



. Ostéonécroses de la mâchoire et biphosphonates □ un nouvel effet indésirable □

Récemment, des publications, mais aussi de nombreux cas d'ostéonécrose de la mâchoire chez des malades traités par biphosphonates signalés à la pharmacovigilance de différents pays, ont attiré l'attention sur cet effet. L'ostéonécrose peut apparaître après une avulsion dentaire, mais peut aussi survenir en l'absence de traumatisme. Le délai d'apparition est de quelques mois à quelques années après le début du traitement. L'atteinte débute par des douleurs intenses, puis une nécrose, pouvant se compliquer et aboutir à une fistule. Un traitement chirurgical peut être nécessaire. La plupart des cas ont été décrits chez des malades traités à forte posologie par pamidronate ou zolédronate, souvent par voie intraveineuse. Bien qu'il s'agisse souvent de malades ayant un cancer avec métastases osseuses, on ne retrouve pas à l'histologie d'élément en faveur d'une métastase de la mâchoire. Jusqu'ici, la seule localisation décrite de ces ostéonécroses est la mâchoire. Certains pays ont recommandé la plus grande prudence pour les soins dentaires chez les sujets traités par biphosphonates.

Faut-il rapprocher ces atteintes des épidémies de nécrose de la mâchoire survenues au XIX^e siècle chez des ouvriers (parfois des enfants) travaillant dans des usines d'allumettes, fabriquées à l'époque avec du phosphore blanc □ Les complications étaient fréquentes, les déformations monstrueuses. (Malgré l'importance de l'épidémie, il faudra environ 80 ans pour que l'utilisation du phosphore blanc soit interdite pour fabriquer les allumettes.) On retrouve facilement des images de l'époque en recherchant sur Internet «*phossy jaw* □. Le phosphore blanc peut classiquement entraîner, lors d'une intoxication chronique, notamment professionnelle, diverses anomalies du métabolisme osseux, dont l'expression la plus typique est l'ostéonécrose de la mâchoire. Touchant le plus souvent le maxillaire inférieur, les premiers signes sont des douleurs intenses, avec hypersalivation, puis tuméfaction, congestion et suppuration gingivale, avec souvent fistulisation. Une altération de l'état général est fréquente à ce stade □ fièvre, adénite, périadénite, contraction des mâchoires, gênant la mastication et la parole.

Il reste beaucoup à apprendre sur ce nouvel effet indésirable, dont la réalité semble cependant faire peu de doute.

Françoise Haramburu

. Acide valproïque : un risque plus important que les autres anticonvulsivants pendant la grossesse □

L'acide valproïque a longtemps été considéré comme un anticonvulsivant entraînant peu de risque pendant la grossesse. La découverte d'une augmentation du risque d'anomalies de fermeture du tube neural avec l'acide valproïque avait au début des années 80 remis en cause cette notion d'innocuité. Plusieurs études récentes viennent renforcer l'idée que l'acide valproïque entraîne sans doute beaucoup plus de risques que l'on ne le pensait jusqu'ici. Une étude de cohorte montre que le risque de malformations est 4 fois plus important avec l'acide valproïque qu'avec d'autres anticonvulsivants. Par ailleurs, un registre de grossesses exposées à la lamotrigine montre un risque de malformation beaucoup plus élevé chez les femmes traitées par lamotrigine plus acide valproïque que chez celles traitées par lamotrigine seule. Si l'on sait depuis longtemps

qu'une polythérapie anticonvulsivante augmente le risque par rapport à une monothérapie, l'importance de l'augmentation est ici largement supérieure à ce qui est classique

Dernier élément nouveau, une étude portant sur le suivi d'enfants montre un QI plus faible chez les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque que chez ceux exposés à d'autres anticonvulsivants.

Autant de raisons qui font qu'il faut être très prudent chez les femmes enceintes traitées par acide valproïque. Jusqu'à preuve du contraire, le divalproate (Dépakote®) et le valpromide (Dépamide®) doivent être considérés comme pouvant entraîner les mêmes risques au cours de la grossesse. Cela pose aussi le problème du traitement de femmes jeunes avec ces médicaments et certainement celui d'une re-évaluation du traitement lors d'un désir de grossesse. F.H.

. L'Europe et le nimésulide

En 2002, la Finlande, puis l'Espagne avaient suspendu la commercialisation du nimésulide (Nexen®), en raison de la survenue d'hépatites (voir *Infos*, n°43 - avril 2002). La Finlande avait demandé un «arbitrage» au niveau européen. L'agence européenne a récemment donné son verdict: le rapport bénéfice / risque reste favorable. Les conclusions de l'Agence européenne sont que ces atteintes hépatiques sont probablement liées au nimésulide, qu'elles peuvent être graves, mais qu'il s'agit d'un effet très rare. Soit. À l'époque, nous écrivions, qu'effectivement avec les données disponibles, les hépatites (dont certaines fulminantes) ne semblaient pas plus fréquentes que ce que l'on peut voir avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Mais, ce qui change pour nous maintenant en France, ce sont les indications. En effet, les indications du nimésulide étaient très différentes dans les différents pays européens. L'«arbitrage» de l'Agence européenne implique désormais des indications communes dans toute l'Europe. Le nimésulide a donc maintenant deux indications nouvelles en France : le traitement des douleurs aiguës et les dysménorrhées primaires. Ces deux nouvelles indications sont suffisamment larges pour augmenter considérablement le nombre de malades traités (et donc le nombre de cas potentiels d'hépatites). (Jusqu'ici, le nimésulide avait en France comme indication le traitement symptomatique de l'arthrose douloureuse.)

La prudence s'impose donc. Le nimésulide est désormais contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique. L'arrêt du traitement s'impose en cas de signes compatibles avec une atteinte hépatique ou d'anomalies du bilan biologique hépatique (et dans ce cas, le nimésulide ne doit pas être réintroduit). L'association à d'autres «médicaments hépatotoxiques» et l'abus d'alcool doivent être évités.

La saga des AINS est loin d'être finie...

F.H

Les communiqués de presse ou lettres sur certains des sujets traités dans ce numéro sont disponibles sur le site de l'Agence des produits de santé (www.afssaps.sante.fr)

Infos est disponible sur le site web du département de pharmacologie: www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr. Si vous souhaitez recevoir un message vous avertissant de la mise en ligne, envoyez un message, en précisant vos coordonnées professionnelles à pharmacovigilance@pharmaco.u-bordeaux2.fr

Pour tout renseignement sur les effets indésirables des médicaments

Centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament Tél : 05 56 98 16 07

Pour tout renseignement sur l'abus et la dépendance (médicaments ou autres substances)

Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance Tél : 05 57 57 46 58

Hôpital Pellegrin - 33076 Bordeaux Cedex - télécopie : 05 57 57 46 60