

SOMMAIRE

Editorial

Une couverture vaccinale
insuffisante 1

Vos questions

De l'alcool dans les formes
pédiatriques, est-ce
raisonnable ? 2

A suivre

Benzodiazépines et démence :
une association ? 2

Littérature

Hypomagnésémie : penser aux
Inhibiteurs de la Pompe à
Protons ! 3

Vos observations

PROPECIA et troubles de la
libido 3

Tétanos chez un enfant de 4
ans 4

Ont participé à la réalisation
de ce numéro :

M. Auffret
J. Béné
J. Caron
H. Comte
J. Dekemp
S. Gautier
M. Gnofam
J. Pamart

Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 38, Octobre - Décembre 2012

EDITORIAL – Une couverture vaccinale insuffisante en France et pourtant ô combien indispensable !

Cette année, deux cas graves de maladies infectieuses chez des jeunes enfants de 3 et 4 ans incorrectement ou non vaccinés ont été rapportés à notre Centre Régional de Pharmacovigilance. Un de ces cas concerne un enfant non vacciné contre la tuberculose et pourtant à risque, car entouré de plusieurs personnes atteintes de la maladie, qui a présenté une tuberculose neuro-méningée fatale. L'autre cas sera détaillé dans la rubrique « observations » de ces Brèves.

Ces deux observations sont inquiétantes, corroborant le rapport de l'InVS (Institut national de Veille Sanitaire) paru en novembre 2012 sur la vaccination en France, qui met en évidence que les objectifs de couverture vaccinale fixés par la loi de santé publique (au moins 95% pour toutes vaccinations sauf 75% pour la grippe) ne sont pas atteints. Concernant la vaccination contre le DTPc (Diphtérie, Tétanos, Poliomyélite, coqueluche), la couverture vaccinale est élevée chez l'enfant, mais chez l'adolescent et l'adulte elle est insuffisante. Par exemple, seulement 62,3 % des adolescents de plus de 15 ans et des adultes déclarent avoir été vaccinés contre le tétanos depuis moins de 10 ans. Concernant la vaccination contre le ROR (Rougeole Oreillons Rubéole), le schéma recommandé à deux doses (1^{ère} dose à l'âge de 12 mois, 2^{ème} dose entre 13 et 24 mois) est insuffisamment réalisé. En effet, on estime que seuls 29,8 % des enfants nés en 2008 ont reçu deux doses à l'âge de 24 mois. Enfin, concernant la vaccination contre le BCG, depuis le changement de la politique de vaccination en 2007, la couverture vaccinale chez les enfants à risque de tuberculose est seulement d'environ 44% en Ile de France et 32% hors Ile de France.

La vaccination en France est souvent sujette à polémiques, comme on a pu le voir lors des campagnes de vaccination contre la pandémie grippale A(H1N1)v, contre l'hépatite B ou encore contre le HPV (Human Papilloma Virus). Il ne faut cependant pas oublier que la vaccination a permis l'élimination de maladies infectieuses graves. On peut citer l'exemple de la poliomyélite, dont la vaccination a été introduite dans le calendrier vaccinal français en 1958 et qui est devenue obligatoire en 1964. Cette maladie a été éliminée depuis 1989 grâce à un niveau de couverture vaccinale chez le nourrisson supérieur à 95% et à une politique de rappels tous les 10 ans pour maintenir la protection (cette vaccination reste cependant nécessaire en raison du risque de survenue de cas importés de pays endémiques).

Le rapport de l'InVS, ainsi que nos deux observations, montrent la nécessité d'une politique vaccinale engagée. A nous, professionnels de santé, de relayer ce message et d'assurer auprès de nos patients une information objective aboutissant à convaincre familles et patients du bien fondé de ces politiques vaccinales, trop souvent décriées.

Si vous **observez un effet indésirable** grave et/ou inattendu ou si vous désirez un **renseignement sur un médicament** :

N'hésitez pas à nous contacter :

☎ : 03-20-96-18-18

☎ : 03-20-44-56-87

✉ : pharmacovigilance@chru-lille.fr

Vos Questions : De l'alcool dans les formes galéniques pédiatriques, est-ce raisonnable ?

Un pharmacien hospitalier nous a récemment contactés concernant un nouveau-né supplémenté en vitamine D. Une prescription d'UVESTEROL D[®] (ergocalciférol) avait été réalisée, substituée par STEROGYL[®] (ergocalciférol). L'UVESTEROL D[®] ne contient pas d'éthanol tandis que le STEROGYL[®] en contient (titre à 90%, équivalent à 14 mg/goutte). A l'heure où l'on parle de « zéro alcool » au cours de la grossesse et de l'enfance, ce professionnel de santé s'interrogeait sur ces spécialités contenant de l'éthanol et indiquées chez le nouveau-né et l'enfant.

L'éthanol est un excipient très utilisé comme solubilisant et présent dans de nombreuses spécialités : sirop contre la toux, préparations homéopathiques, solutions injectables, gouttes buvables ... D'un point de vue pharmacologique, l'éthanol renforce l'effet inhibiteur du GABA par liaison à son récepteur GABA-A. Des effets déprimeurs au niveau du SNC sont en général observés pour des concentrations plasmatiques supérieures à 100 mg/dl. D'autres effets peuvent être associés : hypoglycémie, troubles électrolytiques, acidose ...

Chez le nouveau-né et l'enfant, la pharmacocinétique de l'alcool n'est pas clairement connue. Dans cette population, il existe un déficit en alcool déshydrogénase lié à une immaturité enzymatique, entraînant une accumulation d'éthanol au niveau plasmatique par réduction de sa clairance. Dans ces conditions, le Comité de Coordination de Toxicovigilance a émis en 2006 un avis sur le seuil d'éthanol dans les solutions buvables administrées à l'enfant :

- Par principe, l'éthanol ne devrait pas être inclus dans les médicaments administrés à l'enfant, sauf s'il est indispensable pour solubiliser les principes actifs.
- Les médicaments à visée pédiatrique ne devraient pas avoir une concentration d'éthanol supérieure à 5% et/ou la quantité d'éthanol dans les médicaments ne devrait pas amener, après une administration unique, à une concentration sanguine en éthanol supérieure à 12,5 mg/dl.
- Le volume total en éthanol du médicament devrait être adapté de façon à ce qu'en cas d'intoxication accidentelle chez un enfant, une dose potentiellement létale (3 g/kg) ne soit pas atteinte. De même, un bouchon de sécurité devrait être obligatoire pour les médicaments ayant un titre alcoolique supérieur à 5%.
- Un intervalle d'au moins 4 heures entre deux prises de médicaments devrait être respecté afin d'éviter l'accumulation. La durée du traitement devrait être limitée à 4-5 jours pour éviter une imprégnation prolongée.
- L'information sur le contenu en alcool devrait figurer de façon apparente et explicite pour tous les médicaments incluant cet excipient. La notice devrait en rendre compte dans les précautions d'emploi.

En pratique, certaines spécialités pédiatriques contiennent de l'alcool dans leur formulation, y compris parmi les spécialités disponibles sans ordonnance. La prudence est donc de mise pour les

professionnels de santé et l'utilisation d'alternatives thérapeutiques sans alcool doit être privilégiée quand cela s'avère possible.

Comité de coordination de toxicovigilance ; Avis sur le seuil d'éthanol dans les solutions buvables administrées à l'enfant décembre 2006
Zuccotti GV, Fabiano V ; Safety issues with ethanol as an excipient in drugs intended for pediatric use ; Expert Opin Drug Saf. 2011 Jul;10(4):499-502.

A suivre ...

Benzodiazépines et démence : une association ?

En janvier 2012, l'ANSM dressait, dans son rapport d'expertise, un état des lieux sur la consommation des benzodiazépines en France : chaque année, environ 20% des Français consomment au moins une benzodiazépine, ou un apparenté, et la France se place aux tous premiers rangs des consommateurs européens en anxiolytiques et hypnotiques. Parmi les effets indésirables neurologiques connus de ces produits, sont retrouvés des troubles mnésiques et cognitifs, qui ont conduit à s'interroger sur une éventuelle augmentation du risque de démence induite par l'utilisation des benzodiazépines.

Plusieurs études ont tenté de répondre à cette question. Une étude prospective britannique, publiée récemment, a suivi 1134 patients sur 22 ans et a mis en évidence un risque majoré de démence non vasculaire (OR 3,34 ; IC95% [1,10-10,18]) avec les benzodiazépines, d'autant plus important que l'exposition est « courte » (< 4 ans) (OR 4,38 ; IC95% [1,15-16,75])¹. Peu de temps avant, avait été publiée une étude bordelaise, conduite sur 3669 patients de la cohorte PAQUID, dont les résultats mettaient en évidence un risque augmenté de démence chez les personnes ayant déjà consommé des benzodiazépines (OR 1,7 ; IC95% [1,2-2,4]), le risque étant d'autant plus important chez les anciens usagers non consommateurs depuis 2 à 3 ans (OR 2,3 ; IC95% : 1,2-2,4)². Chez ces mêmes patients, une étude cas-témoin menée sur 1633 d'entre eux, a mis enfin en évidence un risque majoré de démence chez les utilisateurs de benzodiazépines, qui n'était toutefois significatif que pour les anciens consommateurs (OR 1,56 ; IC95% [1,23-1,98])³.

Ces trois études sont certes concordantes en terme d'association (mais pas forcément bien sûr en terme de lien de cause à effet), mais il faut avoir à l'esprit qu'il persiste deux types de biais dans ces observations : celui lié à une éventuelle prescription de benzodiazépines devant des signes qui se révéleraient être en réalité précurseurs d'une démence ; mais aussi celui lié au fait que l'apparition de signes évocateurs d'une démence conduise à l'arrêt du traitement d'où une possible explication d'un risque plus élevé constaté chez les anciens consommateurs.

Bien que ces études ne puissent s'affranchir de ces biais, la prudence reste de mise concernant l'utilisation des benzodiazépines chez les patients âgés, ce d'autant que la prévalence des démences semble n'avoir cessé de croître ces dernières années...et que les benzodiazépines nous apportent leur lot, bien démontré quant à lui, d'effets indésirables graves chez la personne âgée, en premier lieu desquels la chute reste la plus redoutée.

¹ J Gallacher, P Elwood, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia : evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). J Epidemiol Community Health. 2012 Oct.66(10):869-73.

² R Lagnaoui, B Bégaud et al. Benzodiazepine use and risk of dementia : a nested case-control study. Journal of Clinical Epidemiology 55 (2002) 314-318

³ S Billioti de Gage, B Bégaud et al. Benzodiazepine use and risk of dementia : prospective population based study. BMJ 2012;345:e6231.

Littérature :

Hypomagnésémie : penser aux Inhibiteurs de la Pompe à Protons !

L'hypomagnésémie est une perturbation électrolytique pouvant avoir des conséquences cliniques sévères ou potentiellement graves comme la survenue de crises de tétanie, de convulsions, de troubles du rythme cardiaque ou encore de perturbations électrolytiques associées de type hypocalcémie ou hypokaliémie.

Les étiologies de l'hypomagnésémie sont nombreuses : elles peuvent être secondaires à un défaut d'absorption intestinale, à un excès de pertes rénales, ou plus rarement d'origine génétique ou encore iatrogène. Quelques médicaments sont en effet connus pour être à l'origine de cas d'hypomagnésémie en favorisant l'élimination rénale du magnésium, comme les diurétiques de l'anse, les diurétiques thiazidiques, le cisplatine, les aminosides ou encore la ciclosporine [1]. Depuis quelques années, les Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) semblent devoir être également considérés comme pourvoyeurs de ce type d'effet indésirable. La littérature compte ainsi une trentaine de cas d'hypomagnésémie sous IPP. Elles apparaissent dans la plupart des cas après quelques années d'exposition et sont rapidement et systématiquement réversibles à l'arrêt du traitement [2]. Les mécanismes mis en jeu sont encore discutés : l'hypochlorhydrie induite par les IPP pourrait modifier l'absorption intestinale du magnésium. Les IPP pourraient également jouer un rôle sur les canaux ioniques TRPM6 impliqués dans le transport actif du magnésium au niveau gastro-intestinal [2].

A ce jour, seuls les résumés des caractéristiques de l'oméprazole et de l'ésoméprazole mentionnent l'hypomagnésémie parmi les effets indésirables de ces médicaments (effet indésirable considéré comme très rare).

Au vu de la large prescription des IPP, cet effet indésirable mérite à notre avis d'être gardé en mémoire.

[1] *Nutrition clinique et métabolisme*. 2004. 18 :127-130. ; [2] *QJM*. 2010.103 :387-95.

Observation : Suite à un communiqué de l'ANSM, paru en mars 2012, un patient âgé de 35 ans nous a contacté pour nous signaler qu'il présentait des troubles de la libido, de l'érection et de l'éjaculation ainsi qu'une anorgasmie associés à une fatigue intense apparus deux mois après la mise sous PROPECIA® (finastéride) pour une chute des cheveux. Il nous a rappelé, sept mois après l'arrêt du finastéride, pour nous signaler que les troubles sexuels persistaient motivant la mise sous VIAGRA® (sildénafil) qui s'est avérée inefficace.

Le finastéride est un inhibiteur de la 5-alpha réductase de type 2 intervenant dans la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone (DHT). Les effets androgéniques de la DHT, supérieurs à ceux de la testostérone, expliquent qu'elle soit la molécule principalement impliquée dans l'alopécie androgénique. Les troubles sexuels sous finastéride sont donc bien décrits, affectant la libido et l'éjaculation, de façon habituellement légère à modérée. L'incidence de ces effets indésirables pour les traitements au long cours (plusieurs années) se situe autour de 4% des patients traités, avec un pic la première année (environ 15% des patients traités). Ces effets s'amendent habituellement, sans arrêt du traitement chez certains patients alors que pour d'autres ils régressent à l'arrêt. Enfin pour quelques patients, les effets persistent malgré cet arrêt. En cas de persistance des troubles sexuels, un traitement par sildénafil n'a que peu d'efficacité et un traitement par testostérone s'est révélé inutile^[i].

Dans la base nationale de pharmacovigilance une vingtaine d'observations de troubles sexuels secondaires à la prise de finastéride sont répertoriées. Lorsque l'évolution des troubles est renseignée, ces derniers persistent plusieurs mois, voire ne s'améliorent pas dans près de 50% des cas.

Une étude récente a été menée chez 71 hommes présentant des troubles sexuels persistants liés au finastéride (persistance des troubles au moins 3 mois après l'arrêt du traitement). Ces hommes ont été recrutés majoritairement via des forums et des sites internet tels que propeciahelp.com^[i]. Les plaintes rapportées étaient une diminution de la libido, des dysfonctions érectiles, une diminution de l'excitation et des anorgasmies et plus rarement des changements dans la qualité et le volume du sperme, des diminutions de la taille du pénis ou des testicules. Pour 20% d'entre eux, les troubles persistaient depuis plus de 6 ans. Cette étude ne permet pas de calculer l'incidence de cet effet indésirable mais les auteurs l'évaluent à moins de 1% des patients traités. Une deuxième étude a été réalisée auprès de ces mêmes patients plusieurs mois après arrêt du traitement (9 à 16 mois) et une amélioration des symptômes a été mise en évidence chez seulement 4% des patients^[ii].

Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer la persistance de ces troubles sexuels malgré l'arrêt du finastéride. La première est un déséquilibre de l'homéostasie entre l'épithélium et le stroma conjonctif prostatiques secondaire au blocage prolongé de la 5-alpha testostérone réductase de type 2. Après arrêt du finastéride, les tissus prostatiques répondraient alors de façon différente à la stimulation hormonale suite à cette longue période d'inactivité enzymatique. Ainsi, les modifications hormonales induites par le finastéride altéreraient de façon durable la morphologie de la prostate. Une deuxième hypothèse est une diminution des taux de neurostéroïdes par le finastéride. Bien que les données chez l'homme soient très peu nombreuses, quelques auteurs avancent l'idée de modifications de certaines régions du cerveau notamment celles responsables des fonctions sexuelles^[iii].

Ainsi, le risque d'apparition de troubles sexuels irréversibles est clairement à prendre en compte lors de la prescription de finastéride dans la chute des cheveux, une indication qui peut apparaître « de confort ».

[i] Irwig MS, Kolukula S. Persistent sexual side effects of finasteride for male pattern hair loss. *J Sex Med*. 2011 Jun;8(6):1747-53.

[ii] Irwig MS. Persistent Sexual Side Effects of Finasteride: Could They Be Permanent? *J Sex Med*. 2012 Jul 12.

Observation : Tétanos chez un enfant de 4 ans

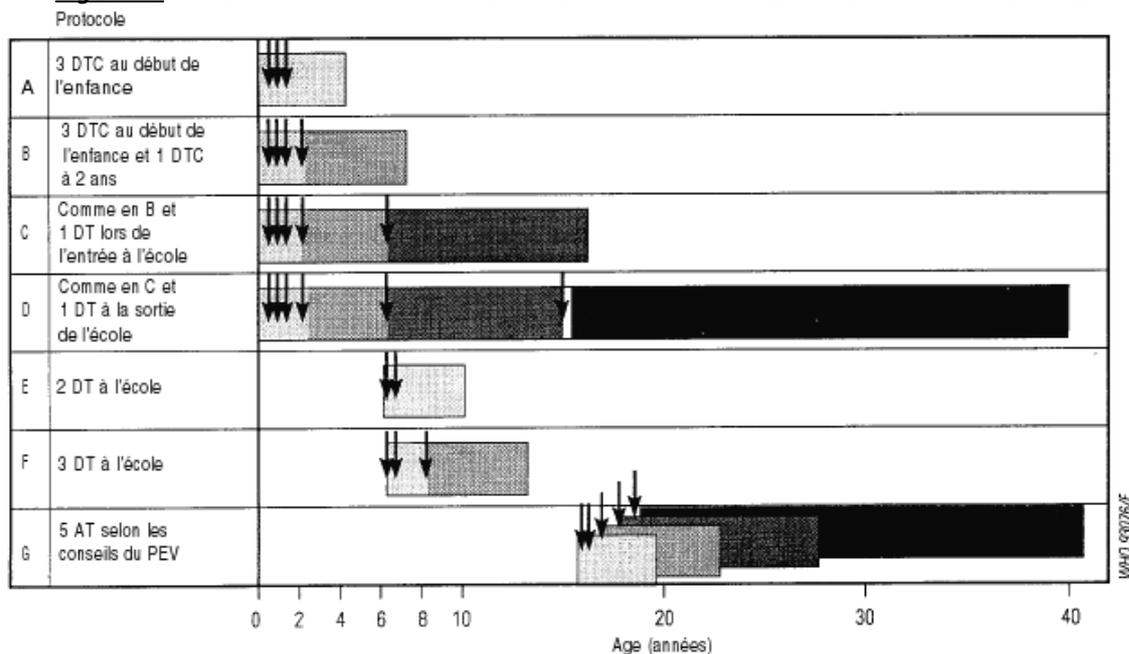
Un enfant de 4 ans, qui avait reçu les trois premières injections de la vaccination antitétanique (en août, début octobre et fin octobre 2008), se blesse en septembre 2012 dans son jardin avec un outil souillé de terre. La prise en charge initiale consiste en la désinfection de la plaie, peu profonde, et la mise sous AINS et antibiotique. Six jours plus tard, l'enfant se plaint de céphalées associées à des cervicalgies et un trismus douloureux. Il est apyrétique. A l'arrivée aux urgences, il présente des accès tétaniques avec spasmes musculaires et attitude en opisthotonos, cédant peu au Valium®. Il sera traité par Hypnovel® (midazolam) et curares. Une sérologie est réalisée et montre que le taux d'anticorps antitétaniques est inférieur à 0,01 UI/ml. Le diagnostic de tétanos est posé par le service de réanimation pédiatrique où l'enfant restera hospitalisé pendant trois semaines. La poursuite de la prise en charge s'effectue dans un centre de rééducation.

Nos commentaires :

Le schéma de vaccination antitétanique comporte une primo-vaccination de trois injections, effectuées à partir de l'âge de deux mois, avec au moins un mois d'intervalle entre chaque injection. Cette primo-vaccination est complétée par un rappel, effectué un an après la troisième dose de vaccin, soit entre 16 et 18 mois. Si le schéma vaccinal a été interrompu, il n'est pas utile de tout recommencer mais il est nécessaire de le reprendre là où il a été arrêté. Les injections de rappel contenant les anatoxines diphtériques et tétaniques et le vaccin poliomyélitique sont ensuite recommandées tous les 5 ans jusqu'à 18 ans puis tous les 10 ans.

Après la troisième dose d'anatoxine, une très forte quantité d'antitoxines tétaniques est produite, avec des titres moyens variant de 1000 à 10000 UI/L (le seuil de protection retenu est de 10 UI/L) et le pourcentage de faibles répondeurs après cette 3^{ème} injection est négligeable. L'immunité ainsi acquise est élevée mais a une durée limitée, de 1 à 3 ans (Figure 1). Après cette troisième dose, chaque injection supplémentaire, espacée d'au moins un an, augmente le taux d'antitoxine et prolonge la durée de l'immunité. L'immunité dure ainsi environ 8 ans après la quatrième injection.

Figure 1. Influence des différents schémas de vaccination sur la durée de l'immunité antitétanique (1)



Cet enfant, qui n'avait pas reçu le 1^{er} rappel à 18 mois, n'était donc potentiellement plus correctement couvert par sa vaccination antitétanique lors de son contact avec le tétanos, comme l'a prouvé son titre en anticorps.

Cet exemple souligne l'importance de la vaccination et de son suivi, à l'heure où ces pathologies (diphtérie, tétanos, poliomyélite, tuberculose, rougeole, oreillons, ...) ont quasiment disparu de nos pays dits développés (alors qu'elles sont à l'origine de nombreux handicaps ou décès à travers le monde) et où, trop souvent, on oublie le rôle de la vaccination dans leur éradication.

(1) WHO/EPI/GEN/93.13. Le tétanos, OMS 1993

Toute l'équipe du CRPV de Lille vous souhaite de bonnes fêtes de fin d'année