



LES INFORMATIONS DES AUTORITÉS DE SANTÉ



XGEVA ET RISQUE D'OSTÉONÉCROSE DE LA MÂCHOIRE

Xgeva, dénosumab, est indiqué dans la prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) chez des patients adultes atteints de **tumeurs solides présentant des métastases osseuses** ou atteints de **tumeurs osseuses à cellules géantes**, non résécables ou pour lesquels la résection chirurgicale est susceptible d'entraîner une morbidité sévère.

XGEVA est désormais **contre-indiqué chez les patients présentant des lésions non cicatrisées résultant d'une chirurgie bucco-dentaire**, afin de minimiser le risque d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) pendant le traitement.

L'ONM est une pathologie dans laquelle **l'os de la mâchoire devient nécrotique, mis à nu et ne cicatrise pas dans un délai de 8 semaines**. L'étiologie de l'ONM n'est pas clairement définie, mais elle pourrait être associée à l'inhibition du remodelage osseux.

Il s'agit d'un effet indésirable **fréquent** de l'Xgeva, jusqu'à 1 patient sur 10 concerné. Une majorité de cas se déclare dans les 5 mois après la dernière dose administrée.

Une carte de sensibilisation au risque d'ONM à destination des patients sera distribuée par le médecin prescripteur d'Xgeva.

FACTEURS DE RISQUE

- interventions dentaires invasives (extraction dentaire, implant dentaire, chirurgie buccale), mauvaise hygiène buccale, autre affection dentaire préexistante, ...)
- infections, âge avancé, coagulopathies, anémie, cancer, tabagisme
- traitements concomitants (chimiothérapie, corticothérapie, inhibiteurs de l'angiogenèse, radiothérapie de la tête et du cou), tabac et traitement antérieur par bisphosphonates.
- puissance de la thérapie inhibitrice de la résorption osseuse (risque plus élevé si composé puissant), voie d'administration (risque plus élevé si voie parentérale), dose cumulée de traitement anti-résorptif osseux (dont les bisphosphonates)

DOULEURS ARTICULAIRES ET GLIPTINES



La FDA a alerté en août sur le **risque de survenue de douleurs articulaires pouvant être sévères et invalidantes lors d'un traitement par inhibiteurs de la DPP-4 (appelés également gliptines)**, risque ajouté dans les monographies américaines.

Dans la base de données de la FDA, les délais de survenues sont variables : 1 jour à plusieurs années de traitements ; le délai de régression est généralement inférieur à 1 mois après l'arrêt du traitement. Certains patients ont présenté une récurrence de ces douleurs lors d'une ré-administration.

En cas de survenue de douleurs articulaires lors d'un traitement par gliptines la poursuite du traitement se fait en fonction du degré de sévérité de ces douleurs.

Les monographies européennes des gliptines mentionnent le risque de survenue d'arthralgies.

UTILISATION DE L'HYDRATE DE CHLORAL EN PÉDIATRIE

L'hydrate de chloral est un sédatif utilisé en dose unique chez l'enfant dans le cadre de la prémédication des actes d'imagerie et des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) à l'hôpital. En France, ce médicament est disponible dans le cadre d'ATU nominatives ou de préparations magistrales ou hospitalières.

Au vu des études publiées, si aucune pathologie secondaire à son administration n'a été mise en évidence de façon formelle chez l'homme, **il n'est toutefois pas possible à ce jour d'écartier le risque génotoxique et cancérigène même après administration unique de la dose thérapeutique recommandée.**

Dans ce contexte, l'ANSM recommande de restreindre l'utilisation de l'hydrate de chloral à la **sédation dans le cadre d'EFR chez l'enfant âgé de 2 mois à 4 ans** ainsi que la **sédation dans le cadre d'IRM chez l'enfant âgé de 6 mois à 4 ans**.

La dose maximale administrée ne devra pas dépasser 75 mg/kg.

L'ANSM recommande de ne plus utiliser l'hydrate de chloral avant la réalisation d'un scanner, la durée de cet examen étant suffisamment courte pour ne pas avoir recours à une sédation.

[En savoir plus ...](#)

PEAG ET PRODUITS DE CONTRASTE IODÉS

Patient de 79 ans bénéficiant d'un scanner avec injection d'Omnipaque pour une suspicion de syndrome occlusif. Le lendemain, survenue d'un érythème maculeux prédominant au niveau du tronc et de la racine des membres avec intervalles de peau saine, nombreuses pustules à prédominance axillaires et inguinales confluentes. Une Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG) est suspectée.

CLINIQUE

- début **brutal**
 - **érythème** rouge vif, œdémateux
 - tronc, membres, **plis axillaires et inguinaux** +++
- puis rapidement apparition de **pustules** non folliculaires superficielles prédominant au tronc et aux grands plis
- +/- purpura, vésiculo-bulles, atteinte muqueuse, adénopathies
- fièvre avec frissons
- hyperleucocytose à PNN

délai de survenue souvent très court, de quelques heures à 4 jours, parfois retardé (jusqu'à 21 jours)

évolution favorable après arrêt du médicament dans les 15 jours avec desquamation fine post-pustules

HISTOLOGIE D'UNE PEAG

Elle retrouve des pustules intra-épidermiques ou sous-cornées infiltrées de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles, +/- œdème dermique, vasculite, infiltrat périvasculaire à éosinophiles, foyers de nécrose à kératinocytes.

DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

psoriasis pustuleux (absence d'antécédent de psoriasis : en faveur du rôle du médicament), DRESS, syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell, érythrodermies, septicémies, ...

ÉTIOLOGIE D'UNE PEAG

- **Médicamenteuse** +++
 - Intoxication au mercure
 - Allergènes alimentaires
- Virales (entérovirus, CMV)

UNE HISTOIRE D'HYPERSENSIBILITÉ?

La PEAG est une réaction d'hypersensibilité retardée. **Les patch-tests présentent une bonne valeur diagnostique.**

Une réactivité croisée est possible entre certains agents.



N'hésitez pas à nous contacter pour discuter des alternatives possibles.

Les PEAG ne figuraient pas au RCP de tous les produits de contraste iodés. Grâce à ce cas, ce sera bientôt chose faite !

MÉSUSAGE DES LAVEMENTS COLIQUES : LE FÉCALOME !

Patiente de 75 ans, aux antécédents d'HTA, traitée au long cours par TRIATEC, AMLOR, KARDEGIC et TAHOR ; hospitalisée pour **désorientation spatio-temporelle, constipation et vomissements**. Les bruits hydro-aériques sont absents. Le bilan étiologique retrouve un **fécalome** pour lequel elle reçoit du **FLEETPHOSPHOSODA (solution buvable de phosphate de sodium)**. Apparition de **troubles ioniques majeurs** : hypernatrémie à 162 mmol/L, hypokaliémie à 2,4 mmol/L, hyperphosphorémie à 4,48 mmol/L, avec signes majeurs à l'ECG conduisant à son hospitalisation en réanimation.

Les **solutions orales de phosphate de sodium** sont **indiquées dans le lavage colique** en préparation aux explorations endoscopiques, radiologiques ou chirurgicales du colon et **ne doivent pas être utilisées en traitement de la constipation**.

Les solutions orales de phosphate de sodium sont des **laxatifs salins**. Par un procédé osmotique, ils **augmentent la rétention de liquide** dans la lumière de l'intestin grêle, provoquant une distension et favorisant ainsi le péristaltisme et l'évacuation.

Les occlusions intestinales sont une contre-indication au traitement par ces solutions orales.

CONTRE-INDICATIONS

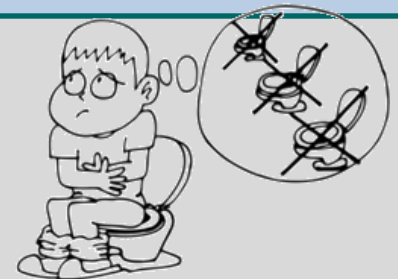
En raison du risque de troubles hydro électrolytiques, l'**insuffisance cardiaque**, l'**insuffisance rénale** et l'**hyperparathyroïdie** constituent des contre-indications à ce traitement.

Les **occlusions intestinales, iléus, maladies inflammatoires** de l'intestin, **mégacôlon, ascite** et **perforations digestives** sont également des contre-indications.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Les patients à risque accru d'**insuffisance rénale** ou de **troubles électrolytiques** (patients âgés, fragiles, déshydratés, aux antécédents cardiovasculaires –médicaments! – digestifs importants, ...) doivent bénéficier d'**un ionogramme avant et après traitement avec contrôle des concentrations sériques de référence** du sodium, potassium, calcium, chlorure, bicarbonate, phosphate, urée et créatinine.

Des cas d'hyperphosphatémie avec hypocalcémie, hypernatrémie et acidose d'évolution fatale ont été rapportés chez des patients atteints d'occlusion intestinale, des insuffisants rénaux, des enfants et des sujets âgés.



En cas de surdosage, le traitement consiste à réhydrater le patient et lui administrer en IV du gluconate de calcium à 10 %.

POUR LES PROFESSIONNELS SOUHAITANT RECEVOIR LES INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE

Le CRPV a mis en place un formulaire destiné aux professionnels de santé souhaitant s'inscrire à la liste de diffusion électronique des informations de pharmacovigilance.

Ce formulaire est disponible sur le site internet du CRPV de Haute-Normandie ou [directement en cliquant sur ce lien](#).

N'hésitez pas à nous adresser vos coordonnées professionnelles et votre adresse mail. Celles-ci resteront confidentielles et modifiables à tout moment.

**N'hésitez pas à nous faire part de vos suggestions
pour les prochains numéros**



**POUR DÉCLARER UN EFFET INDÉSIRABLE QUELLES QUE SOIENT LES MODALITÉS D'ADMINISTRATION
OU POSER UNE QUESTION**

Centre Régional de Pharmacovigilance
Institut de Biologie Clinique 2ème étage
Hôpital Charles Nicolle
76 031 Rouen Cedex

Téléphone : 02.32.88.90.79

Fax : 02.32.88.90.49

E-mail : pharmacovigilance@chu-rouen.fr

Site : <http://www3.chu-rouen.fr/Internet/services/pharmacovigilance/>