion 500 mg de Solumedrol® et les cures d'Aredia® sont stoppées. Il quitte l'hôpital 2 jours plus tard avec un traitement par méthylprednisolone (Medrol®) 32 mg. L'évolution clinique étant bonne, un

(1) Assistante, (2) Chef de Service Adjoint, (3) Chef de Service, Service d'Ophtalmologie, CHR Citadelle.

schéma dégressif de Medrol® est entrepris. Au contrôle un mois plus tard, l'œdème papillaire a disparu et les chambres antérieures sont redevenues calmes. L'acuité visuelle est de 8/10 aux deux yeux.

DISCUSSION

Les biphosphonates sont de puissants inhibiteurs de la résorption osseuse ostéoclastique ainsi que des inhibiteurs partiels de la minéralisation osseuse. Ils sont principalement utilisés dans le traitement de la maladie de Paget, de l'hypercalcémie maligne et, plus récemment, dans l'ostéoporose, pathologie où ils sont très largement utilisés.

Leur pharmacocinétique est la suivante : biodisponibilité faible par voie orale, demi-vie plasmatique courte mais demi-vie osseuse prolongée, allant jusqu'à un an, peu ou pas de métabolisation hépatique, élimination par voie rénale. Ils sont contre-indiqués dans l'insuffisance rénale sévère. Le patient décrit ici, malgré ses nombreuses comorbidités, ne présentait pas d'insuffisance rénale contre-indiquant l'utilisation de biphosphonates.

Les biphosphonates sont administrés soit *per os* : alendronate (Fosamax®), étidronate (Ostéodidronel®) – ce dernier n'est plus utilisé, clodronate (Bonefos®, Ostac®), tiludronate (Skelid®), risédronate (Actonel®), soit par voie intraveineuse : pamidronate (Aredia®), acide zolédronique (Zometa®).

De la fièvre (après administration IV), de la diarrhée (après administration orale), des ulcères œsophagiens et des douleurs osseuses avec fractures sont les effets indésirables généraux les plus souvent rencontrés.

Les effets indésirables oculaires les plus fréquents consistent en conjonctivite aspécifique, uvéite, sclérite et épisclérite (1, 2). Le patient décrit ici a présenté une conjonctivite non spécifique ainsi qu'une uvéite antérieure non granulomateuse. Ces deux symptômes, les plus souvent observés après administration de biphosphonates, sont bénins et répondent favorablement à un traitement anti-inflammatoire local. Cela a été également le cas dans deux cas d'uvéite bilatérale rapportés récemment après un traitement par biphosphonate (3).

Les atteintes du nerf optique sont plus rarement décrites (1, 4, 5). Dans le cas rapporté, le patient a présenté un œdème papillaire bilatéral avec légère chute d'acuité visuelle et altération du champ visuel dans le décours immédiat d'une perfusion de pamidronate. Une explora-

tion générale exhaustive n'a pas permis de mettre en évidence une étiologie à cette neuropathie optique rétrobulbaire. Devant l'absence d'autre étiologie, le diagnostic de neuropathie optique secondaire à la prise de biphosphonate peut être sérieusement envisagé.

Les effets indésirables des biphosphonates sur l'uvéite (uvéite-sclérite) ont pu être prouvés (apparition immédiate après l'injection, affection bilatérale, récurrence après une nouvelle injection, guérison après l'arrêt des injections). Une réaction immunologique est suspectée dans l'apparition de ces atteintes uvéales. Elles sont indépendantes de la dose administrée, de la voie d'administration et de l'activité de la maladie, mais se rencontrent surtout après l'administration de pamidronate et d'alendronate, sans doute parce que ce sont ceux qui ont été les plus utilisés (1, 2, 4). Des cas d'uvéite antérieure ont été aussi rapportés récemment après perfusion d'acide zolédronique (5, 6).

Les cas rapportés de neuropathie optique sont rares. En 1997, Des Grottes et al (7) ont décrit le premier cas. Dans son article en 2006, Stack et Tarr (4) rapportent deux cas de neuropathie optique attribués à un traitement par alendronate. Un d'entre eux présente un œdème papillaire avec des hémorragies, exactement similaire à celui décrit chez notre patient. Dans les quelques cas décrits, comme dans le nôtre, une récupération complète a été obtenue après l'arrêt du traitement par biphosphonates.

La prévalence et l'incidence de manifestations indésirables iatrogènes sont difficiles à estimer sur la base de la simple analyse de la littérature rapportant des cas cliniques. De plus, la relation de cause à effet entre la survenue d'une manifestation indésirable et la prise d'un médicament est toujours difficile à affirmer sur la seule base de cas rapportés. Récemment, une enquête de surveillance après commercialisation dans une large population de vétérans aux Etats-Unis a montré que l'incidence de complications oculaires sous biphosphonates était assez faible, avec 7,9 nouveaux cas d'uvéite ou sclérite par 10.000 individus ayant reçu un nouveau traitement par biphosphonates dans les derniers 180 jours. Par ailleurs, ce travail n'a montré qu'un risque relatif (RR) légèrement accru, de façon non significative, en ce qui concerne les sclérites et les uvéites chez les personnes ayant été traitées dans les 6 derniers mois par biphosphonates, par comparaison à ceux n'ayant pas reçu ce traitement (RR = 1,23; intervalle de confiance à 85 % 0,85-1,79) (8).

Enfin, des complications oculaires encore plus rares peuvent survenir de façon exceptionnelle après administration de biphosphonates. Ainsi, un premier cas d'accident aigu de décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine après perfusion de pamidronate chez un patient atteint d'un cancer de la prostate a été décrit récemment (9). Les auteurs suggèrent que les réactions inflammatoires oculaires pourraient s'avérer plus importantes après administration intraveineuse qu'après administration orale de biphosphonates.

CONCLUSION

L'usage des biphosphonates est de plus en plus étendu. Il est donc important de connaître l'existence de manifestations indésirables potentielles au niveau oculaire. En effet, si certaines d'entre elles sont bénignes (comme la conjonctivite ou l'œdème palpébral), d'autres, comme les uvéites, les sclérites et les neuropathies optiques, peuvent provoquer des séquelles visuelles importantes et nécessitent souvent l'arrêt du traitement. Le cas clinique rapporté présente la particularité de combiner plusieurs des effets secondaires oculaires décrits lors d'un traitement par biphosphonates.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Jensvold B.— Scleritis and other ocular side effects associated with pamidronate disodium. *Am J Ophthalmol*, 2003, **135**, 219-222.
2. Haverbeke G, Pertile G, Claes C, Zeyen T.— Posterior uveitis : an under-recognized adverse effect of pamidronate : 2 case reports. *Bull Soc Belge Ophtalmol*, 2003, **290**, 71-76.
3. Tan YL, Sims J, Chee SP.— Bilateral uveitis secondary to bisphosphonate therapy. *Ophthalmologica*, 2009, **223**, 215-216.
4. Stack R, Tarr K.— Drug-induced optic neuritis and uveitis secondary to biphosphonates. *NZ Med J*, 2006, **119**, U1887.
5. Banal F, Briot K, Ayoub G, et al.— Unilateral anterior uveitis complicating zoledronic acid therapy in prostate cancer. *J Rheumatol*, 2008, **35**, 2458-2459.
6. Colucci A, Modorati G, Miserocchi E, et al.— Anterior uveitis complicating zoledronic acid infusion. *Ocul Immunol Inflamm*, 2009, **17**, 267-268.
7. Des Grottes JM, Schrooyen M, Dumon JC, et al.— Retrobulbar optic neuritis after pamidronate administration in a patient with a history of cutaneous porphyria. *Clin Rheumatol*, 1997, **16**, 93-95.
8. French DD, Margo CE.— Postmarketing surveillance rates of uveitis and scleritis with bisphosphonates among a national veteran cohort. *Retina*, 2008, **28**, 889-893.
9. Dasanu CA, Alexandrescu DT.— Acute retinal pigment epithelial detachment secondary to pamidronate administration. *J Oncol Pharm Pract*, 2009, **15**, 119-121.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr P. Betz, Chef de Service d'Ophtalmologie, CHR Citadelle, 4000 Liège, Belgique.
Email : philippe.betz@chrcitadelle.be