

# LETTRE D'INFORMATION N°1 Janvier - Février - Mars 2014

CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE,  
PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE ET INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT DE RENNES



<b>VOS QUESTIONS AU CRPV</b> .....	<b>1</b>
<b>AINS TOPIQUES</b> Quelle sont les données disponibles sur l'utilisation des AINS en topique et plus particulièrement chez le sujet âgé ? .....	<b>1</b>
<b>VOS NOTIFICATIONS AU CRPV</b> .....	<b>2</b>
<b>CAS CLINIQUE</b> Gardasil® et maladies auto-immunes.....	<b>2</b>
<b>INFORMATIONS DE L'ANSM</b> .....	<b>4</b>
<b>DICLOFENAC</b> Risque cardiovasculaire .....	<b>4</b>

## VOS QUESTIONS AU CRPV

### AINS TOPIQUES Quelle sont les données disponibles sur l'utilisation des AINS en topique et plus particulièrement chez le sujet âgé ?

En France, les AINS topiques sont disponibles sous forme de gels (gels de piroxicam, de kétoprofène, d'ibuprofène, de diclofénac ou d'acide niflumique), ou encore de gel imprégné sur une compresse (une seule spécialité disponible, Flector Tissugel® dont le principe actif est le diclofénac).

L'essentiel des données de la littérature sur le sujet est consacré à la place des AINS utilisés en topique (et bien souvent du diclofénac) dans la prise en charge de l'arthrose.

#### L'AVIS DES SOCIÉTÉS SAVANTES

Beaucoup d'études ont été conduites ces dernières années pour mesurer l'efficacité et la tolérance des formes locales d'AINS (à court et plus long terme, dans différentes classes d'âge de patients, versus placebo ou formes orales d'AINS, ...) du fait des effets indésirables des AINS per os (toxicité gastro-intestinale, rénale, cardiaque) particulièrement chez le sujet âgé (plus de 65 ans) ou en présence de comorbidités (diabète de type 2, hypertension, maladies cardio- ou cérébro-vasculaires, ...) [1-6].

Si les AINS topiques sont largement utilisés en Europe, ils ont récemment été mis sur le marché aux USA dans l'indication « arthrose ». Balmaceda a publié très récemment un article sur l'évolution des recommandations (nord-américaines et européennes) pour l'utilisation des AINS topiques dans le traitement de l'arthrose [1]. L'institut britannique *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* ainsi que l'association américaine des chirurgiens orthopédistes (*AAOS*) recommandent l'utilisation d'AINS topiques en 1ère intention pour la prise en charge de l'arthrose du genou. L'association européenne contre le rhumatisme (*EULAR*) les recommande pour l'arthrose des doigts. Le collège américain de rhumatologie (*ACR*) positionne les AINS locaux, dans le traitement de l'arthrose, en 1ère intention chez les patients de plus de 75 ans.

#### PROFIL DE TOLÉRANCE

Au vu de l'ensemble de ces données rapportées dans la littérature, il semble, au niveau de la sécurité d'emploi, que :

- ❖ Les EI les plus fréquemment associés à l'application d'AINS topiques sont les **réactions au site d'application** (sécheresse de la peau, eczéma de contact, érythème, ...), parfois annoncés avec une fréquence de près de 40 % des patients traités [7]. Les EI cutanés les plus graves sont de type **photosensibilisation** et sont essentiellement le fait du **kétoprofène** avec apparition d'une réaction de type eczéma le plus souvent, **survenant après en moyenne 7 jours de traitement** (2 à 20 jours), sévère dans 50 % des cas (éruption parfois bulleuse, phlyctènes, ...) et possiblement rémanente.
- ❖ La survenue d'**EI systémiques** semble **exceptionnelle** au regard du nombre de sujets traités par AINS topiques et du fait d'un passage systémique très faible (mais pouvant être influencé par l'intégrité de la peau, son épaisseur, ...). Sont néanmoins décrits :
  - Des **EI gastro-intestinaux bénins** (nausées, douleurs, constipation, brûlures épigastriques ...) [4, 7].
  - la survenue de **céphalées** [7].

- **Il ne semble pas que la prise d'AINS topiques** ait été associée à un **sur-risque de développer des EI rénaux ou cardiovasculaires** en comparaison avec le placebo (par exemple lors d'une analyse de données poolées d'essais cliniques multicentriques, randomisés, en aveugle, de phase I ou phase II, d'une durée de 4 à 12 semaines). Les auteurs rapportaient la survenue d'un seul cas d'hypertension, d'un cas de télangiectasie et d'un cas de vasodilatation dans le groupe AINS (composé de 138 patients) [4, 7]).

❖ Les AINS topiques sont **bien tolérés à court terme (moins de 12 semaines)** chez les **patients** atteints de gonarthrose ou d'arthrose des doigts et qui sont **âgés et/ou présentent un risque élevé de développer des effets indésirables (EI) cardiaques, rénaux ou gastro-intestinaux** [2, 4]. Dans l'article de Baraf et al. (diclofénac gel versus placebo), le pourcentage de patients ayant présenté au moins un EI était similaire chez les patients âgés de moins de 65 ans ou de plus de 65 ans (gonarthrose : 56,6 vs 55,8% % ; arthrose des doigts : 42,7% dans les deux groupes). Ce pourcentage était similaire, pour l'indication gonarthrose, chez les patients avec ou sans hypertension (53,4% vs 59,0%, respectivement), diabète de type 2 (50,0% vs 57,2%), ou

maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire (53,8 % vs 56,5 %). **Les EI gastro-intestinaux, cardiovasculaires et rénaux sous AINS topiques étaient rares et ne différaient pas selon l'âge ou les comorbidités** [2]. Les 1<sup>ères</sup> données des **analyses** post hoc de ces études conduites sur **le plus long terme (9 à 12 mois)** semblent aller dans **même le sens** [3].

Il reste à confirmer les données d'efficacité et de sécurité à long terme des AINS utilisés en topique en les comparant à la prise d'AINS par voie orale dans l'indication arthrose.

1. Balmaceda CM. Evolving guidelines in the use of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2014;15: 27 doi:10.1186/1471-2474-15-27.
2. Baraf HS et al. Tolerability of topical diclofenac sodium 1% gel for osteoarthritis in seniors and patients with comorbidities. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012;10: 47-60.
3. Peniston JH et al. Long-term tolerability of topical diclofenac sodium 1% gel for osteoarthritis in seniors and patients with comorbidities. *Clin Interv Aging* 2012;7: 517-523.
4. Roth SH and Fuller P. Polled safety analysis of diclofenac sodium topical solution 1,5 % (w/w) in the treatment of osteoarthritis in patients aged 75 years or older. *Clin Interv Aging* 2012;7:127-137.
5. Roth SH and Fuller P. Diclofenac topical solution compared with oral diclofenac: a pooled safety analysis. *J Pain Res* 2011;4:159-167.
6. Argoff CE and Gloth M. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for management of osteoarthritis in long-term car patients. *Ther Clin Risk Manag* 2011;7: 393-399.
7. Mc Phesron ML and Cimino NM. Topical NSAID formulations. *Pain Medecine* 2013;14:S35-S39. [http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Gels-de-ketoprofene-et-reactions-de-photosensibilite/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Gels-de-ketoprofene-et-reactions-de-photosensibilite/(language)/fre-FR)

## VOS NOTIFICATIONS AU CRPV

### CAS CLINIQUE **Gardasil®** et maladies auto-immunes

Le cas concerne une patiente de 16 ans vue en consultation en décembre 2013 qui pose le problème de polyarthralgies d'apparition récente dans un contexte inflammatoire. La patiente a bénéficié récemment d'une vaccination par Gardasil® (vaccin quadrivalent HPV 6, 11, 16, 18) : première injection en juillet 2013, rappel en septembre 2013. Les antécédents familiaux comportent un cancer du col de l'utérus chez la mère et chez la grand-mère. Les antécédents personnels sont marqués par trois poussées de parotidites.

Il s'agit d'une patiente habituellement en pleine forme et ayant vu apparaître depuis deux mois des polyarthralgies des mains, des poignets, des pieds, des épaules et des genoux, de rythme inflammatoire avec réveils nocturnes et impotence fonctionnelle pour certains gestes. Il n'y a pas d'acrosyndrome et pas de photosensibilisation. La patiente se dit peu asthénique.

A l'examen clinique, le jour de la consultation, la tension artérielle est à 11/8 cmHg, l'auscultation cardio-pulmonaire est normale. L'examen articulaire retrouve un aspect de synovite des articulations MétaCarpo Phalangiennes (MCP) des deux mains, une synovite probable des poignets et un choc rotulien des genoux. L'examen cutanéomuqueux est normal. Le poids est stable. Sur le plan biologique, l'hémogramme est normal et il existe un syndrome inflammatoire modéré. Au total, le tableau clinique est évocateur d'une polyarthrite inflammatoire probablement de nature auto-immune et dont le lien avec la vaccination ne peut être exclu d'après le clinicien. Un traitement par Plaquenil® est débuté.

Par la suite, une échographie articulaire confirme l'existence d'un épanchement articulaire des MCP du pouce, des InterPhalangiennes Proximales (IPP) à droite et gauche et un épanchement bilatéral modéré des genoux. La synovie n'est pas épaissie. Le bilan d'auto-immunité rapporte un taux élevé d'Ac anti-nucléaires > 1/280 avec positivité des Ac anti-SSA et anti-SSB, négativité des Ac anti-DNA, négativité des Ac anti-CCP et positivité des facteurs rhumatoïdes.

Le diagnostic est celui d'une polyarthrite auto-immune et probablement d'une maladie lupique débutante. La patiente reste douloureuse. Une corticothérapie est introduite à doses dégressives sur un mois (prednisone 30mg/jour puis 20mg/jour puis 10mg/jour) et le traitement par Plaquenil® est poursuivi.

Environ un mois plus tard, sur le plan clinique, la patiente va bien : l'évolution clinique est bonne. Les douleurs ont disparu. L'examen clinique est normal. La corticothérapie est diminuée à 5 mg/jour sur 5 jours puis stoppée. Le traitement par Plaquenil® est poursuivi. Il est prévu que la patiente reprenne le sport prochainement.

Cette nouvelle observation nous a permis de faire un point sur l'état des connaissances actuelles concernant la relation entre certains vaccins et l'apparition d'une première poussée de maladie auto-immune (MAI).

## VACCINS ET MAI

### HYPOTHESES MECANISTIQUES

Régulièrement, les vaccins sont mis en cause dans la survenue de nombreuses MAI. En effet, l'hypothèse de **l'induction d'une auto-immunité par similarité entre un antigène microbien et la cible des auto-anticorps impliqués** dans chacune des MAI reste encore à ce jour une hypothèse de travail solide dans ce domaine. De surcroît **l'utilisation d'adjuvant** dans les vaccins pourrait **théoriquement également être en cause**, par son rôle de **stimulation « plus que nécessaire »** pour induire une réaction immunitaire satisfaisante.

Pourtant, **aucune étude expérimentale n'a jamais réussi à induire une authentique MAI suite à une vaccination** [8]. Il est possible après injection d'adjuvant et d'auto-antigène chez un animal d'obtenir une réaction auto-immune mais celle-ci est résolutive en quelques semaines. Cette réaction peut être observée chez des animaux présentant une susceptibilité génétique connue et à des doses antigéniques très supérieures à celle contenue dans les vaccins. De plus, les phénomènes d'autorégulation qui conduisent à la disparition spontanée de ces réactions auto-immunes semblent définitifs puisque qu'une nouvelle injection ne déclenche pas de réaction. **L'injection d'adjuvant seul n'a expérimentalement jamais été la cause d'une réaction auto-immune** en dépit de la possibilité théorique d'induire une auto-immunité par mimétisme moléculaire entre l'adjuvant et un antigène mis en contact après injection.

Chez l'homme, de nombreuses publications scientifiques font état de la survenue de l'une ou l'autre de ces maladies au décours d'une vaccination.

S'il est facile de **suggérer un lien entre vaccin et pathologie sur une plausibilité chronologique, seule la mise en place d'une étude épidémiologique valide de puissance suffisante peut infirmer ou confirmer ce lien, s'agissant de pathologies d'incidences spontanées faibles**. De plus, la mise en évidence d'un sur-

risque de MAI après vaccination n'a jusqu'à maintenant remis en cause la pertinence, en termes de santé publique, d'aucune campagne vaccinale. A ce jour, des **études épidémiologiques** sont pourtant régulièrement réalisées et **aucune n'a permis de mettre en évidence un sur-risque** concernant par exemple **la vaccination anti-grippale et le syndrome de Guillain-Barré ou le vaccin contre l'hépatite B et la sclérose en plaque**. Dans tous les cas, les études réalisées semblent **permettre d'exclure un risque relatif supérieur à 2 de développer une MAI après vaccination**.

## DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

Un point d'information concernant le Gardasil® a récemment été diffusé par l'ANSM [9]. Il y est rappelé que le vaccin est disponible en France depuis novembre 2006. Depuis sa mise sur le marché, il fait l'objet d'un suivi national renforcé de pharmacovigilance dans le cadre d'un plan de gestion de risque (PGR) national qui complète un PGR européen.

**Dans le monde**, à la fin du mois de **mai 2013**, plus de **127 millions de doses** de ce vaccin avaient été distribuées. L'analyse des données de pharmacovigilance fait état de **26 675 effets indésirables graves (EIG)** à cette date. Il est à noter que les effets indésirables les plus **fréquemment** rapportés sont des **réactions fébriles, des douleurs au point d'injection, des malaises et des céphalées**.

**En France**, depuis sa mise sur le marché, plus de **5 millions de doses** du vaccin Gardasil® ont été distribuées. Sur cette période (2006-mai 2013), **435 cas d'effets indésirables graves dont 135 de MAI** ont été rapportés au réseau national des CRPV (Centres Régionaux de Pharmacovigilance) et au laboratoire concerné pour ce vaccin. Le taux de déclaration est **stable** dans le temps ainsi que la **proportion des MAI** [10]. L'avis du Haut Conseil de Santé Publique en 2011, toujours valide en 2014, rapportait un chiffre de l'ordre de 14 cas d'affections auto-immunes / 1 000 000 de doses (données nationales de pharmacovigilance recueillies depuis la mise sur le marché jusqu'au 31/08/2011) [11].

A noter que la très **forte médiatisation de cas de sclérose**

**en plaques survenus après la vaccination contre l'hépatite B** en France fait qu'il y a dans notre pays une **attention particulière à toute maladie démyélinisante survenant après une vaccination**. Ceci pourrait expliquer que **la déclaration de cas de scléroses en plaques** après la vaccination par Gardasil® soit **plus élevée en France que dans le reste du monde** (3 cas versus 1 cas par million de doses), tout en restant inférieure à la fréquence attendue de la maladie dans la tranche d'âge concernée [12].

Devant ce type de complications, seules les études de pharmaco-épidémiologie comparant l'incidence de survenue des MAI dans une population exposée versus non exposée peuvent répondre à la question. Ainsi, **les données de la littérature internationale et française ne montrent pas à ce jour d'augmentation de l'incidence des MAI après une vaccination par Gardasil®** [10 ; 13-15]. Une analyse des données françaises au travers d'une exploitation des données du SNIIRAM (Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie), portant sur une cohorte de près de 2 millions de jeunes filles nées entre 1992 et 1996 et suivies sur une

En France, depuis sa commercialisation
✓ 5 millions de doses de Gardasil® distribuées
✓ 435 EIG dont 135 MAI
Avis du Haut Conseil de Santé Publique en 2011 (encore valable en 2014)
✓ Proportion de MAI stable
✓ 14 cas d'affections auto-immune / 1 million de doses vaccinales
Littérature internationale et française
✓ Pas d'augmentation d'incidence des MAI après vaccination par Gardasil®

période allant de 2008 à 2010 en France, confirme ces résultats. Le taux d'hospitalisation pour des maladies auto-immunes (données du PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) est similaire chez les jeunes filles vaccinées (2,01 pour 10 000 patients/année) ou non vaccinées (2,09 pour 10 000 patients/année) [10]. Dans son avis du 20/03/2013, la Haute Autorité de Santé (HAS) considère « que le service médical rendu par ce vaccin est important dans la population recommandée par le Haut Conseil de Santé Publique dans le calendrier vaccinal en vigueur ».

[8] Académie Nationale de médecine : Les adjuvants vaccinaux: quelle actualité en 2012 ?

[9] ANSM. Gardasil : vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) – Point d'information. 26/11/2013.

[10] Rappel d'information sur Gardasil® - Direction générale de la santé - 6 décembre 2013.

[11] Haut Conseil de Santé Publique – avis relatif au vaccin Gardasil® et à la stratégie de prévention globale des cancers du col de l'utérus. 21 octobre 2011.

[12] [https://www.mesvaccins.net/home/news.php?id\\_news=4913](https://www.mesvaccins.net/home/news.php?id_news=4913). Consulté le 20 mars 2014.

[13] Grimaldi-Bensouda L et al. Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Intern Med* 2013 Nov 8. doi: 10.1111/joim.12155.

[14] Chao C et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med* 2012;271:193-203.

[15] Klein NP et al. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine administered routinely to females. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166:1140-8. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/gardasil\\_modif\\_population\\_cible\\_avis2\\_ct\\_12747.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/gardasil_modif_population_cible_avis2_ct_12747.pdf)

## INFORMATIONS DE L'ANSM

### DICLOFENAC Risque cardiovasculaire

*Le diclofenac est un AINS non sélectif très utilisé en France. Les chiffres de l'ANSM montrent qu'en 2012, le diclofenac est la 12<sup>ème</sup> substance active la plus vendue à l'officine et le 2<sup>ème</sup> AINS vendu après l'ibuprofène.*

#### IDENTIFICATION DU PROBLEME

Depuis la mise en évidence du sur-risque cardiovasculaire associé au rofécoxib (Vioxx®) et ayant conduit à son retrait en 2004, les autorités sanitaires ont examiné, pour l'ensemble des AINS non sélectifs, les données disponibles concernant le risque d'effets indésirables cardiovasculaires (de type infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Cette évaluation a confirmé ce risque pour l'ensemble des AINS non sélectifs, avec le cas particulier du diclofenac pour lequel les études ont montré une augmentation du risque d'effets indésirables cardiovasculaires comparable à celle observée avec les inhibiteurs des COX-2.

#### POINT DE LA LITTERATURE

Une méta-analyse d'études observationnelles montre que, excepté le naproxène, **la plupart des AINS** utilisés en pratique courante à **fortes doses ou** chez des patients à **antécédent de maladie coronaire** entraîne un sur-risque de survenue **d'infarctus du myocarde (IDM)**. Ce risque existe également de manière significative à **faibles doses** pour le **diclofenac** et le **rofécoxib**, **l'augmentation du risque d'IDM** pour ces deux molécules étant estimée à **environ 30 %** par rapport à des patients non exposés à un AINS [16]. **L'augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral** associé à une exposition au **diclofenac** est également estimée à **30 %** [17, 18].

Le **sur-risque identifié pour le diclofenac** dans les **études observationnelles** est confirmé par une **méta-analyse récente d'essais cliniques** (poolant plus de 600 essais randomisés), soulignant le **profil de risque cardiovasculaire similaire à celui des coxibs**, avec une prépondérance des **effets indésirables coronariens**. Les auteurs de la méta-analyse ont montré que pour 1000 patients traités par le diclofenac pendant un an, trois patients supplémentaires avaient développé des

événements vasculaires majeurs en comparaison à ceux traités par un placebo. Ces mêmes auteurs soulignent que **le naproxène à 500 mg deux fois par jour ne semble pas augmenter le risque d'effets vasculaires majeurs**. Ce résultat est cohérent avec des arguments expérimentaux montrant que le naproxène à cette dose peut induire une inhibition plaquettaire intense et prolongée par inhibition de la COX-1, qui pourrait atténuer les effets vasculaires liés à l'inhibition de la COX-2 [19].

#### AVIS DE L'EMA

##### CONSEQUENCE POUR LES PATIENTS

Ainsi, l'agence européenne (EMA) a conclu en Août 2013 à un **rapport bénéfice/risque favorable du diclofenac**, au prix de l'intégration de **nouvelles contre-indications** dans la monographie, en conformité avec les mesures déjà prises pour les inhibiteurs de la COX-2 [20].

En conséquence, le diclofenac est désormais contre-indiqué chez les patients atteints :

- d'insuffisance cardiaque congestive avérée (stades II à IV de la classification de la NYHA),
- de cardiopathie ischémique,
- d'artériopathie périphérique et/ou,
- de maladie vasculaire cérébrale.

Ces mesures entraînent une **réévaluation du traitement chez des patients recevant déjà du diclofenac et atteints de pathologies cardio-vasculaires**. La prudence s'impose chez les patients présentant des facteurs de risque (hypertension artérielle, hyperlipidémie, diabète sucré et tabagisme). La dose efficace de diclofenac la plus faible possible, pendant la durée la plus courte garantissant le contrôle des symptômes, doit être utilisée.

16. Varas-Lorenzo C et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22:559-70.

17. Varas-Lorenzo C et al. Stroke risk and NSAIDs: a systematic review of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:1225-36.

18. Assessment report for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk. 18 october 2012.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf)

19. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769-79.

20. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/45a757f84abdde51bbdffcca1d9e9fcc.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/45a757f84abdde51bbdffcca1d9e9fcc.pdf)

PENSEZ A NOUS DECLARER VOS EFFETS INDESIRABLES

**Déclaration possible sur  
INTRANET / DECLARER UN EI / FORMULAIRES**

OU

Centre Régional de Pharmacovigilance,  
Pharmaco-épidémiologie et Information sur le Médicament  
CHU Pontchaillou  
2 rue Henri le Guilloux  
35033 RENNES Cedex 09  
Tel : 02.99.28.43.63 – Fax : 02.99.28.24.26  
**Courriel : [pharmacovigilance@chu-rennes.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-rennes.fr)**

**Directeur de la publication** : Monsieur André FRITZ, Directeur Général du CHU Rennes

**Comité de Rédaction** : Eric BELLISSANT, Emmanuel OGER, Marie-Noëlle OSMONT, Sylvie PICARD, Elisabeth POLARD-RIOU, Lucie-Marie SCALTEUX, Louise TRIQUET.

**Diffusion** : Lettre envoyée aux professionnels de santé des Côtes d'Armor et d'Ille-et-Vilaine. ISSN-Dépôt légal : mars 2014.