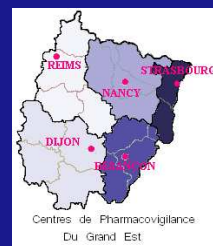


Echos de Pharmacovigilance

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



N° 13

OCTOBRE
2015

DANS CE NUMÉRO :

Alertes des autorités de
Santé p 1-3

Nalmefène
(SELINCRO®) :
attention au sevrage... en
opioïdes! p 2

Vaccination anti-HPV et
risque de maladies
autoimmunes : nouvelles
données françaises p 3

Vous nous avez rapporté
p 4

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

C'est avec plaisir que nous vous proposons la nouvelle saison de notre bulletin de pharmacovigilance réalisé en collaboration avec les centres de nos 2 grandes et belles régions à venir. Nos 2 régions, d'une superficie totale de 105 217 km² (proche de la superficie de la Bulgarie et plus grande que l'Islande) va regrouper 8,3 millions d'habitants soit presque l'équivalent de la population de l'Autriche ou du Danemark. Les moyens de communication entre les acteurs de santé, les patients et tous les pharmacovigilants sont présents et une communication plus rapide, plus simple, plus complète est encore à venir. Notre bulletin et nos sites internet et sont à votre disposition ainsi que toutes les personnes travaillant dans les CRPV. Nous comptons sur vous pour utiliser et faciliter le flux d'information. Mais, même si la technologie nous facilite la vie, une bonne lecture de ce numéro va vous remettre à jour sur les alertes de l'ANSM, le risque d'interaction avec le nalméfène (Selincro®), la vaccination anti-HPV et sur la non-innocuité des produits verrucides. Bonne lecture.

CRPV de Champagne-Ardenne

Alertes des Autorités de Santé

Gels de kétoprofène (KETUM®, génériques) - rappel du risque et des mesures visant à réduire le risque de photosensibilité

Comme l'été dernier, l'ANSM a communiqué une nouvelle fois sur le risque de photosensibilité lors de l'utilisation d'un médicament topique contenant du kétoprofène. Il est recommandé aux professionnels de santé d'informer le patient sur le risque de photosensibilité, et sur l'importance du respect des mesures préventives.

Les pharmaciens d'officine doivent s'assurer, lors de la délivrance d'un gel de kétoprofène, de la distribution aux patients d'un document d'information rappelant les conseils de bon usage.

Denosumab (XGEVA®) et risque d'ostéonécrose de la mâchoire : ajout d'une nouvelle contre-indication

L'ostéonécrose de la mâchoire est un effet indésirable fréquent chez les patients traités par XGEVA®. Suite à une révision par l'EMA de l'efficacité des mesures de minimisation du risque d'ostéonécrose de la mâchoire avec les bisphosphonates et denosumab, l'information produit a été actualisée. XGEVA® est désormais contre indiqué chez les patients présentant des lésions non cicatrisées résultant d'une chirurgie bucco-dentaire. Les prescripteurs doivent maintenant remettre à leurs patients une "carte patient XGEVA®". Cette carte d'information est destinée à porter à la connaissance des patients le risque d'ostéonécrose et à les informer sur les précautions à prendre pour minimiser ce risque.

Alertes suites...

Olmésartan : rappels sur le risque de survenue d'entéropathie grave.

Malgré les nombreuses communications sur le risque d'entéropathie sous olmesartan, le nombre de cas graves liés à l'olmésartan reste élevé en France et le retard au diagnostic persiste. C'est pourquoi, une nouvelle communication est parue en juillet afin de rappeler ce risque, de rappeler la nécessité de la recherche des signes évocateurs d'entéropathie ainsi que la conduite à tenir le cas échéant.

DUOPLAVIN® (75mg clopidogrel / 75 mg acide acétylsalicylique) : rappel des principales informations de l'AMM relatives à ses indications et sa posologie.

DuoPlavin® est indiqué en prévention des accidents liés à l'athérombose chez l'adulte déjà traité par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique. Suite à l'observation de plusieurs prescriptions hors AMM, l'ANSM a souhaité rappeler que cette association doit être prescrite uniquement dans cette indication et que la posologie ne doit pas excéder un comprimé par jour et pour une durée maximale de traitement de 12 mois.

Nalmefène (SELINCRO®) : attention au sevrage... en opioïdes !

Le point commun des processus addictifs, quelle que soit la drogue y compris l'alcool, réside dans la capacité d'activer les circuits de récompense du cerveau¹. L'administration répétée d'alcool produit des altérations importantes des circuits de récompense, entraîne des modifications progressives du comportement et finalement conduit au développement de l'addiction.

Les récepteurs opioïdes et les peptides opioïdes endogènes, très largement présents dans les structures cérébrales, contrôlent ces phénomènes de récompense. Ainsi, la naltrexone et le nalmefène, tous deux antagonistes des récepteurs μ et δ des opioïdes sont utilisés dans la prise en charge de l'alcoolisme.

Le nalmefène, commercialisé en France sous le nom de SELINCRO® depuis septembre 2014, est un antagoniste des récepteurs opioïdes particulier puisqu'il a également une composante agoniste des récepteurs opioïdes κ , lui permettant d'agir sur le circuit de la récompense. Son indication est la réduction de la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé, ne présentant pas de symptômes physiques de sevrage et ne nécessitant pas un sevrage immédiat².

Bien que leurs noms se ressemblent, le nalmefène n'est pas le baclofène! Le baclofène est agoniste du récepteur GABA-B et n'agit pas sur les récepteurs opioïdes.

En raison de son activité antagoniste de récepteurs opioïdes, le nalmefène expose les patients prenant un traitement opioïde à un risque de syndrome de sevrage ...des opioïdes !

Malgré la mention de cette contre-indication dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de SELINCRO®, plusieurs cas sévères de syndrome de sevrage ont été rapportés. De façon intéressante, ils concernaient majoritairement des patients bénéficiant d'un traitement substitutif par méthadone ou par buprénorphine^{3,4}. Tous ces cas ont conduit à une hospitalisation du patient et pour certains, ont nécessité un passage en réanimation, témoignant d'une sévérité importante des symptômes.

Suite à ces déclarations de cas de sevrage des opioïdes, le RCP de SELINCRO® vient d'être modifié en juillet 2015 par l'Agence

Européenne du Médicament (EMA) et mentionne désormais de façon claire **une contre-indication chez les "Patients traités par des agonistes opioïdes (tels que des analgésiques opioïdes, des médicaments de substitution aux opiacés contenant des agonistes opioïdes (comme la méthadone) ou des agonistes partiels (comme la buprénorphine))"**².

Cette formulation vient remplacer efficacement le libellé antérieur de "Patients prenant des analgésiques opioïdes" * et compléter les autres mentions inchangées.

La prescription d'un traitement pour le sevrage alcoolique chez un patient ayant un traitement de substitution des opioïdes (méthadone ou buprénorphine) ou souffrant d'une addiction à un autre opioïde (codéine, tramadol...) n'est pas une situation exceptionnelle. Le nalmefène ne doit être ni prescrit ni délivré chez ces patients.

CRPV de Lorraine

1. Maldonado R. Ann Pharm Fr 2010;68:3-11.
2. SELINCRO® résumé des caractéristiques du produit www.ema.europa.eu/
3. Diot C et al. Eur J Clin Pharmacol 2015 (sous presse)
4. Donnerstag N et al. Eur J Clin Pharmacol 2015;71:1025-6.

➤ **Le nalmefène est contre-indiqué chez les patients prenant un traitement opiacé (traitement de substitution ou autre opioïde)**

- Avant de prescrire du nalmefène, le médecin doit s'enquérir de toute exposition de son patient aux opioïdes.
- Avant de délivrer du nalmefène, le pharmacien, doit informer le patient du risque d'interaction.

*Il est possible qu'au moment de la parution de ce bulletin ce libellé soit encore celui que vous pouvez lire en raison du délai de mise en ligne dans certaines bases de données.

Nous vous rappelons la session de formation lundi 16 novembre de 14 à 16 heures, à la faculté de médecine de Nancy dans le cadre de la Semaine Médicale de Lorraine

Alertes suites...

Utilisation de l'hydrate de chloral dans la sédation de l'enfant pour les examens à visée diagnostique.

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. Une réévaluation de son rapport bénéfice/risque a été conduite par l'ANSM du fait de son reclassement récent en tant que substance cancérigène probable chez l'homme.

Dans la mesure où il n'est pas possible d'exclure, à ce jour, le risque cancérigène de l'hydrate de chloral, même après une administration unique, l'ANSM recommande que son utilisation soit strictement réservée à la réalisation de certains examens diagnostiques (IRM et EFR) dans le cadre de pathologies graves de l'enfant. La dose maximale administrée ne devra pas dépasser 75 mg/kg et l'administration ne devra pas être répétée (sauf pour la sédation dans le cadre d'EFR pour le diagnostic et le suivi des pathologies graves et évolutives).

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

CRPV de Franche-comté

Près de 3 000 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus sont diagnostiqués chaque année en France et le nombre de décès liés à ce cancer est de 1 000 par an. Les papillomavirus humains (HPV) de types 16 et 18 sont responsables d'environ 70% de ce type de cancers, mais également de 75 à 80% des cancers de l'anus, de 70% des lésions précancéreuses de la vulve et du vagin et de 75% des lésions précancéreuses de l'anus. Les HPV de type 6, 11 sont responsables d'environ 90% des verrues génitales.

Deux vaccins sont disponibles actuellement sur le marché : Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD), quadrivalent 6,11,16,18, autorisé en 2006 et Cervarix® (GSK), bivalent 16 et 18, autorisé en 2008. Ils sont indiqués en prévention des lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin), du cancer du col de l'utérus et des verrues génitales pour Gardasil®.

Environ 190 millions de doses ont été administrées dans le monde (plus de 45 millions de femmes vaccinées). En France, plus de 5 millions de doses de Gardasil® et près de 450 000 doses de Cervarix® ont été délivrées depuis leur commercialisation.

L'obtention d'une couverture vaccinale élevée représente un intérêt tant pour la protection des jeunes filles que pour l'induction d'une immunité de groupe. Cependant, cette couverture vaccinale est encore insuffisante, probablement en partie, par craintes de la survenue d'effets indésirables.

En Europe, et en France, une pharmacovigilance renforcée de ces vaccins a été mise en œuvre au moyen de l'analyse des notifications spontanées des effets indésirables et de la revue de la littérature, ces données étant réévaluées annuellement.

Les effets indésirables déclarés en France sont essentiellement des malaises et syncopes au moment de la vaccination, des troubles neurologiques transitoires (vertiges, paresthésies) et des douleurs au point d'injection.

Les études épidémiologiques conduites dans plusieurs pays européens, sur plusieurs millions de femmes vaccinées, n'ont pas mis en évidence, à ce jour, d'association entre la vaccination et les maladies auto-immunes, ni avec la narcolepsie, le syndrome de fatigue chronique ou le syndrome de douleurs persistantes décrit au Japon.

Ces données de pharmacovigilance ont été complétées, en France, par une étude épidémiologique réalisée conjointement par l'ANSM et l'Assurance Maladie, dont les résultats ont été rendus publics en septembre 2015. Cette étude comparait des jeunes filles exposées à une vaccination par Gardasil® ou Cervarix® à des jeunes filles non exposées. La cohorte analysée comportait 2,2 millions de jeunes filles âgées de 13 à 16 ans, dont 33% vaccinées. Cette étude n'a pas

montré d'augmentation significative du risque de survenue de maladies auto-immunes globales chez les jeunes filles vaccinées comparativement aux non-vaccinées (Hazard ratio ajusté, HRa : 1,07 [IC95% : 0,99-1,16]), confirmant ainsi les données de la littérature française et internationale. Pour 12 des 14 événements d'intérêt étudiés, les analyses effectuées par pathologie n'ont pas non plus montré d'augmentation de risque chez les jeunes filles vaccinées. Une association statistiquement significative avec le vaccin anti-HPV a été mise en évidence pour deux événements d'intérêt : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) (HRa : 1,19 [IC95% : 1,02-1,39]) et syndrome de Guillain-Barré (SGB) (HRa : 4,00 [IC95% : 1,84-8,69]). La présente étude est la première étude pharmaco-épidémiologique suggérant une association entre la vaccination anti-HPV et ces deux maladies auto-immunes ; ces résultats restent donc à confirmer. En ce qui concerne les MICI, les auteurs mentionnent qu'il est probable que la faible association observée soit expliquée par un biais de causalité inverse, par le hasard ou par des facteurs confondants résiduels non pris en compte dans les analyses. De plus, la littérature ne suggère pas que la vaccination (de manière générale) soit un facteur de risque de ces pathologies. Ce résultat nécessite d'être investigué par d'autres études. Le résultat concernant l'augmentation du risque de SGB après vaccination anti-HPV paraît plus robuste. Les auteurs mentionnent que leurs résultats suggèrent que le nombre absolu de cas qui pourraient être imputables au vaccin anti-HPV est très faible du fait de la rareté du SGB. Ainsi, en faisant l'hypothèse (non établie) que l'association mise en évidence est bien de nature causale, le nombre de cas de SGB attribuables à la vaccination serait de l'ordre de 1 à 2 cas pour 100 000 jeunes filles vaccinées.

Les deux institutions estiment que les résultats de cette étude ne remettent pas en cause la balance bénéfice-risque pour les vaccins concernés.

La vaccination anti-HPV reste donc recommandée, mais ne doit pas faire diminuer le suivi gynécologique des femmes : le frottis vaginal régulier reste indispensable afin de surveiller la survenue possible d'une lésion précancéreuse.

CRPV de Bourgogne

[http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-vaccins/Vaccins-contre-les-infections-dues-a-certains-papillomavirus-humains-HPV/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-vaccins/Vaccins-contre-les-infections-dues-a-certains-papillomavirus-humains-HPV/(offset)/1)

Vous nous avez rapporté...

Nécrose cutanée et tendineuse après utilisation du verrucide Objectif ZeroVerrue (disponible en vente libre)

Une fillette âgée de 3 ans et 8 mois a présenté une nécrose cutanée et tendineuse de quasiment l'ensemble de la 3^{ème} phalange lors de l'utilisation d'un verrucide « Objectif ZeroVerrue » disponible en vente libre, pour le traitement de verrues péri-unguéales de la main. Ces lésions sont survenues après la 4^{ème} application, alors que l'enfant présentait un érythème. Les applications ont été réalisées à raison d'une application par semaine. Les lésions nécrotiques ont été constatées environ 12 heures après la 4^{ème} application, la maman avait veillé à ne pas mettre de pansement occlusif. Une arthrorise temporaire de six semaines et un lambeau fascio-cutané à pédicule vasculaire ont été nécessaires, avec de bons résultats à six mois.

Le verrucide « Objectif ZeroVerrue » contient une solution à base d'acide formique (acide formique à 85%, eau, glycérol, huile de citron). L'acide formique est un caustique puissant, aux propriétés corrosives, responsable de lésions sévères des tissus avec lesquels il entre en contact.

La causticité des acides utilisés dans le traitement des verrues est variable. L'acide salicylique est l'acide le plus faible, l'acide trichloroacétique est d'acidité moyenne et l'acide bichloroacétique est le plus fort. La causticité de l'acide formique se situe entre celle de l'acide salicylique et celle de l'acide trichloroacétique. Le mécanisme d'action évoqué pour l'acide formique dans le traitement des

verrues est comparable à celui du formaldéhyde qui entraîne une déshydratation puis une destruction des tissus infectés.

Le verrucide « Objectif ZeroVerrue » peut être appliqué chez des enfants à partir de 4 ans, et un avis médical est nécessaire pour un âge inférieur. Très peu d'effets indésirables graves ont été rapportés depuis. Néanmoins un cas similaire au nôtre a été décrit chez un adulte de 58 ans, après une seule application sur une verrue de la face latérale du médius puis mise en place d'un pansement avec persistance à six mois d'une hypoesthésie et d'une douleur neuropathique¹.

Il est important de rappeler que l'utilisation d'un verrucide n'est pas anodine, il est indispensable de prendre connaissance des précautions d'emploi avant toute utilisation. De plus, si des lésions apparaissent, il est nécessaire de surseoir au traitement jusqu'à disparition complète de celles-ci. Une prudence particulière doit être adoptée lorsque des éléments de vulnérabilité sont réunis, comme la peau fine d'un enfant et une localisation péri-unguéale.

CRPV d'Alsace

1. N. Balagué et al. Third degree formic acid chemical burn in the treatment of a hand warts: a case report and review of the literature, SpringerPlus 2014, 3:408.

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

Bourgogne 03-80-29-37-42
fax : 03-80-29-37-23
pharmacovigilance@chu-dijon.fr

Champagne-Ardenne 03-26-78-77-80
fax : 03-26-83-23-79
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
<http://www.pharmacovigilance-fcomte.fr>

Lorraine 03-83-85-27-60
fax : 03-83-32-33-44
crpv@chu-nancy.fr
<http://crpv.chu-nancy.fr>