

Hoquet : et si c'était médicamenteux ?

Hiccup: think about drug etiology

C. Philibert*, C. Boisson*, V. Pinzani-Harter*, D. Hillaire-Buys*
et l'ensemble des centres de pharmacovigilance

Le hoquet est un phénomène physiologique fréquent et banal qui touche l'ensemble de la population, y compris le fœtus dans le ventre de sa mère.

Il se définit par un réflexe moteur respiratoire caractérisé par une succession de contractions spasmodiques, incontrôlables et involontaires du diaphragme et des muscles inspiratoires, suivies d'une constriction de la glotte. L'arrivée d'air est alors freinée et pénètre difficilement dans la trachée et les poumons, ce qui provoque un inconfort et une vibration des cordes vocales au niveau de l'épiglotte, dont le bruit est caractéristique du hoquet. Il résulte d'un arc réflexe nerveux complexe et mal connu : des voies afférentes incluant les nerfs vague et phrénique, un centre du hoquet (non clairement identifié) et des fibres efférentes comme le nerf phrénique et les nerfs accessoires connectés à la glotte et aux muscles inspiratoires intercostaux (1, 2). Parmi les causes les plus fréquentes de hoquet, on retrouve la distension gastrique, les pathologies œsophagiennes (reflux gastro-œsophagien avec œsophagite, dyskinésie), des troubles cérébraux, des affections inflammatoires, compressives, infectieuses ou métaboliques ou encore des causes psychogènes (2). Néanmoins, le hoquet peut également être d'origine médicamenteuse. Il survient alors après quelques prises, durant tout le traitement, pour ne cesser qu'à l'arrêt de celui-ci. La réintroduction fortuite (ou volontaire) du médicament suspecté fait réapparaître le symptôme (3).

Quelques rappels physiopathologiques

Si la physiologie de base est identique, on distingue néanmoins 3 types de hoquet.

Le hoquet isolé

Il est caractérisé par une secousse simple, une contraction physiologique brève et organisée des muscles respiratoires ; elle est unique, involontaire et quotidienne, et passe souvent inaperçue (1). C'est une activité physiologique chez l'enfant comme chez l'adulte. Il relève du mécanisme de succion, de toux et constitue un vestige de respiration branchiale (4).

Le hoquet aigu

Il se caractérise par des secousses répétitives durant moins de 48 heures, parfois bruyantes, dont le sujet est conscient. C'est un phénomène gênant mais sans gravité. Il s'observe à tout âge et le pronostic est excellent (1). Les causes sont diverses : distension gastrique, changement brusque de température, rire, toux, alcool, tabac, grossesse, stress (3).

Le hoquet chronique

Il se caractérise par des secousses répétitives durant plus de 48 heures ; il est dit "réfractaire" lorsqu'il dure plus d'un mois (1, 2). Il peut être le symptôme d'une maladie ou d'une complication pathologique sous-jacente, de blocages respiratoires ou d'apnées du sommeil. Il est souvent rebelle, avec un pronostic réservé. Le hoquet chronique est une pathologie rare, dont la fréquence est estimée à 1/100 000 sujets. Cependant, l'évolution est peu favorable, avec la poursuite à long terme des secousses à fréquence variable et souvent avec une périodicité de quelques jours ou de quelques semaines par mois. Il est susceptible de nuire à la qualité de vie du patient et d'altérer

* Laboratoire de pharmacologie médicale et de toxicologie, hôpital Lapeyronie, Montpellier.

Points forts⁺⁺

- » Le hoquet est un phénomène physiologique fréquent et banal, qui peut néanmoins nuire à la qualité de vie du patient s'il devient chronique et être à l'origine d'une altération de l'état général.
- » Les médicaments ne sont pas une cause fréquente de hoquet et représentent souvent un diagnostic d'élimination.
- » Une étude épidémiologique des cas de la base nationale de pharmacovigilance montre une prédominance masculine dans la survenue de cet effet indésirable, après 50 ans. L'évolution est le plus souvent favorable à l'arrêt du traitement, avec ou sans traitement correcteur.
- » Parmi les classes médicamenteuses le plus fréquemment mises en cause, on retrouve les glucocorticoïdes, les antibiotiques, les opiacés et les agonistes dopaminergiques.

son état général, en particulier en cas de retentissement sur le sommeil et sur la prise d'aliments ou de boissons. Les principales étiologies du hoquet chronique sont résumées dans le **tableau I** (1, 2).

Le hoquet iatrogène

Comme on peut le constater, les médicaments ne sont pas une cause fréquente de hoquet et représentent souvent un diagnostic d'élimination. Certains auteurs concluent même que le niveau de preuve pour impliquer les médicaments est faible (5).

Lorsque le hoquet est lié à la prise d'un médicament, il survient après quelques prises du produit. Il se répète alors à chaque administration, dans un délai de quelques minutes à quelques heures pour une administration par voie parentérale, mais pouvant aller jusqu'à quelques jours pour une prise orale (2). Une réadministration positive du médicament suspecté, c'est-à-dire une réapparition des symptômes lors de la reprise du traitement, peut confirmer l'étiologie iatrogène du hoquet (3).

Afin d'évaluer la fréquence de cet effet indésirable, nous avons interrogé la base nationale de pharmacovigilance durant la période 1998-2009. Nous avons recensé 96 notifications (soit 0,04 % des notifications) soumises à l'ensemble des 31 centres de pharmacovigilance. La prédominance masculine de cet effet indésirable est notable : le sex-ratio homme/femme est de 11, la moyenne d'âge est de 54,2 ans pour les hommes (extrêmes : 1 mois ; 92 ans) et de 56 ans pour les femmes (extrêmes : 29 ans ; 71 ans). Parmi les classes médicamenteuses le plus souvent mises en cause, les glucocorticoïdes (seuls ou en association avec d'autres médicaments) sont présents dans 32 % des cas, les antibiotiques dans 12 % des cas, les opiacés (morphiniques ou antalgiques de palier II) dans 8 %, les agonistes dopaminergiques dans 6 %, enfin, les anticancéreux et les benzodiazépines, respectivement dans 5 % des cas (**figure, p. 30**). Parmi ces 96 cas, on retrouve 21 cas de réintroduction positive : 9 cas concernent des glucocorticoïdes (seuls ou associés à d'autres médicaments, notamment des antibiotiques ou des agents anticancéreux) ; des antibiotiques sont impliqués dans 4 cas, des agents antinéoplasiques

dans 3 cas, des opiacés dans 2 cas (dont 1 cas de syndrome de sevrage), des antiémétiques dans 2 cas. Six cas concernent des médicaments divers (anticholinestérasique, triptan, anti-inflammatoire non stéroïdien, agent antithyroïdien).

La guérison est sans séquelle dans 78 % des cas, avec ou sans traitement correcteur. Le sujet est non rétabli dans 9 % des cas (traitement arrêté dans 1 seul cas, poursuivi dans les autres cas) et, dans 8 % des cas, l'évolution est inconnue. Deux cas de décès sont également rapportés, 1 cas est sans rapport avec l'effet, l'autre cas concerne un patient sous chimiothérapie.

Lors d'une étude épidémiologique réalisée par le Centre régional de pharmacovigilance de Toulouse (6), H. Bagheri et al. ont procédé à une enquête rétrospective des données de la base nationale de pharmacovigilance entre 1985 et 1997 : 53 observations (soit 0,0005 % de l'ensemble des notifications) concernaient la survenue d'un hoquet. La moyenne d'âge était de 52 ans, avec une prédominance masculine marquée (sex-ratio homme/femme égal à 17). À l'issue de cette étude, les classes thérapeutiques incriminées dans l'apparition du hoquet étaient les corticoïdes (23 %), les psychotropes (15 %, principalement les antidépresseurs non imipraminiques), les médicaments de la sphère neurologique (13 %, principalement les antiparkinsoniens), les antibiotiques (12 %), les médicaments utilisés en cardiologie (7 %, en particulier les digitaux), les antalgiques (6 %, surtout les opiacés) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (6 %). La comparaison de ces 2 études montre, d'une part, que le nombre de déclarations a presque doublé, passant de 53 à 96, probablement grâce, entre autres, à la sensibilisation du corps médical pour ce type

Tableau I. Principales étiologies du hoquet chronique.

Causes	Principales étiologies
Irritatives	Distension ou inflammation de l'œsophage, de l'estomac, du foie, des tumeurs, goitres ou kystes
Infectieuses	Parasitoses, péricardite, encéphalite, méningite, tuberculose, abcès
Métaboliques	Urémie, hyponatrémie, hypocalcémie, hypokaliémie, diabète
Neurologiques	Traumatisme crânien, hypertension intracrânienne
Néoplasiques	Cancer du rein, du pancréas, cancer pulmonaire ou pleural, lymphome malin
Toxiques	Consommation d'alcool excessive, médicaments

Mots-clés

Hoquet iatrogène
Pharmacovigilance

Highlights

Hiccup is a physiological reflex. When becoming chronic, it affects the patient's quality of life and causes a deterioration of general condition.

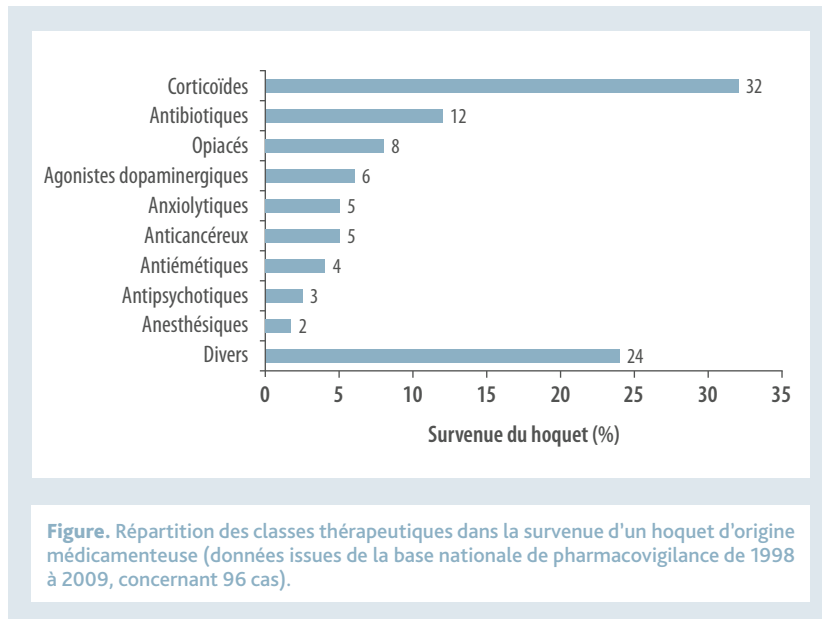
Drugs are an uncommon cause of hiccup and often are a diagnosis of exclusion.

An epidemiologic study of cases notified to the french data base of pharmacovigilance shows a male predominance in the occurrence of this adverse effect, after 50 years. The evolution is usually favorable after discontinuation of treatment with or without corrective treatment.

Glucocorticoids, antibiotics, opioids and dopamine agonists are the most agents commonly implicated.

Keywords

Drug-induced hiccup
Pharmacovigilance



d'effet indésirable ; d'autre part, que la prédominance masculine est toujours marquée et que la survenue du hoquet est toujours plus fréquente après 50 ans. Si on s'attache aux classes thérapeutiques, les corticoïdes restent, avec les antibiotiques, les médicaments le plus souvent suspectés dans la survenue du hoquet. Le pourcentage de cas de hoquet sous glucocorticoïdes est augmenté par rapport à l'étude précédente, sans doute du fait de leur plus large utilisation, notamment dans des protocoles chimiothérapeutiques lors de la prémédication. Les anticancéreux et les analgésiques morphinomimétiques sont également plus souvent impliqués, probablement du fait d'une plus large utilisation et d'une plus grande surveillance de leurs effets indésirables. Nous n'avons plus retrouvé de cas de hoquet sous digitaliques dans la période étudiée, probablement en raison d'une diminution de leur prescription.

Une synthèse de la littérature fondée sur une consultation de la base de données Medline répertorie 98 articles scientifiques, dont 7 articles de revue concernant le hoquet chimiquement induit. Les classes thérapeutiques le plus souvent incriminées sont toujours les glucocorticoïdes et les benzodiazépines (5, 7-9), mais de nombreux cas de hoquet liés à la chimiothérapie (cisplatine, irinotécan, cyclophosphamide) [10, 11], au traitement de la maladie de Parkinson (agonistes dopaminergiques) [12] et à la prise d'opiacés ont également été répertoriés (2). Concernant les glucocorticoïdes, malgré les nombreuses études et recherches étiologiques qui ont été menées jusqu'à aujourd'hui, aucun méca-

nisme d'action engendrant ce phénomène n'a été clairement élucidé (3, 8, 9). R. D. Dickerman et al. suggèrent qu'il existe de nombreux récepteurs aux stéroïdes au sein de la voie efférente de l'arc réflexe du hoquet, incluant la formation médullaire réticulée, le centre de la respiration et l'hypothalamus (9). Les corticoïdes se lient de façon compétitive aux récepteurs stéroïdiens de cet arc réflexe complexe. De plus, les corticoïdes diminueraient le seuil de transmission synaptique au niveau du tronc cérébral. Ces deux facteurs associés engendreraient le hoquet.

Les chimiothérapies à base de cisplatine entraîneraient un réflexe de vomissement par libération de sérotonine des cellules entérochromaffines et des afférences vagales (10). Il est probable que de fortes doses de cisplatine engendrent une plus forte activité des afférences vagales, stimulant ainsi l'arc réflexe et entraînant l'apparition d'un hoquet. Dans certains protocoles chimiothérapeutiques, l'association d'un anticancéreux, notamment de cisplatine, et de dexaméthasone pourrait entraîner une synergie d'action dans la stimulation de l'arc réflexe qui induirait le hoquet. De même, certains antiémétiques tels que l'ondansétron et l'aprépitant, coprescrits dans ce type de traitement, sont également impliqués. Dans une série de cas de patients traités par ondansétron, 21% ont présenté un hoquet, notamment lors de l'association à la dexaméthasone (3).

Hoquet et dopamine semblent également étroitement liés (12, 13). En effet, l'efficacité des agents antidopaminergiques tels que la chlorpromazine, l'halopéridol et le métoclopramide dans le traitement du hoquet laisse supposer que la dopamine joue un rôle important dans l'arc réflexe du hoquet. Toutefois, des cas de hoquet ont été décrits avec des antagonistes dopaminergiques tels que la perphénazine, la clozapine et l'aripiprazole (14, 15). Concernant cette dernière molécule, le rôle potentiel d'une hyponatrémie induite par le traitement a été évoqué. Trois observations de hoquet après l'administration de benzodiazépine à des sujets jeunes et sains durant 2 essais cliniques ont été rapportées (16). Il semblerait que le délai d'apparition du hoquet et sa durée soient liés aux paramètres pharmacocinétiques de la forme pharmaceutique du médicament. L'étude a montré que le déclenchement de ce hoquet pourrait être lié à un reflux gastro-œsophagien provoqué par l'administration de benzodiazépine (effet myorelaxant exercé sur le cardia) et exacerbé, dans certains cas, par la position allongée.

De même, le cas d'une femme atteinte d'un hoquet persistant sous substituts nicotiques a