

## SOMMAIRE

### Editorial

Benzodiazépines en fin de grossesse 1

### Littérature

Méthotrexate et pancytopenie 2

### A suivre...

Priméran® 2

### Vos questions

Bruxisme : penser à une 3  
étiologie médicamenteuse

### Vos observations

Fièvre médicamenteuse à la 3  
lévofloxacine

Hoquet et pramipexole 4  
(SIFROL®)

Adaptation de la posologie 4  
dans l'Insuffisance Rénale

Ont participé à la réalisation  
de ce numéro :

J. Caron  
S. Gautier  
S. Deheul  
J. Dekemp  
M. Devémy  
E. Guillocheau  
A. Ducrocq  
A. Dewailly  
M. Colin  
J. Pamart

# Brèves en Pharmacovigilance

Numéro 22, octobre - décembre 2007

## Editorial : Benzodiazépines en fin de grossesse

Récemment, une étude menée par le CRPV de Lyon et portant sur 108 nouveaux-nés exposés aux benzodiazépines en fin de grossesse (dont 18 % exposés à plus d'une benzodiazépine) a montré qu'à la naissance, un bébé sur 5 présentait une pathologie néonatale en rapport avec : i) un syndrome d'imprégnation (se manifestant par un ou plusieurs des troubles suivants : hypotonie, sédation, dépression respiratoire, diminution de la succion), ii) un syndrome de sevrage (se manifestant par des trémulations, une hyperexcitabilité et de l'agitation). Dans la moitié des cas, il existait des signes de gravité. L'analyse des benzodiazépines consommées par la maman a révélé que les manifestations néonatales étaient 2 fois plus fréquentes avec les benzodiazépines de longue durée d'action, qu'avec les benzodiazépines de durée d'action courte ou intermédiaire. Par ailleurs, ces manifestations étaient 3 fois plus nombreuses chez les enfants exposés en plus à d'autres psychotropes (1).

Ces résultats viennent confirmer ceux d'une étude antérieure, menée par le CRPV de Tours entre 1989 et 2002 et qui portait sur 390 appels reçus pendant cette période de femmes ayant reçu des benzodiazépines au cours de la grossesse. Sur ces 390 femmes, seules avaient été prises en compte les expositions au cours des 30 jours précédent l'accouchement soit 73 cas en tout. Plus de la moitié des nouveaux-nés (51,3%) avait présenté des manifestations néonatales. Ces manifestations étaient liées à un syndrome d'imprégnation dans 42% des cas ou à un syndrome de sevrage dans 20% des cas. Les troubles ont été moins fréquents lorsque le nouveau-né était exposé à l'oxazépam (SERESTA®), molécule ayant une demi-vie « courte » (8 heures) et n'ayant pas de métabolite actif.

Les benzodiazépines sont des molécules très liposolubles et qui passent facilement la barrière foetoplacentaire. Une exposition maternelle chronique au cours de la grossesse conduit donc à une imprégnation fœtale. Le risque d'accumulation fœtale est lié à la demi-vie de la molécule, à la dose administrée et à la durée du traitement. Ce risque est d'autant plus important que l'élimination est plus lente chez le nouveau-né. Par ailleurs, l'immaturation du système nerveux central du nouveau-né pourrait également expliquer une plus grande sensibilité aux benzodiazépines.

Tous ces éléments doivent conduire à quelques précautions pour minimiser le risque fœtal :

- recommander, si possible, l'arrêt des benzodiazépines deux semaines avant la date présumée de l'accouchement (pour permettre l'élimination du produit par le fœtus)
- en cas de difficulté ou d'impossibilité à interrompre le traitement, la substitution au dernier trimestre de la grossesse par l'oxazépam est proposée par certains auteurs (2).
- par ailleurs, en cas d'exposition au dernier trimestre de la grossesse, une surveillance néonatale du nouveau-né portant particulièrement sur le comportement, la respiration et la succion paraît nécessaire.

1) *Fundam Clin Pharmacol* 2007 ;21suppl 1,11 ;

2) *Arch Pédiat* 2005 ;12:1327

Si vous désirez recevoir régulièrement et gratuitement  
les Brèves en Pharmacovigilance,  
écrivez-nous en précisant vos coordonnées  
ou envoyez-nous un e-mail (crpv@chru-lille.fr).

## Brèves de la Littérature : Méthotrexate et pancytopenie

Le méthotrexate, utilisé en oncologie ou à des posologies plus faibles en rhumatologie ou en dermatologie, est une molécule dont la plupart des effets indésirables sont principalement dose-dépendants. La toxicité hématologique du produit est une des complications les plus redoutées si elle n'est pas prise en charge à temps, et peut atteindre les 3 lignées sanguines réalisant ainsi une pancytopenie. Ce risque, qui impose une surveillance régulière de la NFS des patients traités, peut apparaître avec les fortes posologies **mais existe aussi avec les faibles posologies (7,5 à 25 mg par semaine)**.

La prévention de la toxicité hématologique du méthotrexate à faible posologie passe par une surveillance étroite des patients, notamment le patient âgé et/ou polymédiqué (AINS, pénicillines...), les patients dénutris et/ou hypoalbuminémiques, ou les patients avec insuffisance rénale légère à modérée. La nécessité d'une supplémentation en acide folique reste discutée et la recherche d'une mutation du gène codant pour la méthyltétrahydrofolate réductase (MTHFR) pourrait représenter, dans l'avenir, un test prédictif de la survenue d'effets indésirables hématologiques (1).

Il nous paraît important de signaler qu'un certain nombre de ces événements indésirables graves **sont la conséquence d'erreurs d'administration** lors de traitement par voie orale en raison soit d'une erreur de prescription ou de dispensation, soit d'une mauvaise compréhension du patient (2). Ces erreurs qui consistent généralement en la prise quotidienne de la dose hebdomadaire ont déjà fait l'objet de quelques publications et notre Base Nationale de Pharmacovigilance en comporte aussi un certain nombre, avec quelques cas de survenue de pancytopenie.

Des mesures préventives simples peuvent permettre d'éviter ces erreurs parfois lourdes de conséquences. Ainsi, définir les jours de prises avec le patient et les noter sur l'ordonnance permet de mieux impliquer celui-ci et de s'assurer qu'il a bien compris la fréquence d'administration.

1) *Rev Med Interne* 2007 ; 28 :584-8

2) *Prescrire* Mai 2007 ; 283 :352

### **A suivre...**

Le métoclopramide (Pimpéran®) est un neuroleptique antagoniste de la dopamine indiqué dans le traitement des nausées et vomissements (à l'exception de ceux induits par les antimétabolites). A l'occasion d'une enquête française de pharmacovigilance, un mésusage persistant a été mis en évidence : forme pharmaceutique inadaptée, non respect de la posologie et/ou de l'intervalle entre 2 prises, notamment chez les enfants, qui conduit à une augmentation du risque de syndrome extrapyramidal (dystonie, hypertonie, opisthotonos). Ce mésusage a conduit les autorités de santé à passer le métoclopramide de la liste II à la liste I des substances vénéneuses ; il ne peut donc désormais être prescrit et renouvelé que sur avis médical.

Par ailleurs, le laboratoire Sanofi-Aventis et l'Afssaps appellent les recommandations suivantes :

- seul le « Pimpéran® 2,6 mg/ml enfants et nourrissons solution buvable » peut être utilisé chez l'enfant et le nourrisson (les autres formes disponibles étant contre-indiquées)
- la posologie maximale est de 0,1 mg/kg par prise (soit 1 goutte/kg/prise) et de 0,4 mg/kg par jour (soit 4 gouttes/kg/jour)
- un intervalle d'au moins 6 heures entre chaque prise doit être respecté, même en cas de rejet partiel ou total de la dose administrée.

Enfin, le laboratoire qui commercialise ce médicament devrait, dans les prochains mois, présenter 2 conditionnements distincts pour le Pimpéran® afin de limiter le risque de surdosage : un conditionnement avec une pipette graduée de 1 à 15 kg et un autre avec une pipette graduée de 15 à 50 kg.

<http://afssaps.sante.fr/htm/10/filltrpsc/indltrps.htm>

*Lettre adressée aux prescripteurs par le laboratoire Sanofi Aventis*

### **Bruxisme : penser à une étiologie médicamenteuse**

On appelle bruxisme le grincement ou le serrement intempestif des dents. Cet effet, qui toucherait 6 à 20% de la population, peut être nocturne ou diurne et avoir comme conséquences une usure des dents, des douleurs de la mâchoire et, pour la forme nocturne..., la gêne de l'entourage ! Même si dans la plupart des cas, le bruxisme semble idiopathique, il peut être parfois associé à une prise médicamenteuse. Les médicaments principalement incriminés sont les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et les agonistes dopaminergiques antiparkinsoniens ou inhibiteurs de la sécrétion de prolactine. Quelques observations anecdotiques ont par ailleurs été rapportées avec des antagonistes dopaminergiques

(halopéridol, sulpiride), l'association méthylphénydate-acide valproïque...

Le bruxisme médicamenteux, qui semble être un effet dose-dépendant, est réversible à l'arrêt du médicament responsable. Des cas isolés ont été traités avec succès par des agonistes des récepteurs 5HT1A (buspirone, tandospirone), de la gabapentine, du propranolol ou de la toxine botulinique.

La physiopathologie n'est pas clairement élucidée mais le système dopaminergique central semble jouer un rôle important. Dans le cas d'un bruxisme secondaire à un traitement par ISRS, le mécanisme avancé est la modulation de la libération de la dopamine via le système sérotoninergique.

Ainsi, devant tout cas de bruxisme, et avant la mise en place d'un traitement pour celui-ci (psychologique, médicamenteux, orthodontique...), il semble judicieux d'écartier une étiologie médicamenteuse puisque, dans le cas d'un bruxisme médicamenteux, l'arrêt du médicament suspect ou une simple diminution de posologie permet la disparition de l'effet indésirable.

*J Neuropsychiatry Clin Neurosc 2007 Feb ; 19 : 90-1 ; J Clin Neurosc 2005 ; 12(2) :161-3 ; Prescrire Juin 2007 ;284 : 434*

## **Vos Observations :**

### **Fièvre médicamenteuse à la lévofloxacine :**

Un patient de 73 ans, hospitalisé pour une amputation de l'hallux gauche dans un contexte de gangrène diabétique, reçoit pour une ostéite, un traitement antibiotique par lévofloxacine (TAVANIC®), en association avec rifampicine (RIFADINE®) puis clindamycine (DALACINE®). Un premier épisode fébrile, associé à une éruption cutanée érythémateuse, apparaît après trois semaines de traitement, conduisant à l'arrêt de la lévofloxacine et de la clindamycine. La réintroduction deux jours plus tard des deux antibiotiques conduit, 24 heures après, à un deuxième épisode fébrile associé à une réaction cutanée. Une semaine après, la lévofloxacine est réintroduite en association avec le cotrimoxazole (BACTRIM®), conduisant à un troisième épisode fébrile 15 jours après. A chaque fois, les bilans effectués (bactériologiques, virologiques, radiologiques) se révéleront négatifs et la fièvre régressera à nouveau à l'arrêt de la lévofloxacine.

#### Nos commentaires :

*C'est la chronologie de survenue d'une fièvre inexpliquée et l'absence de toute autre étiologie qui sont fortement évocatrices d'une fièvre médicamenteuse. Cet effet indésirable représenterait 3 à 4 % des effets indésirables dus aux médicaments mais son diagnostic est difficile et peu évoqué par les praticiens.*

*La fièvre médicamenteuse se caractérise habituellement par l'apparition d'une fièvre après 7 à 10 jours de traitement (mais des délais extrêmement variables sont possibles), isolée ou en association avec un prurit, une urticaire, une éosinophilie. Ces symptômes disparaissent à l'arrêt du médicament et réapparaissent, si une réintroduction du médicament intervient. Les mécanismes de ces fièvres médicamenteuses restent*

*parfois d'origine toxique, pharmacologique (certaines molécules ont un effet sur la thermogenèse) ou allergique (les symptômes associés étant souvent évocateurs d'une hypersensibilité). Les bilans étiologiques (bactériologiques, virologiques et radiologiques) restent négatifs. Certains facteurs favorisants comme la polymédication, les antécédents d'allergie, le genre féminin, et le sujet âgé, peuvent être identifiés mais le diagnostic de fièvre au médicament reste un diagnostic d'élimination. Les médicaments pouvant être responsables de cet effet sont nombreux, et on trouve des anti-infectieux (notamment les pénicillines, sulfamides, céphalosporines, antituberculeux et antirétroviraux), des anticancéreux, des bêtabloquants, des antiépileptiques et antipsychotiques, des antihistaminiques, des progestatifs... Parmi les anti-infectieux, les fluoroquinolones ne sont pas listées, et l'analyse de la littérature ne rapporte aucune observation comparable à celle présentée ci-dessus. Seules quelques observations sont rapportées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance, dont une avec la lévofloxacine, et cinq avec la ciprofloxacine. Dans ces observations, les foyers infectieux étaient contrôlés ou absents et l'apyrexie était obtenue en deux jours après l'arrêt de la fluoroquinolone.*

*Cette observation, en dehors du fait qu'elle semble témoigner d'une réelle possibilité de fièvre à la lévofloxacine, met en évidence une constante dans ces tableaux de fièvre médicamenteuse : la difficulté à établir la responsabilité médicamenteuse dans ce type de tableau peu spécifique et la fréquence des réintroductions (involontaires) du médicament qui bien souvent conduisent à évoquer le diagnostic.*

## Hoquet et pramipexole (SIFROL®)

Une patiente, âgée de 62 ans, atteinte d'une maladie de Parkinson évoluant depuis 2004, bénéficie depuis septembre 2006 d'un traitement par du **pramipexole** (SIFROL®) dont la posologie a été augmentée en mars 2007. Depuis juin 2007, cette patiente se plaint d'un hoquet intermittent mais parfois gênant et pouvant durer plusieurs jours. Il existe en parallèle des troubles de la déglutition faisant évoquer une évolutivité de la maladie. Toutefois, devant un bilan étiologique négatif (bilan ORL, radiographie du thorax), cette hypothèse sera écartée, tout comme les autres étiologies classiques du hoquet. L'arrêt du pramipexole SIFROL® conduira à la disparition du hoquet.

### Nos commentaires :

La monographie française VIDAL et les monographies anglaise et américaine ne mentionnent pas de cas de hoquet avec le pramipexole SIFROL®. Seul le référentiel Thériaque présente le hoquet, ainsi que la dysphagie et les troubles de la déglutition, comme un effet indésirable de classe des agonistes dopaminergique, puisque quelques cas de hoquet ont été rapportés dans la littérature avec ces produits : 2 sous lévodopa<sup>(1)</sup>, 5 sous piribédil TRIVASTAL®<sup>(1)(3)</sup>, 2 sous pramipexole SIFROL®<sup>(2)(3)</sup> et 1 sous pergolide CELANCE®<sup>(2)</sup>. Par ailleurs, le laboratoire qui commercialise le pramipexole a connaissance d'une vingtaine de cas de hoquet au niveau mondial. Cet effet indésirable est vraisemblablement dose-dépendant puisque dans ces observations, le hoquet a disparu soit à l'arrêt du médicament, soit par une simple diminution de la posologie et la réintroduction, quand elle a été réalisée, était positive avec la même posologie.

Concernant la physiopathologie, il existe plusieurs types de hoquet et les causes sont nombreuses. La voie dopaminergique serait impliquée puisque certains hoquets persistants sont traités avec succès par des antagonistes dopaminergiques (métopropramide, chlorpromazine, halopéridol). Par ailleurs, on a vu que des agonistes dopaminergiques sont impliqués dans la survenue de hoquet. Toutefois, le mécanisme précis par lequel les agonistes dopaminergiques induisent un hoquet reste à élucider car paradoxalement, on retrouve dans la littérature 2 cas de hoquet persistant résolus par la prise de pramipexole<sup>4</sup> et 1 cas de hoquet sévère imputé à un antagoniste dopaminergique (la perphénazine)<sup>5</sup>.

(1) *Thérapie* 1999;54 :35-39 (2) *Neurology* 2006;14;774.

(3) *Mov Disord* 2007;29; (4). *Med Clin* 2004;123:679

(5). *Pharmacopsychiatry* 1999;32(2):81.

## Adopter la posologie de certains médicaments à la fonction rénale de nos patients : une nécessité

Une femme de 86 ans est admise aux urgences pour une désorientation temporo-spatiale avec des hallucinations auditives et visuelles. Cette patiente prend du valaciclovir (ZELITREX®) à la posologie de 3000 mg par jour depuis 48 heures en raison d'un zona thoracique. Le bilan étiologique ne rapporte aucun élément particulier en dehors d'une insuffisance rénale sévère (clairance calculée de la créatinine 10 ml/mn). Le ZELITREX® est arrêté et est remplacé par de l'aciclovir (ZOVIRAX®) par voie IV puis par voie orale à raison de 200 mg par jour. Les troubles neuropsychiatriques régressent sans séquelles.

### Nos Commentaires :

Les troubles neuropsychiatriques observés chez cette patiente sont connus pour être un effet indésirable du valaciclovir, notamment en cas de surdosage lié à une non adaptation ou une mauvaise adaptation de la posologie à la fonction rénale. En effet, compte tenu d'une fonction rénale très détériorée, cette patiente n'aurait pas dû recevoir plus de 1000 mg par jour de valaciclovir. En revanche, la posologie de 200 mg par jour de ZOVIRAX® est adaptée à l'état rénal de la patiente (la posologie en présence d'une fonction rénale normale aurait été de 800 mg par jour).

D'un point de vue général, cette observation nous rappelle l'importance de l'adaptation posologique de certains médicaments à la fonction rénale du patient, notamment chez le sujet âgé. A ce titre, une publication récente souligne la rareté de cette adaptation posologique à partir d'une étude menée par le CRPV de Tours auprès de médecins généralistes qui montre que 52% d'entre eux estiment une fonction rénale normale sur la seule valeur de créatininémie, et que seuls 14% d'entre eux calculent la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft-Gault. Ainsi, chez un patient de 70 ans dont la clairance est estimée à 50ml/mn par la formule de Cockcroft-Gault, la posologie n'est pas adaptée à la fonction rénale dans 54% des cas pour l'allopurinol, 64% pour le sotalol, 44% pour la digoxine et 48% pour la lévofloxacine.

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

✉ : [crpv@chru-lille.fr](mailto:crpv@chru-lille.fr)