

N° 29

Décembre
2005

VIGItoX

Comité de rédaction

J. Descotes

C. Payen

C. Pulce

F. Testud

T. Vial

Centre Antipoison - Centre de Pharmacovigilance
162, avenue Lacassagne - 69424 Lyon Cedex 03



Question-Réponse : Sévoflurane et grossesse en milieu hospitalier

Question

Une femme de 37 ans, infirmière anesthésiste en neurochirurgie depuis huit ans, a fait deux fausses couches en 2004 ; deux grossesses s'étaient déroulées normalement en 1997 et en 2000. Elle est exposée au sévoflurane, principalement lorsqu'elle est affectée - une semaine sur six (rotation sur les différents blocs) - en chirurgie pédiatrique, où se pratique souvent une anesthésie au masque impliquant l'absence de système de récupération des gaz exhalés par le malade. Elle se plaint de céphalées et de nausées rythmées par le travail en salle de pédiatrie. Elle souhaite démarrer une nouvelle grossesse : que conseiller ?

Réponse

Le sévoflurane (Sévorane®) est un gaz anesthésique halogéné très largement utilisé, notamment comme ici en pédiatrie. Contrairement à l'halothane, il est faiblement métabolisé (3 % de la dose inhalée), ce qui réduit le risque de toxicité rénale et

hépatique. En milieu professionnel, des signes neurologiques peu spécifiques tels qu'une asthénie, des céphalées, des nausées et, à long terme, des troubles cognitifs ont été rapportés chez le personnel exposé aux gaz anesthésiques. Mais on ne peut discerner les effets propres des halogénés de ceux du protoxyde d'azote car ils sont presque toujours utilisés de manière concomitante. Une méta-analyse de 19 études épidémiologiques - cohortes et cas-témoins - réalisées en milieu de soins indique que l'exposition professionnelle aux anesthésiques gazeux entraîne un allongement du délai de conception et une augmentation - faible : RR = 1,48 - de l'incidence des fausses couches (FCS), sans qu'il soit possible, là encore, d'individualiser le rôle respectif des halogénés, du protoxyde d'azote, et même de l'oxyde d'éthylène parfois employé pour la stérilisation. L'augmentation des FCS n'est pas retrouvée lorsque des dispositifs de récupération et d'évacuation des gaz sont

Dans ce numéro :

Question-Réponse : Sévoflurane et grossesse en milieu hospitalier	1-2
Saturnisme infantile : Communiqué	2
Lessives liquides en dosettes hydrosolubles : une dangerosité accrue ?	2-3
Ostéonécrose des maxillaires sous biphosphonates	3
Ingestion accidentelle de cannabis chez l'enfant	4
Fiche technique Risque des benzodiazépines au cours de la grossesse	

utilisés. Le risque relatif est plus élevé chez les assistantes dentaires (RR = 1,89), les vétérinaires et les assistantes vétérinaires (RR = 2,45) que chez le personnel hospitalier (RR = 1,3), vraisemblablement en raison de concentrations atmosphériques plus importantes dans ce type d'activité, du fait de l'absence de système de récupération des gaz expirés. Une enquête sur l'issue de la grossesse conduite entre 1987 et 1989 dans 18 hôpitaux parisiens avait mis en évidence un effet spécifique de l'activité en chirurgie pédiatrique, en relation avec des concentrations en halogénés plus élevées qu'en chirurgie conventionnelle. Du point de vue des malformations, aucun excès de risque n'a été mis en évidence à ce jour avec les anesthésiques gazeux, en milieu professionnel comme chez les patientes anesthésiées au cours de leur grossesse.

En ce qui concerne cette infirmière, son exposition professionnelle au sévoflurane est discontinuée mais vraisemblablement élevée car les interventions neurochirurgicales pédiatriques sont longues et l'anesthésie au masque à l'origine d'une importante

pollution de l'atmosphère des blocs opératoires : des teneurs en halogénés dépassant 100 ppm peuvent y être mesurées alors que la concentration maximale recommandée - il n'y a pas de valeur limite d'exposition professionnelle - est de 2 ppm. Il existe en outre des signes d'imprégnation au cours du travail ainsi qu'une nette relation chronologique entre les périodes de présence au bloc pédiatrique et les FCS. Il est impossible d'affirmer avec certitude un lien entre une exposition toxique et une FCS à l'échelon individuel, compte tenu de la fréquence spontanément élevée de cet événement dans la population générale, d'autant plus élevée que la mère est plus âgée, ce qui est le cas ici. On peut cependant raisonnablement estimer que l'exposition professionnelle a joué un rôle dans la survenue des deux FCS consécutives chez cette salariée : pour une prochaine grossesse, il faut prévoir une mutation sur un poste non exposant, si possible dès le projet arrêté.

F. Testud

Saturnisme infantile : communiqué

Le dépistage des intoxications par le plomb de l'enfant mineur est toujours d'actualité. Le Comité Technique Plomb du Rhône adresse ce message à tous les prescripteurs potentiels de plombémie : pédiatres de ville et hospitaliers, généralistes, médecins du travail susceptibles de surveiller de jeunes apprentis (carrossiers peintres, vitraillistes...). Ce communiqué indique deux sites internet. L'un permet de télécharger

la fiche commune à la surveillance et à la déclaration obligatoire, l'autre de trouver la plaquette éditée par la DRASS Rhône-Alpes à partir des données recueillies par le centre antipoison de Lyon et analysées par la CIRE, concernant la surveillance du saturnisme infantile en Rhône-Alpes de 1994 à 2003. Un communiqué sera également diffusé aux biologistes de la région.

LUTTE CONTRE L'INTOXICATION PAR LE PLOMB

A l'attention des médecins

Le saturnisme infantile reste une préoccupation de santé publique

Et il faut penser au dépistage devant les facteurs prédictifs.

La déclaration est obligatoire (DO) depuis février 2004 pour toute plombémie trouvée supérieure ou égale à 100 µg/L, chez un enfant mineur. La fiche, commune à la surveillance et à la DO, est disponible à la DDASS ; elle est téléchargeable sur le site de l'InVS (http://www.invs.sante.fr/surveillance/saturnisme/fiche_do_saturnisme.pdf). Elle intègre les facteurs de risque.

Cette fiche doit être renseignée par le prescripteur au moment de toute prescription de plombémie, et doit être remise à la famille qui la présentera au laboratoire préleveur en même temps que l'ordonnance.

Par ailleurs nous vous informons de la mise en ligne sur le site de la DRASS (<http://www.rhone-alpes.sante.gouv.fr/sante/cire/acrobat/saturnisme.pdf>) d'une plaquette sur la surveillance du saturnisme infantile dans notre région au cours de ces 10 dernières années.

Comité Technique Plomb du Rhône, 245 rue Garibaldi 69442 Lyon Cedex 03 – Tél : 04 72 61 39 38

S. Sabouraud, C. Pulce

Lessives liquides en dosettes hydrosolubles: une dangerosité accrue ?

Les lessives pour le linge en poudre ou en liquide contiennent essentiellement des tensioactifs anioniques ou non ioniques. L'ingestion accidentelle d'une petite quantité est généralement sans conséquence. L'hospitalisation récente d'un enfant

dans les suites immédiates d'une ingestion accidentelle d'Ariel Liquitabs® nous a incité à réexaminer les appels liés à cette nouvelle formulation commerciale.

Il s'agit d'une lessive liquide contenant, en plus des détergents usuels, des dérivés de l'éthanolamine, et présentée en dosettes unitaires conditionnées dans un film hydrosoluble. Depuis le 1^{er} octobre 2002, le centre antipoison de Lyon a recensé 34 cas. Il s'agissait toujours d'une exposition accidentelle : ingestion (28 cas), projection oculaire (5 cas) ou cutanée (1 cas). Dans 29 cas, la victime était un enfant de moins de 4 ans. Les signes cliniques, présents dans 27 cas, étaient essentiellement représentés par des vomissements (18 cas) et une toux (9 cas). Une conjonctivite était notée 3 fois sur 5 à la suite d'une projection oculaire.

Six enfants ont été hospitalisés. Quatre d'entre eux présentaient des signes modérés (toux et/ou vomissements) et dans un cas, une suffocation initiale a motivé l'hospitalisation. Le dernier cas concerne une enfant de 13 mois ayant mordu dans une dosette. Elle présente rapidement des vomissements et est admise aux urgences 45 minutes plus tard où sont alors notées une dyspnée laryngée et une hypersialorrhée. Le pharynx est érythémateux. L'examen ORL met en évidence des phlyctènes des aryténoïdes et un rétrécissement sous glottique. La trachée et les bronches souches sont inflammatoires. Des ulcérations

oesophagiennes minimales sont présentes à 10 cm des arcades dentaires. L'enfant est intubée et ventilée pendant 48 heures. Une première endoscopie de contrôle montre un œdème des cordes vocales et un œdème glotto-sous-glottique. L'enfant étant subfébrile dès son arrivée à l'hôpital, la question d'une infection trachéo-bronchique préexistante, qui expliquerait l'étendue de l'inflammation, est discutée. L'oesogastroscope pratiquée dix jours après l'incident montre une cicatrisation parfaite de l'œsophage.

En raison de la viscosité, du caractère hygroscopique et d'une composition un peu plus agressive de ces produits, le risque de lésions locales pourrait être majoré. Il devra être pris en compte en cas de persistance des signes cliniques dans l'heure suivant l'ingestion. De même, la projection oculaire devra être suivie d'une décontamination soigneuse et un examen ophtalmologique sera proposé devant la persistance des symptômes. Il semble légitime de mettre en place une évaluation prospective de la dangerosité de cette nouvelle forme de lessive pour le linge.

C. Pulce

Ostéonécrose des maxillaires sous biphosphonates

Les biphosphonates (BPs), analogues des pyrophosphates, diminuent la résorption osseuse via une activité inhibitrice sur les ostéoclastes. Ils ont aussi une action «antifracturaire» en augmentant la résistance mécanique de l'os et en allongeant la durée de minéralisation, et exercent un effet antiangiogène. Les molécules sont classées en dérivés non azotés (clodronate, étidronate et tiludronate) et en amino-BPs (alendronate, ibandronate, pamidronate, risédronate, zolédronate) qui ont un effet plus puissant sur l'inhibition de la résorption osseuse. Elles sont très peu résorbées par voie orale et lentement éliminées par voie rénale. Selon les molécules, les indications sont l'ostéoporose, la maladie de Paget, les ostéolyses d'origine maligne et les hypercalcémies sévères d'origine maligne ou induites par une hyperparathyroïdie.

Depuis 2003, de nombreux cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été décrits avec les formes injectables comme le zolédronate (Zométa®) et le pamidronate (Arédia®), mais des cas isolés ont été signalés avec l'alendronate (Fosamax®) et le risédronate (Actonel®). Les lésions prédominent sur la mandibule, mais le maxillaire peut être affecté. L'ostéonécrose survient souvent après une chirurgie locale (type extraction dentaire), mais elle peut être spontanée (20 % des cas). Les lésions ne cicatrisent pas spontanément et nécessitent une séquestrectomie avec antibiothérapie. Les BPs exerçant encore une action plusieurs mois après leur arrêt, l'interruption du traitement ne modifie pas l'évolution immédiate des lésions. On notera que ces observations sont très proches du phosphorisme historique des allumetiers décrit au XIX^{ème} siècle, avec une nécrose du maxillaire inférieur (*phossy jaw*) chez 2-3 % des ouvriers exposés au phosphore blanc.

L'incidence des ostéonécroses est mal évaluée. Pour les formes injectables, elle a été estimée à 10% dans une étude rétrospective et à 1/1000 par les fabricants. Une enquête auprès de patients traités pour myélome ou cancer du sein a identifié 152 cas d'ostéonécrose ou de symptômes compatibles parmi

les 1203 réponders. Si le biais amenant les patients affectés à mieux répondre que ceux ne l'étant pas ne permet pas une analyse correcte de l'incidence, l'étude suggère un risque environ 2 fois plus élevé avec le zolédronate qu'avec le pamidronate à 36 mois de traitement, et une augmentation de l'incidence fonction de la durée d'exposition. Les séries publiées ou les cas analysés par la FDA montrent aussi un délai médian de survenue plus court avec le zolédronate (15-18 mois) qu'avec le pamidronate (39-74 mois).

Les facteurs prédisposants possibles sont l'existence d'un cancer, les traitements associés (chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie), une co-morbidité médicale (anémie, hyperviscosité sanguine, infection), une mauvaise hygiène buccale et des interventions dentaires récentes. Ces données ont fait l'objet d'une lettre d'information de l'Afssaps avec modification des RCP du pamidronate et du zolédronate. Dans l'attente de données spécifiques, ces recommandations (examen et soins dentaires préventifs avant le traitement, limitation des interventions de chirurgie implantaire au cours du traitement ou dans les mois après son arrêt) devraient être mises en œuvre avec les autres molécules indiquées dans les hypercalcémies malignes ou le traitement palliatif des ostéolyses d'origine maligne. Même si le nombre de cas d'ostéonécrose avec les autres BPs est très faible, nous pensons qu'il est licite d'appliquer aussi ces recommandations surtout si un traitement prolongé est prévu.

Si le mécanisme de ces ostéonécroses est inconnu, la prédominance des lésions sur les maxillaires peut s'expliquer par la proximité de l'os avec le milieu septique de la cavité buccale. Les hypothèses évoquées sont une diminution de la vascularisation osseuse et un effet anti-angiogénique altérant les processus de cicatrisation après une infection ou des soins dentaires.

E. Béreau, T. Vial

Ingestion accidentelle de cannabis chez l'enfant

Le cannabis n'est autre que le nom latin du chanvre, une plante de la famille des Cannabinacées. Les différences morphologiques et de composition chimique observées sont consécutives à l'adaptation de la plante aux conditions climatiques. Dans les pays chauds, le chanvre sécrète une résine, présente en abondance dans les feuilles et les sommités fleuries, pour se protéger de la chaleur. Il s'agit du *cannabis indica* ou chanvre indien. Cette résine est riche en substances psychoactives, au premier rang desquelles le Δ -9-tétrahydrocannabinol ou THC. Tout comme la composition, les dénominations diffèrent selon le lieu de production et le mode de préparation. On retrouve, du moins dosé au plus dosé en THC, les feuilles et sommités fleuries, simplement séchées et réduites en poudre (*herbe, marijuana* destinée à être fumée) ; la résine, séparée de la plante par battage puis compressée, se présentant sous forme de plaques, barrettes ou boulettes (haschisch fumé ou incorporé dans des pâtisseries "*space cake*") et enfin l'huile, particulièrement dosée en THC, mais d'usage plus rare.

Le cannabis est de loin la substance illicite la plus consommée dans les pays de l'Union Européenne. Dans l'Hexagone, son niveau d'expérimentation a très fortement augmenté depuis la dernière décennie. Si cette consommation de type "occasionnelle" touche principalement les jeunes de moins de 18 ans, elle peut se poursuivre à l'âge adulte. Ainsi entre 1999 et 2002, 20 % des 15-34 ans en ont consommé au cours de l'année. Une fraction de cette population est une population parentale et l'introduction du cannabis dans l'univers domestique expose au risque d'une ingestion accidentelle par de jeunes enfants. Entre novembre 1999 et octobre 2005, le CAP de Lyon a géré 18 cas rapportant de telles intoxications avec divers dérivé du cannabis (mégots de joints, morceaux de barrette...).

On ne connaît pas de dose toxique en raison de la difficulté à estimer la quantité supposée ingérée et de l'incertitude sur la concentration en THC du produit ingéré. De plus, bien que largement absorbé (90-95 %) par voie digestive, le cannabis subit un effet de premier passage hépatique important qui réduit sa biodisponibilité à environ 2 à 14 %, avec une large susceptibilité interindividuelle. A titre indicatif, une publication rapporte la survenue de troubles graves (coma, troubles respiratoires...) chez 7 enfants âgés de 9 à 25 mois ayant ingéré 45 à 145 mg/kg de cannabis sous forme de haschisch (soit de 0,5 à 2 g de haschich chez des enfants pesant de 8 à 14 kg).

Classiquement, les effets apparaissent 30 à 90 minutes après l'ingestion mais peuvent débuter plus tardivement (au bout de 4 voire même 6 heures). La durée des troubles est de plusieurs heures, 6 à 8 heures dans la plupart des cas, avec une durée maximale de 18, voire 24 heures. Chez l'enfant, les symptômes sont principalement des troubles neurologiques à type de somnolence (parfois précédée d'une agitation ou en alternance avec cette dernière) et de confusion. En cas d'ingestion massive, l'évolution peut être marquée par un coma et des manifestations respiratoires peuvent être redoutées : dépression et pauses respiratoires nécessitant parfois une ventilation assistée. Ont également été rapportés : hypotonie, ataxie, tremblements, nystagmus, de même qu'un cas de crise tonico-clonique généralisée. Les troubles cardiovasculaires, notamment la tachycardie (alternant parfois avec des épisodes de bradycardie) ne sont pas exceptionnels. Enfin, des signes plus accessoires ont été signalés tels que des troubles oculaires aidant parfois au diagnostic différentiel (mydriase généralement modérée - une seule publication fait état d'un myosis - ou hyperhémie conjonctivale). Une hypothermie modérée est parfois rapportée.

Parmi les 18 intoxications rapportées au CAP de Lyon, 16 ont présenté des troubles avec essentiellement une somnolence, parfois en alternance avec des épisodes d'agitation (cette dernière étant le seul signe identifié dans 2 cas). Une recherche qualitative dans les urines s'est avérée positive pour les 9 enfants chez qui elle a été réalisée.

Une telle intoxication peut ne pas être avouée par les parents en raison du caractère illicite de la substance et de sa réputation d'innocuité parmi les utilisateurs. Il faut donc savoir l'évoquer devant un jeune enfant présentant des troubles de la conscience d'étiologie inconnue, une ataxie, une mydriase modérée, voire une bradypnée. L'hypothèse de l'intoxication peut être confortée par la découverte de fragments de joint ou de boulette de résine dans la bouche de l'enfant, ou par confirmation analytique (on rappellera cependant la possibilité de faux positifs évoqués dans le VIGItex n°25).

En cas d'ingestion accidentelle de cannabis chez l'enfant, il semble légitime de recommander une surveillance hospitalière d'au moins 6 heures, et jusqu'à la résolution complète des symptômes. La prise en charge sera avant tout symptomatique.

A. Boucher

Ecrivez-nous

Centre Antipoison
Centre de Pharmacovigilance
 162, avenue Lacassagne
 69424 Lyon Cedex 03
 Tél. : 04 72 11 94 11 - Fax : 04 72 11 69 85

Appelez-nous

Centre Antipoison
 04 72 11 69 11

Toxicovigilance
 04 72 11 94 03

Pharmacovigilance
 04 72 11 69 97

Pharmaco
Dépendance
 04 72 11 69 92

La Fiche Technique de VIGItox

VIGItox n°29, Décembre 2005

Fiche Technique de
Pharmacovigilance

Risques des benzodiazépines et apparentés au cours de la grossesse

En renforçant les effets du GABA endogène, les benzodiazépines exercent des effets myorelaxants, anxiolytiques, sédatifs, hypnotiques, anticonvulsivants et amnésiants. Pour la grossesse, il faut classer ces molécules selon leur demi-vie d'élimination et la présence de métabolites actifs. Celle-ci peut être courte, de l'ordre de 8 heures (clotiazépam, midazolam, triazolam, zolpidem, zopiclone), intermédiaire, de 8 à 20 heures (alprazolam, bromazépam, estazolam, lorazépam, loprazolam, oxazépam, témozépam) ou longue (chlordiazépoxide, clobazam, clonazépam, clorazépate, diazépam, flunitrazépam, lormétazépam, nitrazépam, nordazépam, prazépam, tétrazépam).

Une prise de benzodiazépine survenant chez environ 7 % des femmes enceintes, il importe de bien connaître les risques potentiels. Un risque de fentes faciales, évoqué expérimentalement pour quelques molécules, a été suggéré dès 1974. Les insuffisances méthodologiques des études alors publiées et le petit nombre d'études ultérieures de bonne qualité font que cette question n'est pas encore formellement résolue. En revanche, le risque néonatal immédiat (signes d'imprégnation) ou différé (syndrome de sevrage) doit faire l'objet d'une surveillance stricte. Le potentiel de risque à long terme reste très peu étudié.

Risque malformatif

Une méta-analyse portant sur 23 études (11 prospectives et 12 cas-témoins) a été publiée en 1998. Lorsque les benzodiazépines étaient individualisées, il s'agissait majoritairement du diazépam et du chlordiazépoxide. La durée ou l'indication du traitement n'était précisée que dans 2 études et les traitements associés dans 14 études. Les études cas-témoins ne permettaient pas de confronter la période d'exposition à la période critique de survenue de ces malformations. Enfin, l'exposition n'était validée que par l'interrogatoire maternel dans 14 études, laissant place à des biais de mémorisation dans les études cas-témoins. Alors que les 4 études cas-témoins indiquaient une majoration du risque global de malformations majeures (OR combiné à 3), les 9 études prospectives portant sur 1211 patientes exposées aux benzodiazépines versus plus de 72 000 patientes non exposées ne retrouvaient pas d'augmentation de ce risque. Le risque de fentes faciales, quand à lui, n'était faiblement majoré que dans les études cas-témoins (OR combiné allant de 1,1 à 2,8 pour

6 études), sans confirmation dans les 5 études

prospectives portant sur 2664 patientes exposées et plus de 136 000 patientes non exposées. D'autres études n'ont pas retrouvé de majoration du risque de malformations cardiovasculaires ou du système nerveux central. Les rares études postérieures à cette méta-analyse n'apportent pas d'information supplémentaire déterminante.

Sur la base des études prospectives, on peut conclure qu'une exposition aux benzodiazépines n'est pas associée à une majoration du risque global de malformations majeures, avec des effectifs suffisants pour écarter un doublement du risque. L'augmentation du risque de fentes faciales, évoquée dans les études cas-témoins, est marginale et ne peut être définitivement exclue. En effet, les études prospectives manquent de puissance pour éliminer le doublement d'un risque spontanément faible dans la population générale (0,6 à 1 pour 1000). Même en admettant une association avec les fentes faciales, le risque absolu chez une femme exposée ne dépasserait pas 2 ou 3 sur 1000, ce qui paraît négligeable sur le plan individuel.

Un auteur a suggéré qu'une exposition maternelle prolongée à de fortes doses de benzodiazépines pourrait induire un tableau proche du syndrome d'alcoolisme fœtal (dysmorphie faciale, retard de croissance, retard de développement psychomoteur...). Ces différentes publications ont été très critiquées, notamment en raison de probables facteurs de confusion (toxicomanie médicamenteuse ou à des produits illicites, alcoolisme, tabagisme, co-morbidités médicales). Aucune autre étude n'ayant retrouvé de telles données, ceci conduit à ne pas retenir cette conséquence potentielle, sans exclure un rôle délétère d'une consommation abusive de benzodiazépines.

En pratique, les données cliniques disponibles pour chaque benzodiazépine orienteront le choix de la molécule en début de grossesse. Les données les plus nombreuses concernent l'alprazolam, le chlordiazépoxide ou le diazépam, et par extrapolation l'oxazépam, métabolite des deux précédents. L'information est plus limitée pour le clonazépam ou le lorazépam, autres recours possibles. Les données sont peu nombreuses pour les autres benzodiazépines ou apparentées, et il est préférable de les éviter. Pour certains troubles du sommeil, la doxylamine, antihistaminique H1 sédatif, est la meilleure alternative en raison de l'absence très probable d'effet tératogène.

Risque néonatal

Des signes d'imprégnation ou de sevrage sont attendus lors d'une exposition en fin de grossesse. Une perte transitoire de la variabilité cardiaque fœtale et une diminution des mouvements fœtaux est classique en cas d'administration de diazépam pendant le travail.

- L'imprégnation du nouveau-né (floppy infant syndrome) se traduit par une hypotonie axiale, une diminution de la réactivité, une hypothermie, des troubles de la succion avec mauvaise prise de poids, et une somnolence. Aux fortes doses, une dépression respiratoire ou une apnée est possible. Ce risque existe quelle que soit les modalités du traitement maternel, mais l'intensité est plus marquée en cas de posologies élevées en fin de grossesse ou pendant le travail. La durée des signes dépend de la demi-vie de la benzodiazépine, allant d'environ une semaine pour les molécules d'élimination courte ou intermédiaire à trois semaines pour celles d'élimination lente. Une éventuelle corrélation entre les concentrations sériques maternelles ou au sang du cordon et le risque de syndrome d'imprégnation est difficile à démontrer. La prise en charge de ces signes d'imprégnation est purement symptomatique, même si le flumazénil a été utilisé avec succès dans quelques cas d'apnée néonatale persistante ou pour rétablir la variabilité cardiaque fœtale en cas d'intoxication maternelle en fin de grossesse.

- Le syndrome de sevrage prolonge les signes d'imprégnation ou survient de façon indépendante. Il associe de façon variable trémulations, hyperreflexivité, irritabilité, hyperexcitabilité, agitation, troubles du sommeil, troubles digestifs (régurgitations, vomissements), plus rarement bradycardie, crises convulsives ou accès de cyanose. Il s'observe aussi bien lors d'un traitement prolongé à posologies habituelles que pour de fortes doses ponctuelles en fin de grossesse. Le délai de survenue dépend de la demi-vie de la molécule. De l'ordre de 5 à 7 jours pour les molécules à demi-vie courte ou intermédiaire, avec des symptômes souvent marqués, il est de 10 à 21 jours pour les molécules à demi-vie longue. Il peut donc survenir à distance de la sortie de maternité. Les symptômes peuvent parfois durer plusieurs semaines, et une récupération sans séquelle est habituelle. La prise en charge est non spécifique, et le nursing représente l'essentiel du traitement.

La fréquence de ces manifestations néonatales a été peu étudiée, et la présence fréquente d'un traitement psychotrope associé chez ces patientes complique cette estimation. Dans un travail prospectif du CRPV de Lyon portant sur 54 patientes exposées aux benzodiazépines jusqu'à l'accouchement, l'incidence des manifestations néonatales était de 7 % (1/14) lors d'une exposition aux seules benzodiazépines et de 33 % (13/40) lors de l'association d'un ou plusieurs autres psychotropes (toxicomanie exclue). La symptomatologie se répartissait entre signes d'imprégnation (57 %) et signes de sevrage (43 %).

Une publication récente du CRPV de Tours a porté sur un suivi prospectif de 70 nouveau-nés exposés in utero à des benzodiazépines ou apparentées au cours des 30 jours précédant l'accouchement, avec un traitement interrompu 1 à 2 semaines avant l'accouchement dans 11% des cas. Environ la moitié des 64 nouveaux-nés évaluable présentait des signes attribuables au traitement maternel par benzodiazépine, mais une co-administration de psychotropes était notée chez environ 80 % des patientes. Il s'agissait d'un syndrome d'imprégnation (61 % des cas), d'un syndrome de sevrage (18 %) ou d'une association des deux (21 %). La durée moyenne d'hospitalisation des enfants nés à terme, étaient plus courte pour l'oxazépam par rapport aux autres benzodiazépines (3 jours versus 7,5 jours), argument en faveur de l'utilisation préférentielle de cette molécule en fin de grossesse.

Risque de tératogénicité neurocomportementale

Si des études expérimentales indiquent que les benzodiazépines pourraient être un tératogène neurocomportemental (retard de développement psychomoteur, troubles du comportement, de l'apprentissage et de la mémoire, altérations des performances), très peu d'études cliniques ont évalué cet aspect. Ces études dont la méthodologie est souvent contestable, n'ont porté que sur des évaluations faites avant la scolarité et ne sont pas homogènes sur les résultats. Même non démontré, ce risque potentiel devrait conduire à limiter l'utilisation prolongée, particulièrement à fortes doses, de ces médicaments pendant la grossesse.

En pratique

- Penser à la doxylamine (anti-H1 sédatif) pour certains troubles du sommeil
- Si une benzodiazépine est indispensable, préférer l'oxazépam (Séresta®)
- Les autres molécules envisageables sont :
 - alprazolam (Xanax®)
 - bromazépam (Lexomil®)
 - lorazépam (Témesta®)
- Eviter les molécules suivantes en fin de grossesse
 - clorazépate (Tranxène®)
 - nordazépam (Nordaz®)
 - diazépam (Valium®)
 - prazépam (Lysanxia®)
 - nitrazépam (Mogadon®) ou flunitrazépam (Rohypnol®)
- Limiter la posologie et la durée du traitement

T. Vial, C. Boluda, C. Payen

Classez la Fiche Technique de
chaque numéro de **VIGItox**