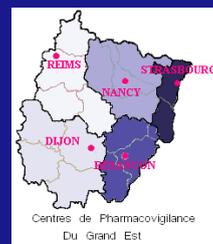


# Echos de Pharmacovigilance

Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance du Grand-Est vous informent...



N° 10

FÉVRIER 2015

## DANS CE NUMÉRO :

Alertes des autorités de Santé p 1-

Benzodiazépines et risque de maladie d'Alzheimer p 2

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et risque de fracture p 3

Vous nous avez rapporté p 4

Annexe Note d'information sur les ostéonécroses de la mâchoire p 5-6

## COMITÉ DE RÉDACTION :

Médecins et pharmaciens des Centres Régionaux de Pharmacovigilance d'Alsace, de Bourgogne, de Champagne-Ardenne, de Franche-Comté et de Lorraine.

## EDITO

Avant tout, nous vous souhaitons une bonne et vigilante année !

Dans ce premier numéro de 2015, vous trouverez une communication de l'ANSM sur DIANE® (acétate de cyprotérone, éthinyloestradiol) et le risque thromboembolique, ainsi qu'un cas clinique concernant un accident vasculaire cérébral sous NUVARING® (étonogestrel, éthinyloestradiol). Cette observation, comme d'autres que nous avons reçues depuis l'« affaire des pilules », nous rappelle que, malgré les tourbillons médiatiques et les communications répétées, certains effets indésirables graves pourraient parfois être évités ou pris en charge plus tôt.

Même si nous avons l'impression d'être « noyés » par la masse d'information que nous recevons, nous avons tous le devoir de nous tenir informés. Il faut parfois faire l'effort de remettre en cause sa pratique et aller chercher l'information qui nous manque. Mais, ce devoir ne doit pas seulement être vu comme une obligation légale (cf. le fameux Développement Professionnel Continu !) mais comme du professionnalisme et une assurance qualité pour les patients.

Soyons réceptifs et n'ayons pas peur de communiquer ! Quel que soit le sujet, la liberté d'expression n'a pas de prix...

CRPV de Bourgogne

PS : Vous trouverez ci-joint une note d'information concernant les ostéonécroses de la mâchoire destinée aux chirurgiens dentistes, réalisée par le Centre Régional de Pharmacovigilance et l'Agence Régionale de Santé de Bourgogne.

## Alertes des Autorités de Santé

**Risques liés à l'utilisation de l'oxycodone, antalgique opioïde de palier III.** En raison des propriétés pharmacologiques de l'oxycodone et de l'ampleur des problèmes d'abus et d'usage détourné constatés aux Etats-Unis, ces médicaments font l'objet d'une surveillance particulière par l'ANSM et son réseau d'addictovigilance (CEIP). Le suivi d'addictovigilance montre que l'usage détourné d'oxycodone est limité en France en raison de l'encadrement de ses conditions de prescription et de délivrance sans que l'accès au traitement ne soit réduit. L'usage d'oxycodone doit être réservé aux traitements des seules douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts, en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse.

**Ustekinumab (STELARA®) : risque d'érythrodermie et de desquamation cutanée.** L'ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1k anti-interleukine (IL)-12/23 entièrement humain indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère et dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte. De rares cas d'érythrodermie, dont des cas graves ayant nécessité une hospitalisation, ainsi que des cas de desquamation cutanée, sans autres symptômes d'érythrodermie

ont été rapportés. Dans certains cas, l'érythrodermie est apparue quelques jours après le début du traitement. Soyez vigilant en cas de symptômes d'érythrodermie chez les patients traités par ustekinumab, tout en sachant que cette érythrodermie peut être indifférenciable d'un psoriasis érythrodermique.

**Médicaments contenant du valproate et dérivés (divalproate de sodium / valpromide) : renforcement des restrictions d'indication.** Suite à une réévaluation du bénéfice/risque à l'échelle européenne des spécialités à base de valproate et dérivés (valproate de sodium, acide valproïque et valpromide), les mises en garde relatives à l'utilisation de ces médicaments ont été renforcées. Les enfants exposés *in utero* au valproate présentent un risque élevé de troubles graves du développement (jusqu'à 30 à 40 % des cas) et/ou de malformations congénitales (environ 10 % des cas). Le valproate ne doit pas être prescrit aux filles, aux adolescentes, aux femmes en âge de procréer et aux femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance à toutes les autres alternatives médicamenteuses. Le rapport bénéfice/risque du traitement par le valproate devra être réévalué attentivement.

**Alertes suites...****Mise en garde sur l'utilisation hors AMM du baclofène dans les troubles du comportement alimentaire.**

Des utilisations hors AMM du baclofène ont été identifiées dans les troubles du comportement alimentaire et dans la prise en charge de régimes amaigrissants. L'ANSM **déconseille formellement** son utilisation dans ces situations, ainsi que dans toutes autres situations non couvertes par l'AMM ou la RTU (cf. sevrage alcoolique).

**Médicaments contenant de la testostérone : renforcement de l'information et rappel des indications.**

L'Agence Européenne de la Santé rappelle qu'un traitement par testostérone ne doit débuter qu'en présence de signes et de symptômes en lien avec un déficit en testostérone et qu'après confirmation par des tests biochimiques. Une mise en garde a été ajoutée chez les hommes atteints d'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale sévères.

**Acétate de cyprotérone 2 mg et éthinylestradiol 35 microg (DIANE® 35 et ses génériques) : mise à disposition de documents visant à minimiser le risque thromboembolique.**

Documents téléchargeables sur (<http://ansm.sante.fr>).

## Benzodiazépines et risque de maladie d'Alzheimer

Les benzodiazépines (BZD) sont prescrites depuis trop longtemps pour traiter les troubles du sommeil et l'anxiété.

Leur utilisation est importante chez les sujets âgés. Dans la population française de plus de 65 ans, près d'un tiers des femmes consomme une BZD anxiolytique et 18 % une BZD hypnotique ; chez les hommes, 16% consomment une BZD anxiolytique et 11% une BZD hypnotique (données de 2012)<sup>1</sup>. Il s'agit d'une consommation dépassant largement la durée recommandée, alors que l'efficacité du traitement au-delà de 28 jours est incertaine. Cela expose davantage les sujets âgés à un risque accru d'effets indésirables neuro-psychiatriques, de chute et de pharmacodépendance.

Les troubles cognitifs, notamment les troubles de la mémoire à court terme, sont bien documentés. Depuis plusieurs années, l'effet des BZD sur la mémoire à long terme a été exploré, mais le risque de développer une démence reste controversé.

Une récente étude francoquébécoise a évalué le lien entre le risque de maladie d'Alzheimer et l'exposition aux BZD. A partir des données de la base canadienne d'Assurance Maladie, les auteurs ont comparé 1 796 patients âgés atteints de maladie d'Alzheimer depuis au moins 6 ans, à 7 184 témoins appariés sur le sexe, l'âge et la durée du suivi. Les auteurs ont trouvé une association entre la prise de BZD et la maladie d'Alzheimer (OR = 1,51 ; IC 95% [1,36-1,69]) qui augmente avec la durée d'exposition. Le risque est supérieur à 80% pour une durée cumulée d'exposition supérieure à 6 mois (OR = 1,84 ; IC 95% [1,62-2,08]), ce qui suggère un effet dose-dépendant. L'association était majorée pour les BZD à longue durée d'action (OR = 1,70 ; IC 95% [1,46-1,98]) comparativement aux BZD à durée d'action courte (OR = 1,43 ; IC 95% [1,27-1,61]). Cette association persiste après ajustement sur la dépression, l'anxiété et les troubles du sommeil, qui peuvent être les premiers symptômes de la maladie d'Alzheimer<sup>2</sup>.

Ces résultats sont cohérents avec ceux d'une étude publiée en 2012 par les investigateurs français de l'équipe, qui a retrouvé une augmentation similaire de 50% du risque de démence dans les 15 ans suivant le début de la prise de BZD (durée moyenne du suivi 6,2 ans)<sup>3</sup>. Quatre études observationnelles ont montré une association positive, mais un biais protopathique ne peut pas être exclu<sup>4-6</sup>.

Aucun mécanisme physiopathologique univoque ne peut être avancé pour expliquer cette association. Du fait de leur effet sédatif, les BZD pourraient altérer la « réserve cognitive » permettant de compenser plus longtemps les premières lésions cérébrales lors du vieillissement en sollicitant les réseaux neuronaux accessoires. Des études sur des modèles animaux pourraient confirmer cette hypothèse.

Bien qu'aucun lien formel de causalité n'ait été établi et que le mécanisme physiopathologique ne soit pas connu, ces données renforcent l'hypothèse d'une association possible directe entre la prise de BZD au long cours et le risque de maladie d'Alzheimer, même si l'utilisation de ces médicaments pourrait être un marqueur précoce d'un état de santé associé à un risque accru de démence.

Ces données, s'ajoutant à d'autres effets indésirables connus des BZD, comme les chutes et le risque de fractures, justifient d'être encore plus vigilants sur leur utilisation et de mieux prendre en compte le rapport bénéfice/risque avant toute initiation ou renouvellement de traitement et d'éviter les prescriptions systématiques, répétées et trop longues.

Devant la faible efficacité des BZD sur la durée du sommeil, leurs effets délétères et le mésusage constaté, le SMR (service médical rendu) des BZD hypnotiques et apparentés a été modifié par la Haute Autorité de Santé et leur taux de remboursement a baissé de 65% à 15%<sup>7</sup>.

CRPV d'Alsace

**Références**

1. ANSM. Etat des lieux de la consommation des BZD en France. 2013.
2. Billioti de Gage S et al. BMJ. 2014;349:g5205.
3. Billioti de Gage S et al. BMJ. 2012;345:e6231.
4. Wu et al. Am J Geriatr Psychiatry. 2009;17:614-20.
5. Wu et al. Am J Geriatr Psychiatry. 2011;19:151-9.
6. Lagnaoui R et al. J Clin Epidemiol. 2002;55:314-8.
7. HAS. BZD hypnotiques au long cours : un intérêt thérapeutique limité. 2014.

**En bref**

- Association possible entre la prise de BZD au long cours et le risque de maladie d'Alzheimer.
- SMR des BZD hypnotiques modifié devant leur faible efficacité sur la durée du sommeil.
- Vigilance lors de l'initiation et du renouvellement d'un traitement par BZD (réévaluation du rapport bénéfice/risque).

**Alertes suites**

**Ivabradine (PROCORALAN®) : risque d'effets indésirables cardiovasculaires. Renforcement des précautions d'emploi.**

Dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique, l'ivabradine ne doit être initiée que chez les patients pour lesquels la fréquence cardiaque de repos est  $\geq$  à 70 battements par minute. Le traitement doit être arrêté si les symptômes de l'angor ne s'améliorent pas dans les 3 mois. L'association de l'ivabradine avec le vérapamil ou le diltiazem est désormais contre-indiquée. La fréquence cardiaque doit être régulièrement contrôlée avant d'initier un traitement par ivabradine ou lorsqu'une augmentation de la posologie est envisagée. Plusieurs mesures de la fréquence cardiaque, un ECG ou un suivi par Holter ECG sur 24 heures doivent être réalisés. Le risque de fibrillation auriculaire est augmenté chez les patients traités par l'ivabradine. En cas de survenue d'une fibrillation auriculaire, le rapport bénéfice-risque relatif à la poursuite du traitement par ivabradine doit être attentivement reconsidéré.

**Statines et risque de diabète : le rapport bénéfice/risque reste toujours positif.**

Toutes les infos sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite>.

CRPV de Champagne-Ardenne

## Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et risque de fracture

Les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) sont des antidépresseurs largement prescrits.

Le risque de fracture associé à ces molécules est un effet indésirable peu connu et dont le mécanisme n'est pas clairement élucidé à ce jour.

### Que sait-on actuellement ?

Le risque de fracture du col fémoral serait deux fois plus important chez les patients sous ISRS, mais d'autres sites peuvent être concernés tels que la hanche, la colonne ou l'avant-bras<sup>1,2</sup>.

Les données concernant la durée d'exposition indiquent que le risque de fracture est présent tout au long du traitement, qu'il serait plus important lors des premiers mois de traitement et qu'il diminuerait dans les six mois suivant l'arrêt du traitement<sup>2,3,6</sup>. Ce risque semble dose dépendant<sup>3,6</sup>.

### Les ISRS ont un impact sur le métabolisme osseux.

Les cellules osseuses (ostéoblastes, ostéoclastes et ostéocytes) expriment des récepteurs de la sérotonine<sup>1,5,7</sup>. Ainsi, il semblerait que tous les ISRS (sauf le citalopram) inhibent de façon dose dépendante la formation d'ostéoclastes et d'ostéoblastes, ainsi que la résorption et la minéralisation osseuse et sont capables d'induire l'apoptose des ostéocytes<sup>3,5</sup>.

Une diminution de la **Densité Minérale Osseuse (DMO)** est observée chez les patients traités par ISRS, avec notamment une diminution de 4 % de la DMO de la hanche après cinq ans de traitement<sup>1,3</sup>.

Une étude récente a été menée chez 60 patientes ménopausées traitées par ISRS depuis au moins 12 mois et 40 volontaires saines. Les résultats confirment que le traitement par ISRS est responsable d'une diminution de la DMO. De plus, les valeurs de DMO sous sertraline étaient significativement plus faibles que les valeurs de DMO mesurées avec les autres ISRS ( $p < 0.05$ )<sup>4</sup>.

Le rôle de la dépression ne doit pas être négligé puisqu'elle pourrait elle-même être responsable d'une diminution de la DMO.

En effet, de manière générale, le risque de fracture du col du fémur est multiplié par 2 chez les sujets souffrant de dépression.

Les habitudes de vie (sédentarité, tabac, alcool...) et désordres endocriniens associés à cette pathologie pourraient être impliqués dans la diminution de la DMO<sup>1-2,7</sup>.

Enfin, d'autres mécanismes peuvent être évoqués. En particulier, les ISRS peuvent induire un risque de fracture par augmentation du risque de **chute**, surtout en début de traitement<sup>1-2</sup>.

**En conclusion**, il existe une augmentation du risque de fracture lors d'un traitement par ISRS. Plusieurs mécanismes sont évoqués notamment l'impact du médicament sur la minéralisation osseuse mais également de la pathologie elle-même et un risque de chute lié à la pathologie et/ou au médicament.

Il convient de connaître et de reconnaître ce risque, afin de l'évaluer le mieux possible, notamment chez les patients fragilisés.

CRPV de Franche-Comté

### Références

- Breuil V, Euller-Ziegler L. Bone loss induced by antidepressants and neuroleptic drugs. *Rev Rhum.* 2011;78:76-80.
- Fétique-Will AC et al. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et ostéoporose. *Rev Med Suisse.* 2011;7:1299-304.
- Chau K et al. Are selective serotonin reuptake inhibitors a secondary cause of low bone density? *J Osteoporos.* 2012;2012:323061.
- Ak E et al. Evaluation of the effect of selective serotonin reuptake inhibitors on bone mineral density: an observational cross-sectional study. *Osteoporos Int.* 2015;26:273-279.
- Hodge JM et al. Selective serotonin reuptake inhibitors inhibit human osteoclast and osteoblast formation and function. *Biol Psychiatry.* 2013;74:32-9.
- Vestergaard P et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants and risk of fracture. *Calcif Tissue Int.* 2008;82:92-101.
- Rizzoli R et al. Antidepressant medications and osteoporosis. *Bone* 2012;51:606-13.

# Vous nous avez rapporté...

## Hypoglycémie et bêtabloquant

L'hypoglycémie est un effet indésirable de la classe des bêtabloquants en lien avec leur action sur les récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques. Elle serait probablement plus fréquente avec les bêtabloquants non cardiosélectifs.

Il nous a été récemment rapporté un cas d'hypoglycémie sévère ayant conduit à des convulsions lors du traitement par un bêtabloquant non cardiosélectif :

Un enfant de 8 ans, sans antécédents de diabète, est traité par nadolol à la dose de 20 mg 2 fois par jour (préparation magistrale) depuis plusieurs mois pour un syndrome du QT long (indication hors AMM, validée en cardiologie).

En juin 2014, à l'heure du réveil, les parents constatent que l'enfant a des convulsions. Lors de la prise en charge, environ 20 minutes plus tard, la glycémie capillaire est à 0,3 g/L. L'évolution est favorable, sans séquelle, après perfusion d'un soluté glucosé.

L'anamnèse de cet événement retrouvera un contexte de jeûne relatif la veille, l'enfant ayant refusé de prendre son goûter ainsi qu'une partie de son dîner. A noter qu'il n'y a pas eu de prise accidentelle d'alcool.

Par la suite, le traitement a été maintenu avec des recommandations sur l'alimentation.

Ce cas permet de souligner l'importance d'avoir des prises alimentaires régulières chez les patients traités par bêtabloquant, en particulier chez les enfants et les personnes âgées. Compte tenu du danger potentiel d'une hypoglycémie sévère, une information des patients et des parents des enfants est indispensable.

## Thrombose veineuse et contraception par anneau vaginal

Une femme de 34 ans bénéficie depuis plus d'un an d'une contraception par anneau vaginal NUVARING® (15  $\mu$ g d'éthinylestradiol et 120  $\mu$ g d'étonogestrel par 24 heures).

Après un voyage en avion de 6 heures, elle se plaint de céphalées occipitales droites avec nausées et vomissements. La réalisation d'un scanner cérébral met en évidence une thrombophlébite cérébrale du sinus latéral droit à la veine jugulaire interne sans retentissement parenchymateux.

L'anneau vaginal est retiré définitivement.

Le bilan étiologique objectivera une mutation hétérozygote du facteur V et du gène de la prothrombine.

Ce cas nous rappelle que toutes les formes de contraception œstroprogestative (orales, transdermiques, anneau..) sont associées à un risque thromboembolique.

Avec NUVARING®, ce risque est considéré comme « au moins identique » à celui des contraceptifs oraux œstroprogestatifs de 2<sup>e</sup> génération<sup>1</sup>.

CRPV de Lorraine

### Référence

1. ANSM – Point d'information – Anneau vaginal Nuvaring : risque de thrombose veineuse ou artérielle associée à cette contraception œstroprogestative.

<http://ansm.sante.fr/content/download/48860/628098/version/2/file/pi-130530-Nuvaring.pdf>

## Coordonnées

Le Centre de Pharmacovigilance de votre région :

- **répond à vos questions sur le médicament** (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...),
- **recueille et expertise** les suspicions d'effet indésirable médicamenteux.

Nous vous rappelons que tout **effet indésirable** suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, y compris en cas de **surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse** ainsi que les effets indésirables liés à une **exposition professionnelle** doivent être notifiés au CRPV de votre région.

Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance.

Pour nous contacter en fonction de votre région

**Alsace** 03-88-11-64-80  
fax : 03-88-11-67-26  
[pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr](mailto:pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr)

**Bourgogne** 03-80-29-37-42  
fax : 03-80-29-37-23  
[pharmacovigilance@chu-dijon.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-dijon.fr)

**Champagne-Ardenne** 03-26-78-77-80  
fax : 03-26-83-23-79  
[pharmacovigilance@chu-reims.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-reims.fr)  
<https://www.pharmacovigilance-champagneardenne.fr/>

**Franche-Comté** 03-81-21-83-99  
fax : 03-81-21-83-98  
[pharmacovigilance@chu-besancon.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-besancon.fr)  
<http://www.pharmacovigilance-fcomte.fr>

**Lorraine** 03-83-85-27-60  
fax : 03-83-32-33-44  
[crpv@chu-nancy.fr](mailto:crpv@chu-nancy.fr)  
<http://crpv.chu-nancy.fr>

# IATROGENIE MEDICAMENTEUSE DANS L'OSTEONECROSE DE LA MACHOIRE (ONM)

## POINT D'INFORMATION A L'ATTENTION DES CHIRURGIENS DENTISTES

JANVIER 2015

Elodie Philippe<sup>1</sup>, Pascal Pichon<sup>2</sup> Catherine Sgro<sup>3</sup>

1. Interne pharmacie ARS Bourgogne - 2. Pharmacien inspecteur ARS Bourgogne - 3. Directeur Centre régional Pharmacovigilance Bourgogne

L'ONM est une complication identifiée pour la première fois en 2003 au décours principalement de la prescription de Biphosphonates.

L'ONM est une lésion d'une partie du maxillaire ou de la mandibule, qui se présente sous la forme d'une exposition osseuse, apparaissant de manière spontanée ou après un acte dentaire. Ces expositions osseuses dans le milieu septique de la cavité buccale donnent lieu soit à des surinfections avec fistulisation, soit à une séquestration lente. Les pertes de substance sont parfois importantes et peuvent aboutir à des handicaps sévères sur le plan de la mastication, de la phonation et de la vie de relation (préjudice esthétique, haleine fétide).

Une cause médicamenteuse doit être systématiquement recherchée devant tout diagnostic d'ONM.

Ce document est un état des lieux des traitements médicamenteux ayant fait l'objet d'une alerte de pharmacovigilance au cours des dernières années.

### I. Les Biphosphonates<sup>1</sup>

Les Biphosphonates sont indiqués dans le traitement de l'ostéoporose et de certaines pathologies cancéreuses ou de myélomes pour en prévenir ou diminuer les complications osseuses. Dans les cas d'ONM rapportés avec les Biphosphonates, les patients recevaient le plus souvent également une chimiothérapie et des corticoïdes. La majorité des cas rapportés a été associée à des interventions dentaires telles qu'extraction dentaire et/ou à une hygiène buccodentaire insatisfaisante. Plusieurs patients présentaient des signes d'infection localisée, y compris une ostéomyélite. Les médicaments principalement concernés étaient administrés par voie intraveineuse, mais quelques cas ont été décrits après administration orale. L'ANSM a élaboré en décembre 2007 des recommandations de prévention et de prise en charge de ces ONM dont le traitement est essentiellement symptomatique.

- Exemples de médicaments de la famille des Biphosphonates utilisés par voie injectable : acide zolédronique (ZOMETA<sup>®</sup>, ACLASTA<sup>®</sup>), acide pamidronique (OSTEPAM<sup>®</sup>), acide ibandronique (BONVIVA<sup>®</sup>, BONDRONAT<sup>®</sup>), acide clodronique (CLASTOBAN<sup>®</sup>).
- Exemples de médicaments de la famille des Biphosphonates utilisés par voie orale : acide risédronique (ACTONEL<sup>®</sup>), acide étidronique (DIDRONEL<sup>®</sup>), acide alendronique (FOSAMAX<sup>®</sup>, FOSAVANCE<sup>®</sup>, ADROVANCE<sup>®</sup>), acide tiludronique (SKELID<sup>®</sup>), acide ibandronique (BONVIVA<sup>®</sup>), acide clodronique (CLASTOBAN<sup>®</sup>, LY-TOS<sup>®</sup>).

### II. Le dénosumab<sup>2,3</sup>

Ce médicament est indiqué :

- sous le sous nom de Prolia<sup>®</sup> dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fractures, et dans le traitement de la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate à risque élevé de fractures ;
- sous le nom de Xgeva<sup>®</sup> dans le traitement de certaines complications osseuses induites par une tumeur chez les patients recevant généralement une chimiothérapie qui a donné lieu à des cas d'ONM.

Comme pour les Biphosphonates, ce médicament entraîne des ONM essentiellement en association avec les anticancéreux.

### III. Les anticancéreux antiangiogéniques<sup>4-6</sup>

La majorité de ces cas d'ONM est apparue chez des patients ayant reçu précédemment ou de façon concomitante un traitement par des Biphosphonates par voie IV. L'ostéonécrose pourrait être reliée au mécanisme d'action anti-angiogénique de ces médicaments comme l'atteste un nombre croissant de publications scientifiques.

- bevacizumab (AVASTIN®) indiqué dans le traitement de plusieurs cancers (colorectal, rein, poumon, sein, ovaire),
- sunitinib (SUTENT®) indiqué dans le traitement de plusieurs cancers (rein, pancréas, GIST),
- sorafénib (NEXAVAR®) indiqué dans le traitement de plusieurs cancers (foie, rein, thyroïde).

### IV. Les associations

Toute succession ou association d'utilisation de ces médicaments est susceptible de potentialiser les risques d'ONM, particulièrement chez les patients traités par antinéoplasiques et par corticothérapie à forte dose<sup>7-8</sup>.

### V. Les recommandations ANSM

Les recommandations consultables sur le site de l'ANSM insistent dans tous les cas sur :

- l'hygiène bucco dentaire,
- les bilans,
- le diagnostic précoce,
- la prise en charge,
- une vigilance systématique de la survenue de ces complications.
- **l'augmentation des risques lors de l'association des ces médicaments entre eux**

Un examen bucco-dentaire et des soins dentaires appropriés doivent être envisagés avant d'instaurer un des traitements précédemment cités. Chez les patients qui reçoivent ou qui ont précédemment reçu des Biphosphonates IV, les interventions dentaires invasives doivent être évitées autant que possible.

### VI. La déclaration des effets indésirables médicamenteux

Nous rappelons que les cas suspects d'effets indésirables médicamenteux doivent être déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance de votre région auquel vous pouvez également vous adresser pour toute information, à l'aide du formulaire CERFA N° 10011\*04 disponible en ligne.

### Références

1. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Recommandations-sur-la-prise-en-charge-bucco-dentaire-des-patients-traites-par-bisphosphonate>

2. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Prolia-R-denosumab-nouvelles-informations-pour-minimiser-les-risques-d-osteonecrose-de-la-machoire-et-d-hypocalcemie-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

3. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Xgeva-R-denosumab-nouvelles-informations-pour-minimiser-les-risques-d-osteonecrose-de-la-machoire-et-d-hypocalcemie-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

4. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Traitement-par-bevacizumab-Avastin-R-osteonecrose-de-la-machoire-chez-les-patients-atteints-de-cancer-ayant-recu-precedemment-ou-de-facon-concomitante-des-bisphosphonates>

5. <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Traitement-par-sunitinib-Sutent-R-Osteonecrose-de-la-machoire-chez-les-patients-ayant-recu-precedemment-ou-de-facon-concomitante-des-bisphosphonates>

6. [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei\\_v24n4-fra.php#article3](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v24n4-fra.php#article3)

7. <http://www.prescrire.org/Fr/101/325/47322/0/PositionDetails.aspx>

8. <http://rms.medhyg.ch/numero-235-page-307.htm>