



Évaluation de la prescription de doxylamine dans le traitement des nausées et vomissements gravidiques : enquête auprès de 752 médecins généralistes

Marie Bouhier de L'Écluse

► To cite this version:

Marie Bouhier de L'Écluse. Évaluation de la prescription de doxylamine dans le traitement des nausées et vomissements gravidiques : enquête auprès de 752 médecins généralistes. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01415031

HAL Id: dumas-01415031

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01415031>

Submitted on 12 Dec 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2016

N°183

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
Discipline : Médecine Générale

Présentée et soutenue publiquement par
Marie BOUHIER de l'ÉCLUSE, épouse NOTARI
Née le 18 juin 1985 à Nantes

Le 1er décembre 2016

**Évaluation de la prescription de doxylamine dans le
traitement des nausées et vomissements gravidiques
Enquête auprès de 752 médecins généralistes**

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Pierre CHABANIER
Rapporteur : Monsieur le Professeur Franck PERROTIN

Membres du Jury

Monsieur le Professeur Dominique DALLAY	Président
Monsieur le Professeur Jacques HOROVITZ	Juge
Monsieur le Docteur Yves MONTARIOL	Juge
Madame le Docteur Marie-Anne COUSTEL	Juge

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Dominique DALLAY

Professeur des universités, Praticien Hospitalier, Gynécologue Obstétricien

Chef du service de gynécologie obstétrique, CHU Bordeaux

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse et je vous en remercie.

Votre expérience bienveillante apporte une grande importance à votre jugement, soyez assuré de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Jacques HOROVITZ

Professeur Émérite des universités, Gynécologue Obstétricien, CHU Bordeaux

Chevalier des Palmes Académiques

Je vous remercie de me faire l'honneur d'accepter de juger ce travail, votre engagement dans l'enseignement et la formation renforce la pertinence de votre jugement.

Monsieur le Docteur Yves MONTARIOL

Médecin Généraliste à Pessac

Maître de conférence associé au Département de Médecine Générale de Bordeaux

Vous vous êtes rendu disponible pour être présent aujourd'hui, veuillez trouver ici mes plus sincères remerciements.

Madame le Docteur Marie-Anne COUSTEL

Gynécologue obstétricienne à la clinique Jean Villar à Bruges

Vous avez accepté de juger ce travail avec disponibilité, je vous en suis très reconnaissante.

Au rapporteur :

Monsieur le Professeur Franck PERROTIN

Professeur des universités, Praticien Hospitalier, Gynécologue obstétricien

Chef du service de gynécologie obstétrique, CHRU TOURS

Merci pour votre lecture attentive et vos conseils précieux, je suis honorée de l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

À mon directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Pierre CHABANIER

Praticien Hospitalier, Gynécologue obstétricien au CHU Bordeaux

Merci Pierre d'avoir accepté de diriger cette thèse et pour ton aide toujours bienveillante, ta gentillesse et ta sollicitude au cours de ces longs mois.

Sois assuré de ma sympathie et de toute ma gratitude.

MERCI à tous ceux qui m'ont aidé dans ce travail

Aux secrétaires des conseils de l'ordre qui ont pris le temps de me répondre, de faciliter ma collecte d'adresses mail et de diffuser mon questionnaire.

À tous les médecins généralistes qui ont accepté de répondre à cette enquête.
Merci à ceux qui m'ont gentiment encouragée dans les commentaires libres ;-)

À Maman, très réactive et efficace pour la relecture et la correction orthographique mais pas que ...

À Steph, qui m'a aidé lorsque l'idée du sujet germait et m'a toujours encouragée avec bonne humeur.

À mon Marco qui m'a soutenu depuis le début ! Merci pour les tableaux et l'aide à la mise en page.

À ceux qui ont partagé toutes ces années avec moi,

À ma famille bien sûr, ma force et ma fierté :

Mes parents à qui je dois tout (cliché mais tellement vrai !!!)

Votre confiance, votre soutien indéfectible m'a toujours encouragée à me surpasser pour que vous soyez fiers de moi.

Vous êtes un modèle pour moi, je vous aime de tout mon cœur.

Mes frères Laurent et Louis, que j'aimerais voir plus souvent, en Sologne, à l'île d'Yeu, à Paris ou... soyons fous...à Bordeaux ;-))

Ma Zoette, qui m'a supportée jusqu'à mon envol dans la chambre du haut, j'ai adoré partager ma chambre avec toi puis t'accueillir à l'internat de Mont2 d'abord et enfin chez nous à Bordeaux...j'ai de la chance d'avoir une petite sœur si chouette !

Au pièces rapportées Alex et Anne-Laure, on vous confie les « deux p'tits ».

Mes grand-parents chéris, mon Bon Papa affectueux et préoccupé (et ta thèse ???), ma Bonne Maman qui m'a donné le goût des choses bien faites et tant d'autres ...

À mes amis, compagnons d'externat (citons Juliette et Camille les sous-colleuses), d'internat, à la bande de rôtis de Mont2 (merci Ju pour la formule) qui a marqué les débuts mémorables de mon internat, Lolo, Oph, Juliette, Olivier, Soaz, JC, Charles et Cyrielle, c'est drôle de nous voir tous aujourd'hui avec alliances et poussettes ! Vous êtes des amis précieux.

Aux Bordelais d'adoption, Raph et Jonath, Jérémie et Amélie, Justine et Mathieu, Julie et Pierre...
À Maïté et aux déjeuners papote à Artigues.

À mes colocs Steph et Pauline, quels bons souvenirs avec vous ! Que ça continue !

À mon amie de toujours : Marine, il y aurait tant à dire... mieux vaut peut être un langage codé ;-)

À ma belle famille, merci de m'avoir confié Marc-Antoine qui me rend heureuse chaque jour.

À toi mon Marco, pour ton amour, ton humour, ta patience, pour la vie avec toi si savoureuse, et pour tout ce qui nous attend, je t'aime.

À mon Félix, ma plus jolie réussite, et à ceux qui viendront ...

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PREMIÈRE PARTIE	2
1 DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE DES NAUSÉES ET VOMISSEMENTS DE LA FEMME ENCEINTE	2
2 PHYSIOPATHOLOGIE	2
2.1 Hypothèses hormonales	3
2.1.1 L'hCG	3
2.1.2 Les œstrogènes	3
2.2 Hypothèse vitaminique : carence en vitamine B6	3
2.3 Hypothèse vestibulaire	4
2.4 Hypothèse digestive	4
2.4.1 Modifications du tractus gastro-intestinal	4
2.4.2 Infection à <i>Helicobacter pylori</i>	5
2.5 Hypothèse olfactive	5
2.6 Hypothèse psychosomatique	5
2.7 Hypothèse prophylactique	6
3 FACTEURS ASSOCIÉS	6
3.1 Facteurs favorisants	6
3.1.1 Facteurs génétiques	6
3.1.2 Age maternel	7
3.1.3 Ethnie	7
3.1.4 IMC maternel	7
3.1.5 ATCD obstétricaux	7
3.1.6 Grossesse multiple	8
3.1.7 Fœtus de sexe féminin	8
3.1.8 Terrain somatique	8
3.1.9 Contexte socio-économique	8
3.2 Facteurs protecteurs	8
3.2.1 Le tabac	8
3.2.2 L'alcool	9
4 ECHELLES DE MESURES	9
4.1 Scores de sévérité des NVG	9
4.2 Score d'évaluation de la qualité de vie	9
5 DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS	9
6 IMPACTS	10
6.1 Impact materno-fœtal	10
6.2 Impact personnel	10
6.3 Impact socio-économique	11
7 PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE	11
7.1 Mesures hygiéno-diététiques	11
7.2 Médecines complémentaires et alternatives	12
7.2.1 Homéopathie	12
7.2.2 Acupuncture et acupression	12
7.2.3 Phytothérapie : le gingembre	13
7.2.4 Compléments vitaminiques : la vitamine B6 ou pyridoxine	14
7.3 Psychothérapie	14
7.4 Traitements pharmacologiques	15
7.4.1 La doxylamine	15
7.4.1.1 Pharmacologie	15

7.4.1.2	Mécanisme d'action sur les nausées et vomissements	15
7.4.1.3	Absorption.....	16
7.4.1.4	Métabolisme et élimination	16
7.4.1.5	Indications	16
7.4.1.6	Effets secondaires et contre-indications.....	16
7.4.1.7	Surdosage.....	17
7.4.1.8	Les études à l'étranger	17
7.4.1.8.1	Histoire du Bendectin®	17
7.4.1.8.2	Etudes cliniques de tératogénicité et d'innocuité de la doxylamine.....	18
7.4.1.8.3	Etudes cliniques d'efficacité thérapeutique de la doxylamine.....	20
7.4.1.8.3.1	Une efficacité prouvée	20
7.4.1.8.3.2	Une efficacité confirmée «par défaut».....	21
7.4.1.8.3.3	Une efficacité préventive ?.....	23
7.4.1.8.3.4	Etudes de doses.....	23
7.4.2	Le métoclopramide ou Primpéran®	24
7.4.3	L'ondansétron ou Zophren®	24
7.4.4	La dompéridone ou Motilium®	25
7.4.5	La chlorpromazine ou Largactil®	25
7.4.6	Le dropéridol ou Droleptan®.....	25
7.4.7	La méthylprednisolone ou Solumédrol®.....	26
7.4.8	La métopimazine ou Vogalène®.....	26
7.5	Traitement de la dyspepsie	26
7.6	Conclusion : la doxylamine, premier recours médicamenteux.....	27

DEUXIÈME PARTIE : ENQUÊTE 28

1	Matériels et Méthodes	28
1.1	Hypothèse et questions de recherche	28
1.2	Type d'étude.....	28
1.3	Population	28
1.4	Questionnaire	29
1.5	Recueil des données et analyse des résultats.....	30
2	Résultats	30
2.1	Nombre de réponses	30
2.2	Profil des médecins répondants (N=752)	31
2.3	Prescription de doxylamine	32
2.3.1	Selon les caractéristiques des médecins.....	32
2.3.2	En première intention après échec des mesures hygiénodététiques.....	33
2.4	Chez les médecins <u>prescripteurs de doxylamine</u> dans le traitement des NVG (N=247)	34
2.4.1	Comment connaissent-ils l'indication ?	34
2.4.2	Connaissance de l'indication selon les caractéristiques des médecins	35
2.4.2.1	Selon le sexe.....	35
2.4.2.2	Selon l'âge	36
2.4.3	La prescrivent-ils en première intention ?	36
2.4.3.1	Si non, quelle est à l'heure actuelle leur prescription de première intention ?.....	37
2.4.3.2	Envisagent-ils de prescrire la doxylamine en première intention à l'avenir ?	38
2.4.3.3	Si non, pourquoi ?	38
2.5	Chez les médecins <u>non prescripteurs de doxylamine</u> dans le traitement des NVG (N=505).....	40
2.5.1	Quels sont leurs freins à la prescription de doxylamine ?	40
2.5.2	Méconnaissance de l'indication selon l'âge.....	42
2.5.3	Quel est leur traitement médicamenteux de première intention ?	43
2.5.4	Envisagent-ils de prescrire la doxylamine en première intention après information ?	43
2.5.5	Si non, pourquoi?.....	44

TROISIÈME PARTIE : DISCUSSION 45

1	Biais de l'étude	45
1.1	Biais de sélection	45

1.1.1	Mode de distribution des questionnaires	45
1.1.2	Echantillon	45
1.2	Biais d'information	45
1.3	Biais de confusion	46
1.4	Biais dans le traitement des données.....	46
2	La prescription de doxylamine dans les NVG.....	46
2.1	Peu de prescriptions en France	46
2.2	Plus courantes par les médecins femmes.....	46
2.3	Plus courantes par les médecins jeunes	47
2.4	Plus courantes par les médecins « impliqués »	47
2.5	Des prescriptions différentes selon le type d'exercice	47
2.6	Des sources d'information variables	48
2.6.1	Selon le sexe du médecin.....	48
2.6.2	Selon l'âge du médecin	48
2.6.3	Selon la qualification ou non du médecin par un diplôme en lien avec la gynécologie obstétrique.....	48
2.7	Notre taux de prescription surestimé ?	48
3	Freins à la prescription de la doxylamine dans le traitement des NVG.....	49
3.1	Méconnaissance	49
3.1.1	De la doxylamine.....	49
3.1.2	De l'indication « traitement des NVG »	49
3.1.3	Conclusion : un manque d'information manifeste	49
3.2	Prescription hors AMM.....	50
3.2.1	Le cadre légal	50
3.2.1.1	Avant 2011 :	50
3.2.1.2	Depuis fin 2011 :	50
3.2.2	Les risques pénaux de la prescription hors AMM	51
3.2.2.1	En cas d'absence d'indication de la mention NR ou hors AMM sur l'ordonnance	51
3.2.2.2	En cas de défaut d'information du patient	51
3.2.2.3	En cas d'absence de validation scientifique.....	52
3.2.3	Concernant la doxylamine dans le traitement des NVG	52
3.3	Crainte des effets secondaires.....	52
3.3.1	Tératogénicité	52
3.3.1.1	Perception des professionnels de santé et réalité	52
3.3.1.2	Dans notre étude : cas de la doxylamine	53
3.3.2	Effet sédatif.....	54
3.3.3	Formule inadaptée en France	54
3.3.4	Galénique non optimisée en France	54
	CONCLUSION.....	55
	RÉFÉRENCES.....	57
	ANNEXES.....	66
	Annexe 1a : Score de Rhodes	66
	Annexe 1b : score de PUQE	67
	Annexe 1c : Score de PUQE modifié	67
	Annexe 2 : Questionnaire en ligne	68
	Annexe 3 : Tableaux récapitulatifs des résultats	71
	ABRÉVIATIONS.....	73
	RÉSUMÉ.....	74

INTRODUCTION

Les nausées et vomissements gravidiques (NVG) sont les symptômes les plus fréquents et considérés comme les plus gênants du début de grossesse. Banalisés par les femmes et les médecins, ils peuvent cependant altérer la qualité de vie des patientes et avoir un impact socio économique non négligeable.

C'est pourquoi une prise en charge par le médecin généraliste, premier recours, est parfois nécessaire. Si les mesures hygiéno diététiques doivent prévaloir avant tout, une pharmacothérapie peut se révéler essentielle pour le bien être des femmes enceintes.

C'est dans ce contexte que j'ai recherché lors d'un remplacement au début de mon activité quels étaient les recours à notre disposition lorsqu'une femme enceinte n'est pas suffisamment soulagée par les mesures non médicamenteuses et que cela retenti sur sa vie personnelle et ou professionnelle.

En France actuellement, aucune molécule n'a l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) pour cette indication.

Mes recherches m'ont appris que la doxylamine est la molécule au profil le plus favorable : je l'ai donc prescrite lorsque l'occasion s'est trouvée. Or, le pharmacien m'a très vite rappelée pour me demander de confirmer ma prescription tant celle-ci lui parraissait saugrenue : un somnifère pour calmer les nausées ? Et de plus chez une femme ENCEINTE ? Son inquiétude m'a indiqué qu'il n'avait pas souvent eu ce genre de prescription sous les yeux...Pourtant, après avoir bien vérifié mes informations, la doxylamine semblait bien appropriée.

La revue Prescrire ainsi que le site du Centre de référence sur les agents tératogène (CRAT) la préconisent en première intention, et ce même en l'absence d'AMM.

Nous avons recherché avec ce travail à savoir si cette molécule était prescrite dans cette indication, par quels médecins et sinon pourquoi ? Par méconnaissance ? Refus de prescrire hors AMM ? Crainte des effets secondaires ?

Une première partie de notre travail rappellera d'abord les généralités sur les nausées et vomissements gravidiques, nous verrons ensuite les différents moyens thérapeutiques à notre disposition pour les soulager.

Nous y présenterons une brève revue de la littérature concernant la doxylamine dans le traitement des NVG.

L'enquête auprès des médecins généralistes fera l'objet de la seconde partie.

Nous discuterons enfin des résultats de cette étude et des perspectives à envisager afin d'optimiser les prescriptions des médecins généralistes dans le contexte qui nous interesse.

PREMIÈRE PARTIE

1 DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE DES NAUSÉES ET VOMISSEMENTS DE LA FEMME ENCEINTE

Les nausées et vomissements liés à la grossesse sont les symptômes les plus fréquents du début de grossesse. Selon les études, entre 50 et 90% des femmes enceintes sont concernées.

Une méta analyse récente menée par une équipe nord américaine recense un taux moyen dans le monde de 70% [1].

Dans la plupart des cas, ces troubles surviennent au cours du premier mois de grossesse, en général avant 8 semaines d'aménorrhée (SA). Un pic de sévérité est décrit entre 9 et 15 SA. 90 % des femmes sont soulagées après 22 semaines de grossesse, les symptômes cessant souvent brutalement [2] et 3 % des femmes s'en plaignent encore au troisième trimestre [3-6].

En moyenne, 77% des patientes ont des NVG s'étalant sur 35 jours.

Bien que dans le langage populaire il soit question de «nausées matinales», en général les symptômes ne se limitent pas au matin. Jusque dans 80% des cas, la nausée s'étend même sur toute la journée ou la nuit [5,7].

Les NVG peuvent être définis comme la combinaison de plusieurs signes cliniques : nausées, haut le cœur (spasmes gastriques), aversion pour les odeurs ou la nourriture, accompagnés ou non de vomissements. Ils sont d'intensité variable, considérés comme légers dans 40% des cas, modérés dans 46% et sévères dans 14 % des cas [8].

Classés dans les « petits maux de la grossesse », ils n'ont pas de retentissement sur la grossesse, ni sur l'état de santé de la mère, ni sur celui de l'enfant à venir. Pourtant ils sont considérés comme les symptômes les plus gênants en terme de durée et d'intensité durant une grossesse [9].

Les NVG sont à différencier des vomissements incoercibles de la grossesse, ou hyperémèse gravidique (HG).

L'HG, considérée comme une complication des NVG, concerne 0,5 à 2 % des grossesses et entraîne une perte de poids (>5% du poids avant la grossesse), une déshydratation, des perturbations acidobasiques, une cétonurie et des déséquilibres électrolytiques et carences nutritionnelles [10-12].

Cette entité à part justifie bien souvent une prise en charge hospitalière, notamment pour une hydratation et un traitement anti émétique par voie intraveineuse [6].

2 PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie des NVG est encore aujourd'hui mal comprise et probablement multifactorielle. Ceci contribue à la difficulté du traitement de ces symptômes.

Plusieurs hypothèses étiologiques sont avancées.

2.1 Hypothèses hormonales

2.1.1 L'hCG

La théorie la plus communément admise est liée à l'hormone gonadotrophine chorionique humaine (hCG). Elle est sécrétée par le corps jaune puis par le placenta.

Cette hypothèse est appuyée sur 2 constatations :

- Le pic de sécrétion de hCG est contemporain du pic des NVG [13].
- les NVG sont plus fréquents et plus sévères dans les situations physiologiques ou pathologiques au cours desquelles le taux de hCG est très élevé : grossesses molaires ou multiples, fœtus porteur de trisomie 21 [14].

Les explications physiopathologiques reliant hCG et NVG ne sont pas bien explicitées aujourd'hui. Il semble que l'hCG a un effet thyroïdope. En effet, la TSH et l'hCG sont deux glycoprotéines avec une homologie de structure et certaines isoformes de l'hCG peuvent interagir avec les récepteurs de la TSH et créer un effet d'hyperthyroïdie biologique, augmentant l'intensité des nausées et/ou des vomissements [15].

La relation entre la production d'hCG et le tableau clinique s'explique aussi par la présence de chémorécepteurs de hCG dans l'*area postrema* (face dorsale du bulbe rachidien à la partie caudale du quatrième ventricule) qui est la « trigger zone » du vomissement [16].

2.1.2 Les œstrogènes

Il a été montré que les taux d'œstradiol sont corrélés à l'intensité des NVG en début de grossesse [17-18].

Cette hypothèse est compatible avec le fait que les œstrogènes contenus dans les contraceptifs oraux peuvent engendrer des nausées et que les femmes ayant expérimenté cet effet secondaire sous pilule ont plus de risques de souffrir de NVG [19].

De plus, il a été décrit que certaines situations à fort taux œstrogénique telles que la faible parité, les grossesses multiples ou molaires, un indice de masse corporelle (IMC) maternel élevé, l'absence de tabagisme ou un fœtus de sexe féminin sont plus à risque de NVG [19].

L'explication physiopathologique est qu'un taux d'œstrogènes élevé ralentit la vidange gastrique et le transit de l'intestin grêle [16].

Néanmoins cette hypothèse reste ambiguë, les résultats variant selon les études [20]. En outre, alors que les NVG sont observés en début de grossesse, les taux d'œstrogènes sont maximaux au troisième trimestre [21].

2.2 Hypothèse vitaminique : carence en vitamine B6

La vitamine B6 (ou pyridoxine) est formée par la flore bactérienne digestive. On en trouve également dans le saumon, la levure, les tomates, le maïs jaune, les épinards, le foie et les yaourts. Elle est stockée au niveau du foie, des muscles et de l'encéphale.

Sa fonction première est d'être une coenzyme essentielle du métabolisme des acides aminés.

Ainsi, la pyridoxine permettrait l'activation de la lysine qui elle-même réduit les NVG dus aux œstrogènes durant la grossesse. Cette vitamine aurait également un rôle dans la synthèse de neurotransmetteurs (sérotonine, dopamine, norépinephrine et gamma amino butyrique) dont la déficience pourrait induire des NVG [22].

Plusieurs études associent une carence en vitamine B6 à l'apparition et la sévérité des NVG. Néanmoins, on ne sait pas si c'est la carence en pyridoxine qui induit les NVG ou si des taux élevés protègent les femmes qui n'en souffrent pas [14].

On verra d'ailleurs que la vitamine B6 fait partie du traitement de référence des NVG dans certains pays.

2.3 Hypothèse vestibulaire

Les NVG partagent beaucoup de similarités avec la cinétose (mal des transports) dépendant du système vestibulaire.

L'appareil vestibulaire situé dans l'oreille interne renseigne l'individu sur sa position dans l'espace et sur ses propres mouvements. La cinétose, sous l'influence de facteurs endocriniens, résulte d'un conflit neurosensoriel entre la vision, la proprioception et le système vestibulaire [20].

La fréquence des vomissements gravidiques serait plus importante chez les patientes ayant des antécédents de mal des transports [19].

Le système vestibulaire a donc été présumé comme jouant un rôle dans les NVG et l'HG [23]. L'évitement des mouvements est d'ailleurs l'une des stratégies spontanément adoptée par les femmes pour réduire les NVG.

En 2008, une étude confirmait un lien entre anomalie du réflexe oculo-vestibulaire et HG. Cependant à ce jour, on ne sait pas s'il s'agit d'une cause ou d'une conséquence [24].

2.4 Hypothèse digestive

2.4.1 Modifications du tractus gastro-intestinal

Les changements physiologiques durant la grossesse, anatomiques et hormonaux, impliquent le tractus gastro-intestinal.

Il a été démontré que l'intensité des NVG est significativement plus élevée chez les femmes enceintes avec dysrythmies gastriques que chez celles dont l'élégastrogramme est normal [25].

Ces dysrythmies gastriques pourraient être liées à une élévation combinée de progestérone et d'œstrogènes [26].

Cependant on ignore si ces dysrythmies gastriques doivent être considérées comme une cause ou une conséquence des NVG.

De plus, si le pic de progestérone coïncide avec le pic d'incidence NVG, aucune différence de taux de progestérone n'a pu être mise en évidence entre les femmes ayant ou n'ayant pas de NVG [20].

D'autre part, l'augmentation de volume de l'utérus et le déplacement des organes intra abdominaux entraînent une modification anatomique de la jonction gastro-œsophagienne pouvant provoquer nausées et reflux.

On note également des NVG plus sévères chez les femmes ayant des antécédents de troubles gastro-intestinaux (gastroparésie diabétique, maladie inflammatoire intestinale, syndrome du colon irritable, maladie coéliquaue, by-pass, RGO) [6].

2.4.2 Infection à *Helicobacter pylori*

L'infection à *Helicobacter pylori* a été associée aux NVG dans de nombreuses études dont beaucoup retrouvent une association significative entre *H. pylori* et HG [27].

La physiopathologie n'est pas bien comprise. Néanmoins, on remarque une amélioration des symptômes de NVG après éradication de la bactérie [28].

Si cela se confirmait, il pourrait être proposé de dépister et de traiter par bi-antibiothérapie et inhibiteur de la pompe à protons les femmes avec des antécédents d'HG, ou qui souffrent de NVG sévères [16].

2.5 Hypothèse olfactive

Les femmes enceintes auraient un odorat plus développé et manifestent fréquemment des aversions pour certains goûts ou odeurs [19].

Cette hyperacuité olfactive serait due à l'augmentation rapide des œstrogènes en début de grossesse et pourrait être un déclencheur notable de nausées.

Quelques rares cas de femmes enceintes avec anosmie congénitale sembleraient appuyer cette hypothèse puisqu'elles ne présenteraient pas de nausées [29].

Néanmoins la théorie de l'hyperolfaction est remise en cause : il s'agirait plutôt d'une aversion à certaines odeurs en lien avec une modulation adaptative du système olfactif qui agirait comme une sentinelle face à des produits potentiellement nocifs (café, cigarette, alcool...) [30].

Aussi, une étude réfute l'idée d'une association entre sensibilité olfactive et intensité des NVG mais considère les nausées comme pouvant être induites par une modification du traitement cognitif de l'information olfactive en début de grossesse [31].

Ainsi, les études sont nombreuses et se contredisent.

L'hypothèse d'un lien scientifique entre olfaction et NVG est donc controversée bien que les femmes enceintes identifient facilement des odeurs leur provoquant des nausées voire des vomissements [32].

2.6 Hypothèse psychosomatique

Beaucoup de théories psychologiques et comportementales tentent d'expliquer les NVG (et surtout l'HG) comme l'expression du rejet de la grossesse : une grossesse non désirée serait susceptible de contribuer à l'apparition de ces symptômes. Cette hypothèse est bien sûr

difficile à prouver, néanmoins, une diminution des hospitalisations pour NVG a été notée suite à la législation de l'IVG.

Pour certains, la femme enceinte peut être en proie à un conflit psychologique opposant désir et non-désir de grossesse avec un refus d'assumer ce non désir. Ce conflit inacceptable refoulé se révélerait à travers les NVG [33].

De même, un stress, un conflit familial, de mauvaises relations conjugales, un manque de soutien de l'entourage ou l'absence de la mère provoqueraient des NVG.

On retrouve aussi dans la littérature un lien entre personnalité de type dépendant, célibat, angoisse, dépression et survenue de NVG et surtout HG [34-35].

Cependant, une fois encore, on ne sait si ces facteurs psychologiques sont une cause ou une conséquence des NVG. Toujours est-il qu'il semble essentiel de ne pas négliger cet aspect psychologique, très probablement intriqué aux autres étiologies évoquées [36-37].

2.7 Hypothèse prophylactique

Plusieurs auteurs considèrent les NVG comme un mécanisme de défense. Il protégeraient la femme enceinte et son fœtus contre de potentiels agents pathogènes ou mutagènes.

Plusieurs observations les ont menés à cette théorie adaptative :

- le pic d'incidence des NVG coïncide avec la période vulnérable de l'embryogénèse (le premier trimestre) et ces symptômes semblent associés à une diminution du risque de fausse couche [38].
- les agents aversifs contiennent des composants néfastes (alcool, café, tabac...)

Aussi, il semble démontré que les NVG sont corrélées aux régimes alimentaires (par exemple, les femmes enceintes consommant plus de céréales et de légumes « fades » ont moins de nausées) [39].

En somme, de nombreuses pistes ont déjà été explorées dans les champs biologique comme psychologique mais aucune ne fait pour l'instant l'unanimité pour expliquer les NVG et l'HG.

3 FACTEURS ASSOCIÉS

De nombreux facteurs ont été associés aux NVG. Si une multitude d'études s'est penchée sur l'épidémiologie des NVG, les associations entre de nombreux facteurs et les NVG ne sont pas clairement établies et les résultats se contredisent. Nous aborderons ici rapidement ceux les plus cités dans la littérature.

3.1 Facteurs favorisants

3.1.1 Facteurs génétiques

Il semble que les filles ou les sœurs de mères ayant souffert de NVG ou HG ont plus de risque d'en souffrir à leur tour, impliquant la transmission génétique et environnementale [40].

La prédisposition génétique est appuyée aussi par l'observation de survenue de mêmes

symptômes lors de la grossesse plus fréquemment chez les jumelles monozygotes qu'hétérozygotes [19].

L'influence des gènes paternels sur la survenue des NVG ne semble, elle, pas en cause [41]. Néanmoins, d'autres facteurs entrent en jeu puisque la récurrence de l'HG pour une même femme n'est pas de 100% lors d'une grossesse ultérieure.

3.1.2 Age maternel

Il a été observé que les NVG sont plus fréquents et plus sévères chez les femmes jeunes. Ceci a été montré dans plusieurs études pour l'HG notamment [42].

Cela pourrait s'expliquer par un taux d'œstrogènes décroissant ou par une meilleure adaptation aux effets des œstrogènes avec l'âge.

En revanche, Weigel a noté une incidence plus élevée des NVG chez les femmes de plus de 35 ans [43] et une étude a montré que les femmes rapportant des NVG tardifs (après 20 SA) sont plus âgées que celles indemnes de symptômes [44].

3.1.3 Ethnie

Nombreuses sont les études ayant recherché un lien entre origine ethnique et survenue des NVG mais les résultats sont très discordants.

Cette variabilité de résultats pourrait s'expliquer par de potentielles variables confondantes représentant des biais importants : les représentations culturelles de la grossesse et des NVG ainsi que le mode de vie, ou les habitudes alimentaires influencent probablement plus les symptômes que l'origine ethnique elle-même [45].

3.1.4 IMC maternel

Là encore, les études sont discordantes. Certaines suggèrent qu'un IMC pré-conceptionnel élevé est associé à un plus grand risque de NVG [38,42,46]. Ceci pourrait trouver une explication hormonale car un taux élevé d'œstrogène est associé à l'obésité.

Mais une autre étude montre en revanche une association entre sévérité des NVG et faible IMC [47].

Une équipe a trouvé une association entre maigreur ou obésité chez des femmes non fumeuses et incidence d'HG. Chez les fumeuses en revanche le poids ne semblait pas influencer [48].

Concernant la prise de poids pendant la grossesse, les femmes souffrant de NVG prennent en moyenne moins de poids durant la grossesse que celles n'ayant pas de symptômes, ce qui se justifie aisément [38].

3.1.5 ATCD obstétricaux

L'association entre NVG et parité ou gestité est controversée : plusieurs études retrouvent une incidence plus forte de NVG chez les femmes nullipares [38,46]. L'explication pourrait encore une fois être liée au taux d'œstrogènes, plus haut chez les nullipares que chez les multipares.

D'autres études néanmoins retrouvent l'association contraire : les femmes multipares incluses dans ces études avaient plus de NVG que les nullipares ou primipares [49,50].

Certains auteurs décrivent une association entre NVG et antécédents de fausses couches

lors de grossesses antérieures [50] ou lorsque il existe une histoire d'infertilité [43]. Enfin, Il semblerait que les femmes ayant souffert de NVG dans une précédente grossesse sont plus susceptibles d'en avoir à nouveau [40], souvent plus importants lors de grossesses ultérieures [51].

3.1.6 Grossesse multiple

Les NVG et l'HG sont plus fréquents au cours de grossesses multiples. L'explication résulte du taux plus élevé d'hCG et d'œstradiol que lors des grossesses avec un fœtus unique [16,50]

3.1.7 Fœtus de sexe féminin

La majorité des études ayant cherché un lien entre NVG et sexe du fœtus retrouve une association entre fréquence de NVG et fœtus féminin [52-55].

Certaines n'ont pas trouvé de lien, mais aucune ne relie fœtus masculin et NVG plus sévères [19].

Une fois encore, un taux d'hCG plus élevé expliquerait ce constat.

3.1.8 Terrain somatique

Des facteurs de risque tels qu'une tendance à avoir le mal des transports [23], des migraines [29] ou des nausées sous contraception œstrogénique [49] apparaissent liés aux NVG.

3.1.9 Contexte socio-économique

Les études montrent que l'incidence des nausées et/ou vomissements chez les patientes ayant une profession type cadre [43] ou un plus haut niveau d'éducation [46] est moindre que chez celles étant au foyer, ou de profession ouvrière avec de plus faibles revenus [5,49]. Ainsi, un statut socio-économique plus faible augmente le risque de souffrir de NVG. Il n'existe pas d'hypothèse scientifique validée pouvant expliquer cette corrélation.

Cependant, on peut imaginer des facteurs influants tels que les habitudes de vie, l'accès aux soins ou l'exposition à divers risques liés au travail [20].

Par ailleurs il a été noté que la prévalence des NVG est plus forte en milieu urbain qu'en milieu rural [56].

3.2 Facteurs protecteurs

3.2.1 Le tabac

Selon de nombreuses études, le tabagisme actif avant ou pendant la grossesse semble associé à une diminution de l'incidence et de la sévérité des NVG [46,48,49,57]. Cela peut s'expliquer par deux observations : le taux d'hCG et d'œstrogènes est plus bas chez les fumeuses et le tabac serait à l'origine d'un émoussement des sens olfactif et gustatif [20].

3.2.2 L'alcool

La consommation d'alcool (≤ 5 fois par semaine) dans les 6 mois précédant la grossesse aurait un effet protecteur contre les NVG [43].

4 ECHELLES DE MESURES

4.1 Scores de sévérité des NVG

Plusieurs scores existent afin de classer la sévérité des NVG. Le « gold standard » est le Rhodes score (*Annexe 1-a*) : The Index of Nausea, Vomiting, and Retching [58]. Il est toutefois difficilement utilisable en pratique courante.

Un score spécifique aux NVG et plus facile d'utilisation a été élaboré par l'équipe de Kören : le Motherisk-PUQE (Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea) (*Annexe 1-b*) [59]. Basé sur 3 items portant sur les 12 dernières heures, il permet de calculer un score de sévérité des NVG en cotant la durée, la fréquence des nausées et la fréquence des vomissements. Un score est attribué permettant de classer les NVG en légers, modérés ou sévères. Ce score ne s'intéresse qu'aux douze dernières heures et peut donc minimiser le résultat, les NVG étant inconstantes dans le temps.

C'est pourquoi l'équipe de Lacasse [60] a validé un PUQE modifié (*Annexe 1-c*) qui s'intéresse aux NVG sur tout le premier trimestre en utilisant les mêmes questions et la même classification.

Ce questionnaire simple peut être proposé aisément en consultation afin d'évaluer l'intensité des symptômes et d'adapter un traitement.

4.2 Score d'évaluation de la qualité de vie

Un score spécifique permet d'évaluer la qualité de vie des femmes enceintes souffrant de NVG. Le NVPQOL (Health-Related Quality of Life for Nausea and Vomiting during pregnancy) [61] contient 30 items, cotés de 1 à 7 points et permet de classer la qualité de vie dans une échelle allant de bonne à très mauvaise. C'est un test utilisé pour les études mais difficilement réalisable en consultation car long à remplir.

5 DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

La recherche d'un diagnostic différentiel doit être effectuée en cas de nausées et/ou vomissements persistants après le premier trimestre de grossesse, ou apparaissant au cours du deuxième ou troisième trimestre [62]. En cas mauvaise réponse au traitement initial des NVG ou HG, de signes de déshydratation ou de perte de poids importante, supérieure à 3 kg, il convient de rechercher d'autres causes de nausées et vomissements [6,11,63-65]

Nous citons ici, sans exhaustivité, les différents diagnostics à éliminer :

Dans la sphère obstétricale : grossesse gémellaire, môle hydatiforme, choriocarcinome ou stéatose hépatique aigue gravidique du troisième trimestre.

Les pathologies abdominales ou urgences chirurgicales: reflux gastro œsophagien sévère, gastroentérite, appendicite, occlusion intestinale, torsion d'annexe, pyélonéphrite, cholécystite, colique néphrétique, ulcère gastro intestinal, hépatite, pancréatite.

Les pathologies neurologiques : syndrome méningé, hypertension intracrânienne.

Les troubles endocriniens : hyperthyroïdie, diabète avec gastroparésie, acidocétose, insuffisance surrénalienne.

Les intolérances ou toxicités médicamenteuses, les intoxications alimentaires.

Les examens complémentaires sont donc à adapter en fonction de la présentation clinique de chacune des patientes afin d'éliminer les différentes pathologies précitées. Cependant, le diagnostic des NVG est clinique et ne nécessite pas d'examen biologique complémentaire lorsque les signes apparaissent au premier trimestre, couplés d'un examen clinique normal [65].

6 IMPACTS

De nombreuses études ont tenté d'évaluer l'impact de ces nausées et vomissements liés à la grossesse.

6.1 Impact materno-fœtal :

Les NVG sont considérés comme bénins car sans conséquence sur l'état de santé de la mère ni sur son fœtus, ils sont d'ailleurs classés dans les « petits maux de la grossesse » [63] et font souvent partie des arguments cliniques en faveur d'une grossesse débutante.

En dehors des situations particulières d'HG, les NVG sont même associés dans la littérature à une diminution des fausses couches, malformations congénitales [66,67], naissances prématurées ou morts fœtales in utero [68] ainsi qu'à une réduction des cas de retard de croissance ou de faible poids de naissance [56,69].

Citons la méta analyse de l'équipe de Weigel qui montre une diminution du risque de fausse couche et de mort fœtale in utero avant 24 semaines chez les femmes souffrant de NVG et ce, de façon proportionnelle à la sévérité des symptômes [66].

Notons cependant que certains cas graves d'HG peuvent engendrer des conséquences très lourdes pour la femme (rupture œsophagienne, syndrome de Mallory Weiss, pneumothorax, neuropathie périphérique et pré-éclampsie) ou pour le fœtus (retard de croissance, mort fœtale) [56].

6.2 Impact personnel

Si l'impact somatique des NVG est bénin, les femmes interrogées décrivent des effets substantiels sur le travail, les tâches ménagères et les relations au sein de leur foyer.

Les résultats de plusieurs études révèlent que les NVG en début de grossesse ont un impact profond sur le bien-être et les activités de la vie quotidienne des femmes [9,70].

99,4% des patientes ressentent les nausées comme un problème et les placent en première position des symptômes ayant un retentissement psychologique sur le début de grossesse

[61].

Dans l'étude de Lacroix, les données fournies par le McGill Nausea Questionnaire indiquent que la nature et l'intensité des NVG sont similaires à celles ressenties par les patients sous chimiothérapie pour cancer [5].

Une étude des relevés statistiques d'avortement au Royaume Uni sur 20 ans suggère même que les NVG peuvent être à l'origine d'interruptions volontaires de grossesses (6 pour 100 000 grossesses) pourtant voulues au départ [71].

6.3 Impact socio-économique

Les arrêts de travail engendrés par les NVG sont à l'origine, entre autre, d'un impact économique non négligeable : une revue récente de la littérature sur le coût des NVG aux Etats-Unis confirme un impact économique important, et justifie encore la nécessité d'une prise en charge précoce et adéquate pour le confort personnel, social et économique des patientes et de leur famille [72].

Les auteurs concluent en insistant sur l'importance de prendre au sérieux les NVG et de mettre en place un traitement précoce et efficace.

En France, 813 000 naissances ont été recensées en 2014.

La France et l'Irlande sont les deux pays les plus féconds d'Europe avec un taux de fécondité de 2,01 enfants par femme en 2012 [73].

Nous ne retrouvons pas de chiffres précis sur le coût des arrêts de travail dus aux NVG en France mais si l'on se base sur les chiffres nord américains indiquant 8,4 jours d'arrêt en moyenne [74] cela semble considérable, ramené au nombre de grossesses.

7 PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

7.1 Mesures hygiéno-diététiques

Des mesures hygiéno diététiques simples sont au premier plan de la prise en charge des NVG, elles suffisent la plupart du temps et doivent être poursuivies lorsqu'un traitement supplémentaire est nécessaire. En plus de constituer des méthodes simples et peu coûteuses, il n'y a pas lieu de se questionner sur leur innocuité.

Les nausées de la grossesse sont calmées par l'alimentation, il est donc conseillé de fractionner les repas, manger en petite quantité et plus souvent (toutes les 1 à 2 heures). Le but est d'avoir un estomac ni vide ni totalement plein. On conseille une alimentation riche en glucides lents et rapides, plus riche en protéines et plus pauvre en graisse. Entre les prises alimentaires il est préconisé de s'hydrater avec des boissons fraîches, en petites quantités.

Les boissons ou bonbons à la menthe sont parfois cités pour réduire les nausées post prandiales.

Il est également recommandé de faire des siestes, la fatigue semblant augmenter les manifestations des NVG [3].

On préférera de ne pas se coucher trop vite après un repas ni sur le coté gauche, cela retardant la vidange gastrique.

Enfin, on suggère d'éviter les odeurs fortes qui sont pourvoyeuses de nausées chez les femmes enceintes [62].

7.2 Médecines complémentaires et alternatives

Les médecines non conventionnelles telles que l'homéopathie, l'acupuncture, la phytothérapie, l'ostéopathie connaissent un engouement important de nos jours. Elles envahissent l'ensemble des magazines en réponse à beaucoup de petits maux de la vie courante. Elles peuvent apporter à certaines patientes une réponse à leurs symptômes.

7.2.1 Homéopathie

L'homéopathie consiste en l'absorption de substances à doses infinitésimales obtenues par dilution. A doses plus élevées, ces mêmes substances produisent sur l'homme sain des symptômes semblables à ceux de la maladie à combattre [75]. L'homéopathie est en partie remboursée en France par l'assurance maladie, ce qui n'est pas le cas dans les autres pays.

Diverses substances existent pour aider les femmes enceintes avec des NVG, on peut citer : *Cocculus*, *Nux vomica*, *Pulsatilla*, *Ipeca*, *Ignatia amara* ou *Sepia* [20].

On notera qu'il n'existe pas ou peu d'écrits scientifiques concernant ces traitements. Aucune indication thérapeutique, aucune posologie et aucune notice ne sont attribuées aux médicaments homéopathiques. En effet, pour ces médicaments, il revient aux professionnels de santé d'en déterminer l'indication (pathologies ou symptômes) et la posologie. L'indication et la posologie sont ainsi adaptées à chaque patient en prenant en compte les données de l'usage traditionnel homéopathique. Ces médicaments peuvent être délivrés par le pharmacien sans prescription médicale [76].

La revue *Prescrire* considère l'efficacité de l'homéopathie équivalente à celle du placebo, et rappelle que seules les dilutions supérieures à la 12^e dilution centésimale sont sans danger pour les femmes enceintes [77].

7.2.2 Acupuncture et acupression

L'acupuncture vient de la médecine chinoise traditionnelle, elle divise le corps en méridiens où les viscères peuvent être traités par l'intermédiaire de points précis sur le corps permettant ainsi de rétablir un équilibre entre les différentes énergies présentes dans le corps du patient [78].

L'acupuncture originelle consistait en la stimulation des différents points par la mise en place d'aiguilles. D'autres modes de stimulations existent aujourd'hui, telles que la pression manuelle mais également l'électrostimulation appelé acustimulation. Cette dernière consiste en l'application d'un faible courant électrique sur des points précis.

Le point d'acupuncture historique concernant les NVG est le point P6 ou point Neiguan, situé à trois travers de doigts en amont du poignet sur sa face interne. Des bracelets d'acupression spécialement conçus pour la stimulation du point P6 sont vendus en pharmacie et en magasin ou sur internet pour le mal des transports ou contre les NVG. Si l'acupuncture ou l'acupression du point P6 est sans danger, il semble que son efficacité soit mise en doute dans des essais versus placebo [3,79].

Cependant les avis divergent puisque l'HAS en France la recommande pour le traitement des NVG avec un grade A [80].

La revue Prescrire considère qu'il faut la proposer tout en restant septique sur son efficacité [77].

Un autre point d'acupuncture est le point KID 21 en sous xiphoïdien. Il est moins connu que le point précédent et doit encore être étudié pour montrer son efficacité, qu'une petite étude iranienne a suggérée versus acupression simulée [81].

7.2.3 Phytothérapie : le gingembre

Cette médecine parallèle consiste à traiter les maladies par les plantes. La seule plante étudiée dans le cadre des NVG est le gingembre, connu depuis longtemps pour traiter l'ensemble des nausées et y compris les NVG [82].

Il s'agit d'une plante originaire d'Asie avec un rhizome aromatique qui est utilisé en cuisine mais également en phytothérapie sous forme de comprimé, gélule ou infusion.

Le mécanisme d'action est flou et plusieurs hypothèses sont avancées : antagoniste de la sérotonine, inhibition de la vasopressine, diminution de la motricité gastrique.

Il semble cependant que son efficacité soit reconnue par une grande partie de la population scientifique. En 2014, une revue de la littérature et méta analyse de 12 essais randomisés incluant plus de 1200 femmes enceintes conclut à l'efficacité du gingembre sur les nausées sans diminution significative des vomissements [83].

En revanche son innocuité n'a pas encore été démontrée scientifiquement et les comprimés alimentaires, boissons ou biscuits au gingembre ne peuvent donc être considérés comme étant inoffensifs.

Ce d'autant plus qu'il existe un problème de transparence quant au contenu des différentes préparations vendues à cet effet [84].

Les effets secondaires peuvent venir du gingembre lui-même ou des excipients contenus dans les gélules. En ce qui concerne le gingembre lui-même, il existe des effets digestifs, cardiovasculaires (anticoagulant notamment) et des interactions avec certains médicaments. Concernant les risques fœtaux les avis sont partagés et certains pays du nord de l'Europe le déconseillent aux femmes enceintes. Par ailleurs il n'existe aucun consensus concernant le dosage et la forme nécessaire au traitement [82,85].

En effet, la dose maximale des Européens et des Nord-Américains est de deux, voire un gramme par jour [86] alors que les Chinois autorisent une dose journalière allant jusqu'à neuf grammes. Cependant, ces derniers l'utilisent peu chez la femme enceinte [82].

L'HAS le recommande pour les NVG en gélule (Grade A) sans préciser le dosage (usuellement en France, on retient la posologie de 4 gélules de 250 mg à répartir sur la journée).

La revue Prescrire quant à elle, appuie le fait que l'efficacité est modeste sur les nausées et nulle sur les vomissements. Elle estime de plus qu'on ne sait rien du devenir des enfants exposés alors qu'un effet androgénique a été évoqué chez l'animal. Le gingembre étant moins étudié que la doxylamine, elle préconise de lui préférer cette dernière [77].

7.2.4 Compléments vitaminiques : la vitamine B6 ou pyridoxine

Bien qu'il n'existe pas de lien scientifiquement établi entre étiologie des NVG et déficit vitaminique spécifique, le collège américain des gynécologues obstétriciens recommande la prise de compléments multivitaminiques en périconceptionnel aux femmes avec antécédents de NVG ou d'HG [10].

L'efficacité de la vitamine B6 dans le traitement des NVG est controversée : deux études retrouvent une diminution de la sévérité des nausées mais pas d'action significative sur les vomissements [87,88].

Une étude plus récente comparant l'effet d'une supplémentation à 10 mg de vitamine B6 versus une dose plus faible à 1,28 mg par jour ne retrouve pas d'effet significatif sur le soulagement des NVG [22].

Prescrire estime qu'il n'y a pas d'efficacité démontrée et qu'il est donc inutile d'exposer les femmes enceintes aux effets secondaires de cette molécule (neuropathie lorsqu'elle est utilisée à des doses supérieures à 100 mg/j).

Il n'y a pas de risque malformatif [89].

Comme il a été dit plus tôt, les dosages disponibles en France ne sont pas adaptés. A noter qu'en Espagne, en Inde, en Argentine, au Chili, au Canada, aux Etats-Unis et en Israël la pyridoxine est associée à la doxylamine dans une forme à libération prolongée (LP), spécifiquement recommandée dans le traitement des NVG.

7.3 Psychothérapie

Comme nous l'avons vu plus haut, certains facteurs psychologiques sont associés aux NVG. Il semble donc essentiel d'avoir une approche psychosociale en plus de l'approche médicale simple pour prendre en charge ce type de symptômes [90].

Les différentes psychothérapies ayant été étudiées dans le traitement des NVG sont le soutien psychologique des patientes, les thérapies de modification de comportements ainsi que l'hypnose [89].

La psychothérapie de soutien peut facilement être réalisée par le médecin généraliste. En lui permettant de verbaliser ses angoisses, un des buts est d'essayer de comprendre les sentiments contradictoires de la patiente vis-à-vis de sa grossesse en cours [91].

La psychothérapie permet aussi d'améliorer l'observance du traitement et donc de limiter des thérapeutiques plus agressives ou le recours à l'hospitalisation.

L'intérêt du « support social » du conjoint et par extension de l'entourage fait partie

intégrante de cette psychothérapie et donc du traitement [90]. L'entourage doit être impliqué dans la prise en charge.

La thérapie comportementale visant à éviter les stimuli qui provoquent les nausées peut être proposée.

L'hypnose et les thérapies de relaxations sont également proposées dans ces indications [92].

Dans certaines HG rebelles à tout traitement, des mesures d'isolement thérapeutique sont pratiquées dans les hôpitaux. Les différents acteurs de terrains et auteurs sont divisés sur cette pratique [93].

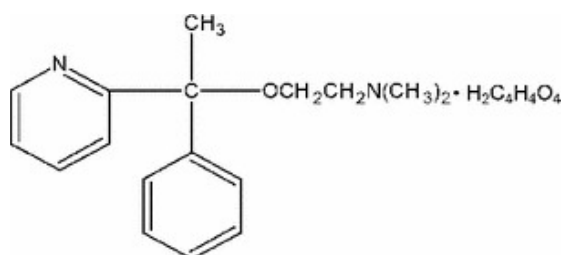
La prise en charge psychologique outre-Atlantique semble plus développée. Au Canada, le programme Motherisk fournit depuis 1995 des informations et conseils aux femmes enceintes. Le programme dispose notamment d'une ligne « SOS nausées de grossesse » disponible en anglais et en français afin de proposer une écoute téléphonique aux femmes souffrant de ces symptômes et, le cas échéant, les orienter vers divers plans thérapeutiques. Il faut noter que Motherisk, affilié à l'université de Toronto, est développé grâce au soutien du laboratoire pharmaceutique canadien Dushesnay®. Ce dernier est spécialisé dans les traitements réservés aux femmes enceintes et commercialise le seul traitement avec une AMM pour les NVG au Canada : le Diclectin® (association de doxylamine et pyridoxine).

7.4 Traitements pharmacologiques

7.4.1 La doxylamine

7.4.1.1 Pharmacologie

Le succinate de doxylamine est un antihistaminique H1 de la classe des éthanolamines ayant un effet sédatif et anticholinergique [94].



7.4.1.2 Mécanisme d'action sur les nausées et vomissements

La doxylamine inhibe directement l'action de l'histamine en bloquant les récepteurs H1 du système vestibulaire et indirectement en diminuant la stimulation du centre de vomissement. De plus l'inhibition des récepteurs muscariniques périphériques (en particulier tractus digestif, nerf vague et vestibule) diminuerait la réponse émétique [6].

7.4.1.3 *Absorption*

La concentration maximale dans le sang est obtenue en moyenne 2 heures après la prise orale du succinate de doxylamine.

7.4.1.4 *Métabolisme et élimination*

La demi-vie d'élimination plasmatique est en moyenne de 10 heures. Comme tous les médicaments, le succinate de doxylamine persiste dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies.

Le succinate de doxylamine est partiellement métabolisé dans le foie par déméthylation et N-acétylation.

Les différents métabolites issus de la dégradation de la molécule sont quantitativement peu importants puisque 60 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines sous forme de doxylamine inchangée.

7.4.1.5 *Indications*

En France une seule indication est mentionnée dans le RCP : l'insomnie occasionnelle de l'adulte.

La posologie recommandée est de 7,5 à 15 mg par jour (soit ½ à 1 comprimé par jour) à prendre 15 à 30 minutes avant le coucher. Elle peut être portée à 30 mg par jour (soit 2 comprimés par jour) si nécessaire.

Au Canada, aux États Unis et récemment en Israël, une association sous une forme à libération prolongée de doxylamine dosée à 10 mg et de vitamine B6 dosée à 10 mg est commercialisée dans le but de traiter spécifiquement les NVG.

La posologie recommandée est de deux comprimés au coucher, la forme à libération prolongée permettant une biodisponibilité systémique le matin. Si nécessaire, il est possible de prendre un autre comprimé le matin voire un quatrième comprimé l'après midi si les symptômes persistent plus tard dans la journée.

On retrouve cette même association de molécules, recommandée aux mêmes posologies dans le traitement spécifique des NVG en Espagne Cariban® (Inipsa) et en Argentine Epidac® (Eurolab).

7.4.1.6 *Effets secondaires et contre-indications*

Le profil d'effet indésirables de la doxylamine est celui des anticholinergiques: constipation, sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, rétention urinaire, palpitations cardiaques et un effet sédatif pouvant être à l'origine d'une somnolence.

Ses contre-indications sont l'hypersensibilité à la doxylamine ou à l'un des excipients, l'âge inférieur à 15 ans, et celles des anticholinergiques : antécédent de glaucome aigu par fermeture de l'angle, risque de rétention aigue d'urine (troubles urétroprostatiques).

7.4.1.7 *Surdosage*

Les premières manifestations de l'intoxication aiguë sont une somnolence et des signes de la série anticholinergique: agitation, mydriase, paralysie de l'accommodation, sécheresse de la bouche, rougeur de la face et du cou, hyperthermie et tachycardie sinusale. Délire, hallucinations et mouvements athétosiques sont plus souvent observés chez les enfants; ils annoncent parfois la survenue de convulsions qui sont des complications rares d'intoxications massives. Même en l'absence de convulsions, l'intoxication aiguë par la doxylamine est parfois responsable d'une rhabdomyolyse qui peut se compliquer d'une insuffisance rénale aiguë. Cette atteinte musculaire n'est pas exceptionnelle, ce qui justifie son dépistage systématique par la mesure de l'activité de la créatine phosphokinase (CPK). Le traitement est symptomatique. Lorsque la prise en charge est précoce, l'administration de charbon activé (50 g chez l'adulte, 1 g/kg chez l'enfant) est souhaitable.

7.4.1.8 *Les études à l'étranger*

7.4.1.8.1 **Histoire du Bendectin®**

La littérature anglo-saxonne est prolifique au sujet de la doxylamine dans les NVG. En effet, grand nombre d'études ont concerné le Bendectin® (association de 10mg de doxylamine et 10mg de pyridoxine) suite à la remise en cause de son innocuité qui a entraîné son retrait du marché américain en 1983. L'histoire de ce médicament est instructive:

Le Bendectin® est approuvé aux États Unis en 1956 par la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement spécifique des NVG. La formulation à l'origine contenait en plus de la doxylamine et pyridoxine un antispasmodique : l'hydrochlorure de dicyclomine. Une étude d'efficacité de chacun des composants versus placebo désigne la doxylamine comme étant le principe actif majeur du Bendectin® et la pyridoxine comme ayant un effet prouvé sur les nausées mais pas sur les vomissements. Devant l'absence d'effet de la dicyclomine cette dernière sera retirée de la formule en 1978 [95].

Pendant presque 30 ans, le Bendectin® est le seul traitement spécifique des NVG et est prescrit à près de 30% des femmes enceintes aux Etats Unis.

Il est également prescrit dans cette indication au Canada, en Allemagne, au Royaume Uni, en Espagne et en Suisse ainsi qu'en Amérique du Sud et en Inde. Il aurait été utilisé par plus de 33 millions de femmes dans le monde entre 1956 et 1983 [96].

À la fin des années 70, début des années 80, quelques études épidémiologiques associent le Bendectin® à certaines malformations spécifiques [97-100].

Dans le contexte anxiogène de l'époque, les médias américains s'emparent de ces doutes en annonçant même un scandale bien pire que celui de la thalidomide [101].

En 1980, la FDA charge un groupe d'experts indépendants de faire le point sur ces suspicions. Le comité conclut à l'absence de preuves scientifiques reliant le médicament à un risque accru de malformations congénitales chez l'homme [102]. Néanmoins, ce comité recommande d'affiner l'indication aux « NVG ne répondant pas aux mesures hygiéno diététiques seules ».

Malgré cette intervention de la FDA les procès se multiplient contre le laboratoire [95].

De nombreuses grandes études épidémiologiques et deux méta-analyses indépendantes en cours à cette époque écartent la possibilité d'un effet tératogène du Bendectin® [103,104]. Mais en 1983, devant les coûts d'assurance engendrés par ces poursuites et bien qu'aucune preuve de tératogénicité n'ait été apportée lors des différents procès, le laboratoire Merrell Dow Pharmaceuticals® retire volontairement le Bendectin® du marché et stoppe la production mondiale.

Le médicament, toujours approuvé par la FDA, a cependant été conservé au Canada sous le nom de Diclectin® par le laboratoire Duchesnay®.

L'équipe de Kutcher publie en 2002 une analyse écologique confirmant les résultats des nombreuses études épidémiologiques : en effet, suite au retrait du marché américain du Bendectin®, aucune diminution de l'incidence des malformations congénitales ne fut observée. Ce constat appuie le fait que le Bendectin® n'a pas été à l'origine de malformations lors de son utilisation.

Par contre, les hospitalisations pour NVG doublèrent après son retrait du marché américain [105].

En 2004, l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recommande la doxylamine associée à la pyridoxine comme pharmacothérapie de première ligne (niveau A) [10].

En 2007, Motherisk, programme clinique de recherche et d'enseignement réputé au Canada recommande le Diclectin® en première intention dans son algorithme destiné en particulier aux médecins généralistes [106].

Depuis avril 2013, Le Diclegis®, équivalent du Diclectin® canadien, est de retour sur le marché américain, approuvé par la FDA, 30 ans après le retrait du marché du Bendectin®.

7.4.1.8.2 Etudes cliniques de tératogénicité et d'innocuité de la doxylamine

Les études de tératogénicité chez le lapin ou le rat, aussi bien que de grandes études épidémiologiques n'ont pas retrouvé de lien entre l'exposition au Bendectin® dans le premier trimestre de la grossesse et la survenue de malformations congénitales, la mortalité périnatale ou le retard de croissance fœtale [107].

L'évaluation de l'innocuité de la doxylamine au cours du premier trimestre de la grossesse, en général associée à la pyridoxine a porté sur plusieurs dizaines de milliers de femmes incluses dans de nombreuses cohortes ou études cas témoins.

Si une étude au Royaume Uni publiée en 1983 [99] concluait à un lien entre exposition au Debendox® et fente palatine chez l'enfant à naître, ces résultats ne furent pas confirmés par deux études de plus grande ampleur. La première incluant 86 283 naissances entre 1965 et 1979, dont 139 enfants avec une fente palatine retrouve un RR de 0,64 (95% IC 0,12-3,34). La seconde incluant 17 640 naissances entre 1976 et 1979 dont 31 enfants avec fentes palatines montre un RR de 0,37 (95% IC 0,09-1,47) [108].

De même pour l'étude du Dr Rothman [97] dont les résultats supposaient un lien entre l'exposition au Bendectin® et des maladies cardiaques congénitales qui ne fut pas confirmé par des études ultérieures [109].

Une association entre Bendectin® et sténose du pylore fut également suspectée [98] mais non confirmée ensuite [110].

De nombreuses autres études ont confirmé l'innocuité de l'association doxylamine-pyridoxine chez la femme enceinte et notamment deux grandes méta-analyses.

La première, publiée en 1988, incluant 5 études cas témoins avec un OR global à 0,95 (95% IC 0,62-1,45) et 12 cohortes avec un RR global estimé à 1,27 (95% IC 0,83-1,94) [103].

La deuxième, celle de l'équipe de Mc Keigue qui regroupe l'ensemble des études (16 cohortes et 11 études cas-témoins) entre 1963 et 1993. Elle conclut à l'absence de différence de risque de naissance avec malformation entre les enfants nés de mères ayant pris Bendectin® durant leur grossesse et les enfants dont les mères n'en ont pas pris, le risque relatif global étant évalué à 0,95 (95% IC 0,88-1,84) [104].

Ainsi, la doxylamine, associée à la pyridoxine, a été étudiée sur un total de plus de 200 000 femmes enceintes, ce qui est plus que n'importe quel autre médicament au cours de la grossesse, toutes indications confondues.

Aucune étude n'a pu démontrer l'existence d'un modèle homogène de malformations caractéristiques chez les enfants exposés in utero au Bendectin® : il n'existe pas de « bendectin syndrome » [111].

Il semble actuellement établi que la doxylamine n'est pas associée à un risque accru de malformations congénitales.

De plus, une étude prospective observationnelle de la formule à libération prolongée de l'association doxylamine-pyridoxine a montré l'absence d'augmentation des effets secondaires maternels (fatigue, somnolence) ou de risques fœtaux chez des femmes ayant pris des doses plus importantes (jusqu'à 12 cp par jour) que celles usuellement recommandées [112].

En 2009, l'équipe de Nulman publie une étude sur les effets à long terme du Diclectin® qui montre l'absence d'effet néfaste sur le développement neuropsychologique des enfants ayant été exposés in utero.

Cette étude de cohorte observationnelle a suivi 3 groupes d'enfants : 45 dont la mère avait eu des NVG et pris Diclectin®, 47 dont la mère avait eu des NVG mais n'avait pas pris Diclectin®, et 29 dont la mère n'avait pas eu de NVG. Les données ont été recueillies durant la grossesse et de 6 à 9 mois après la naissance puis, les enfants ont passé entre l'âge de 3 et 7 ans une série de tests psychologiques. Parallèlement, les mères ont été évaluées pour le QI et le statut socio-économique.

Les résultats laissent entendre que les NVG auraient un effet stimulant sur le développement neuropsychologique des enfants et ne montrent pas d'effet néfaste du Diclectin® à long terme [113].

En 2013, le Diclegis® est classé par la FDA en catégorie A indiquant que des études adéquates et bien contrôlées n'ont pas démontré un risque pour le fœtus dans le premier trimestre de grossesse ni par la suite [114].

7.4.1.8.3 Etudes cliniques d'efficacité thérapeutique de la doxylamine

7.4.1.8.3.1 Une efficacité prouvée

La première étude publiée fut celle de Geiger et coll en 1959 évaluant en double aveugle Bendectin® versus placebo chez 109 femmes enceintes. 95% des femmes déclaraient être soulagées par le Bendectin® versus 65% par le placebo. 23 des 52 patientes sous Bendectin® furent même totalement soulagées [115].

En 1971, un autre essai randomisé en double aveugle montrait une amélioration des NVG dans 70,7% ($n=41$) des cas sous Debendox® (l'équivalent britannique du Bendectin®) contre 55% sous placebo ($n=40$) [116].

En 1977, une comparaison en double aveugle avec schéma en cross over a été menée entre Debendox® avec 10 mg de pyridoxine supplémentaire et un placebo avec 10 mg de pyridoxine, chez 56 femmes souffrant de NVG durant les 10 premières semaines de grossesse. Des différences significatives dans la sévérité des nausées ont été mises en évidence quand le placebo donné la première semaine était échangé contre le produit actif la semaine suivante. Le Debendox® était également significativement plus efficace sur les vomissements et les haut-le-cœur [117].

Deux autres essais contrôlés sur l'efficacité de chacun des composants du Bendectin® originel ont été menés par le fabricant du médicament Merrell Dow Pharmaceuticals® [95]. Le premier a comparé l'efficacité sur les NVG chez 716 femmes de la doxylamine + dicyclomine, doxylamine seule, dicyclomine seule et placebo.

Le deuxième évaluait tous les composants du Bendectin® (dont la pyridoxine seule ou associée) chez 2 300 femmes souffrant de NVG.

Les résultats confirmèrent la supériorité du Bendectin® versus placebo et l'action majeure de la doxylamine, tandis que la pyridoxine avait un effet démontré sur les nausées mais pas sur les vomissements. Par contre la dicyclomine ne montra pas d'efficacité seule et fut donc retirée de la formule en 1977.

Une revue publiée en 2002 reprenant les études d'innocuité et d'efficacité des différents traitements des NVG conclue à la sécurité et l'efficacité des antihistaminiques et notamment de la doxylamine [118].

C'est en 2010 que l'étude de Koren et coll [119] fut menée aux États Unis pour confirmer l'efficacité de la formule à libération prolongée de la doxylamine + pyridoxine (Diclectin®) dans le but de réintroduire ce médicament sur le marché américain. Il s'agissait d'un essai randomisé en double aveugle multicentrique contrôlé, incluant 256 femmes souffrant de NVG, entre 7 et 14 semaines de grossesse. 131 femmes recevaient Diclectin® et 125 le

placebo durant 14 jours. L'évaluation se faisait grâce au score de PUQE (Pregnancy Unique Quantification of Emesis scale) qui prend en compte à la fois les symptômes physiques (nausées, vomissements, haut-le-cœur) et la qualité de vie.

Les résultats montrèrent une efficacité du médicament significative comparée au placebo pour l'amélioration quotidienne des symptômes cliniques et du bien être global.

Les femmes ayant reçu le médicament avaient moins eu recours aux médecines alternatives pour soulager leurs NVG et ont déclaré perdre moins de temps au travail que celles sous placebo.

48,9 % des femmes sous Diclectin® ont souhaité poursuivre le traitement après l'étude contre 32,8% de celles sous placebo.

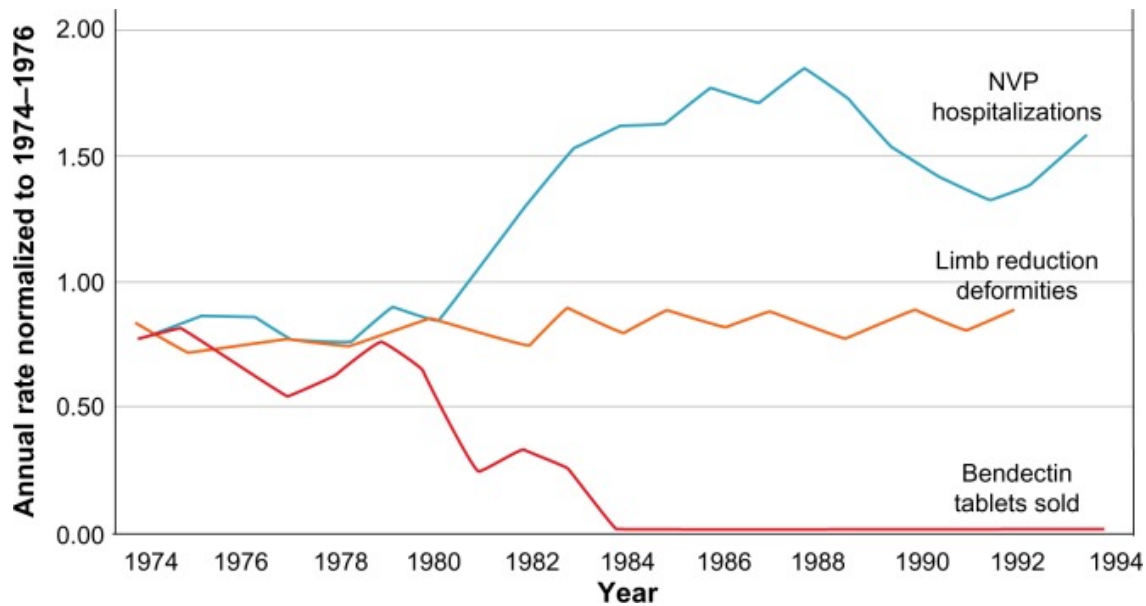
Une plus petite étude de cohorte prospective conduite en Israël entre 2008 et 2010 [120] a suivi 163 femmes pour comparer l'association en vente libre de succinate de doxylamine 25 mg et pyridoxine 50 mg avec le métoclopramide. L'efficacité semblait équivalente (69% versus 72%, $p=0,65$) mais nous notons que ces résultats sont à interpréter avec prudence au vu des faibles effectifs exploitables à la fin de l'étude : 29 femmes dans chaque groupe. En effet, les auteurs précisent que malgré une information sur la non tératogénicité des molécules, 1/3 des femmes n'ont pas pris le traitement recommandé.

De plus, on note une hétérogénéité des deux groupes quant à la sévérité des symptômes : au début de l'étude, les NVG étaient considérés comme modérés à sévères par 97% des femmes sous association doxylamine-pyridoxine versus 69% dans le groupe contrôle.

L'association fut néanmoins considérée par les auteurs comme une alternative efficace et sûre dans les pays où le Diclectin® n'est pas commercialisé [121].

7.4.1.8.3.2 Une efficacité confirmée «par défaut»

L'analyse écologique de Kutcher et coll [105] publiée en 2003 confirme rétrospectivement l'effet thérapeutique efficace de l'association doxylamine-pyridoxine en montrant une très nette augmentation des hospitalisations pour NVG non contrôlés suite à la diminution de prescription puis au retrait du marché du Bendectin® aux États Unis, laissant les femmes enceintes américaines sans médicament pour les NVG approuvé par la FDA.

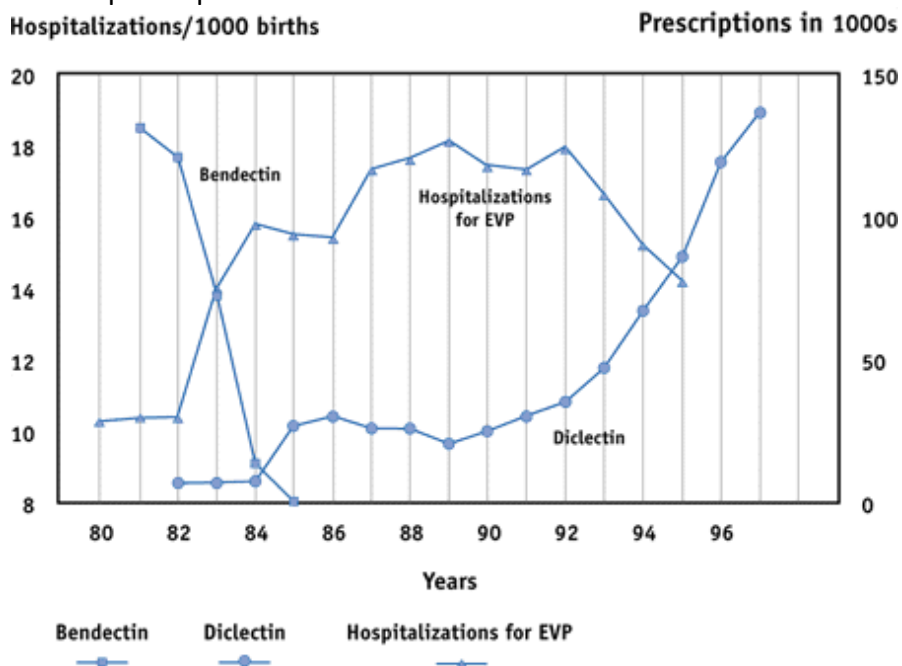


from Kutcher JS, Engle A, Firth J, Lamm SH. Bendectin and birth defects. II: Ecological analyses. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2003;67(2):88-97.

- NVP hospitalizations : hospitalisations pour NVG (données du National Center for Statistics)
- Limb reduction deformities : malformations par réduction de membre (données des Centers for Disease Control)
- Bendectin tablets sold : comprimés de Bendectin® vendus (données de la FDA)

De même, au Canada, l'impact du retrait du Bendectin® fut observé par Neutel et coll [121] qui montrent une augmentation des admissions et des durées d'hospitalisation pour vomissements de la grossesse non contrôlés entre les années 1980-1982 (20 000 jours d'hospitalisation chaque année) et 1984 (31 295 jours d'hospitalisation) soit une augmentation de 50% alors qu'il était retiré du marché américain.

À l'inverse, on remarque une diminution des hospitalisations concomitante à l'augmentation du nombre de prescription de Diclectin® dans les années 90.



*Canadian Compuscript, 1981-1997. Quoted by permission.

HOSPITALIZATIONS FOR EXCESSIVE VOMITING IN PREGNANCY (EVP) AND BENDECTIN/DICLECTIN USE* IN CANADA

Les coûts engendrés entre 1983 et 1987 sont estimés à 16 millions de dollars au Canada et 73 millions de dollars aux États Unis, sans compter les consultations en ville ou les arrêts de travail.

On rappelle aussi qu'aucune baisse du taux de malformations congénitales ne fut observée durant cette période de retrait du médicament [121].

Une étude observationnelle prospective américano-canadienne a montré en 2000, alors que le Diclectin® est disponible au Canada mais pas aux États Unis, une perte de poids plus importante chez les femmes américaines souffrant de NVG, un plus grand nombre d'hospitalisations et d'arrêts de travail. Si le caractère observationnel de l'étude ne permet pas d'aboutir à une relation de causalité, les auteurs concluent que l'absence d'un médicament approuvé pour des symptômes de NVG peut être associée à des effets néfastes sur la santé, injustifiés et évitables [122].

7.4.1.8.3.3 Une efficacité préventive ?

Un essai randomisé contrôlé a récemment montré l'efficacité préventive du Diclectin® chez les femmes ayant souffert de NVG sévères ou de HG lors d'une grossesse précédente. Un groupe de femmes commençaient Diclectin® dès le résultat positif du test de grossesse et l'autre groupe ne débutait le Diclectin® que lors de l'apparition des premiers symptômes de NVG.

Il y avait 2,5 fois moins de cas de NVG modérés à sévères dans le groupe « préventif » que dans le groupe témoin (15,4% contre 39,13%, $p=0,05$) [123].

7.4.1.8.3.4 Etudes de doses

Deux études prospectives au Canada ont été faites afin de déterminer la posologie optimale du Diclectin®.

La première a montré que les femmes prenant 4 comprimés par jour au lieu de 2 initialement étaient significativement mieux soulagées quant aux nausées et aux vomissements selon le score de PUQE (7,5 versus 6,1 après doublement de la dose, $p=0,02$) [121].

La deuxième qu'une augmentation des doses (jusqu'à 12 comprimés par jour) permet une amélioration de l'efficacité du Diclectin® [112].

Les auteurs concluent que les femmes enceintes sous Diclectin® sont souvent sous dosées et qu'il est nécessaire d'adapter les doses à l'IMC et à la sévérité des symptômes.

7.4.2 Le métoclopramide ou Pimpéran®

Cette molécule est un neuroleptique de la famille des benzamides. C'est un stimulateur de la motilité intestinale. Il semble qu'il n'y ait pas de risque malformatif en cas de prise au cours de la grossesse [62, 125,126].

Comme un agent de la motilité de l'estomac, il peut être utile pour les femmes qui souffrent aussi de brûlures d'estomac et d'indigestion. Pourtant, l'efficacité du métoclopramide dans les NVG n'a été que peu documentée [62].

En pratique, Le CRAT et la revue Prescrire proposent le métoclopramide en seconde intention, en cas d'inefficacité ou d'effet indésirable mal supporté de la doxylamine [77].

Son profil d'effets indésirables comprend une sédation, des effets extra-pyramidaux, une accélération du transit. A noter qu'en cas d'utilisation tout au long de la grossesse, des cas de sevrage chez le nouveau-né ont été décrits nécessitant une surveillance particulière.

Les contre-indications sont une hypersensibilité au métoclopramide, une contre-indication à la stimulation de la motricité intestinale, un antécédent de dyskinésie tardive aux neuroleptiques, phéochromocytome, méthémoglobinémie, ou l'association aux médicaments anti-parkinsonniens [127].

7.4.3 L'ondansétron ou Zophren®

Il s'agit d'un antagoniste du récepteur de la sérotonine.

Ce médicament est surtout utilisé chez les patients cancéreux mais il trouve aussi une indication hospitalière dans le traitement des HG.

Aucune étude n'a démontré son efficacité pour le soulagement des vomissements modérés de la grossesse. Les études épidémiologiques réalisées au cours de la grossesse reposent sur environ 1500 femmes enceintes exposées à l'ondansétron au premier trimestre. Elles n'ont pas mis en évidence de conséquence notable pour l'enfant à naître [77].

Le CRAT est rassurant concernant les effets secondaires, cependant, la FDA a récemment alerté sur un possible risque de dysrythmie cardiaque [62].

Les effets indésirables des sétrons sont une constipation, des troubles du rythme cardiaque, des convulsions et des troubles extra-pyramidaux. L'association avec d'autres médicaments allongeant le QT de l'électrocardiogramme (par exemple l'ocytocine ou un beta-2stimulant utilisés parfois près de l'accouchement) augmente le risque de troubles du rythme cardiaque.

La Revue Prescrire précise donc qu'il vaut mieux éviter d'y exposer les femmes enceintes, d'autres options dont les bénéfices et les risques sont mieux connus étant à notre disposition [77].

7.4.4 La dompéridone ou Motilium®

Il s'agit d'un antagoniste de la dopamine qui agit en stimulant la motricité intestinale.

Selon le CRAT, il n'existe pas beaucoup d'études concernant ce médicament au cours de la grossesse. Depuis sa longue commercialisation, il n'y a pas eu d'éléments inquiétants concernant d'éventuels effets secondaires. Cependant ce traitement ne relève pas de la première intention, mais plutôt du 3ème recours après la doxylamine, le métoclopramide et le zophren.

Une seule étude chez 146 femmes exposées à la dompéridone au début de leur grossesse n'a pas montré d'augmentation du risque de malformation chez l'enfant à naître [128].

Cette molécule est par ailleurs tératogène à fortes doses chez l'animal (anomalies du squelette, oculaires et cardio vasculaires).

Estimant sa balance bénéfices-risques défavorable, la revue Prescrire écarte totalement cette possibilité devant des risques d'effets indésirables cardiaques à type de troubles ventriculaires et de mort subite.

Les contre-indications sont l'hypersensibilité à la dompéridone, la tumeur hypophysaire à prolactine mais également lorsqu'il existe une contre-indication à la stimulation de la motilité intestinale [127].

7.4.5 La chlorpromazine ou Largactil®

Il s'agit d'un anti-psychotique neuroleptique avec des propriétés anti-dopaminergiques.

Ce traitement plutôt indiqué lors des formes majeures telles que l'HG, n'est pas déconseillé par le CRAT.

Des études n'ont montré aucune augmentation du risque de malformations durant la grossesse [118].

Cependant, lors de la prise au troisième trimestre de la grossesse à fortes doses, des symptômes transitoires (de type extrapyramidal et/ou atropinique) peuvent parfois apparaître chez le nouveau né dans les premiers jours de vie. Il s'agit principalement d'une hypertonie, de trémulations, de troubles respiratoires et d'une distension abdominale [62].

Les contre-indications sont l'hypersensibilité au Largactil®, antécédent de glaucome par fermeture de l'angle, antécédent d'agranulocytose. Ce traitement présente de nombreuses possibilités d'interactions avec d'autres médicaments [127].

7.4.6 Le dropéridol ou Droleptan®

Le dropéridol est un neuroleptique sédatif aux propriétés anti dopaminergiques, utilisé entre autres dans les états d'agitation.

Cette molécule est aussi utilisée dans le traitement de l'HG [129].

Le dropéridol n'est pas tératogène chez l'animal.
Ses effets indésirables sont notamment de type extrapyramidal et cardiaque (troubles du rythme).

Les études publiées chez des femmes exposées au dropéridol au 1er trimestre de grossesse sont peu nombreuses et peu puissantes statistiquement, mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour [130,131].

Ces études montrent une efficacité du dropéridol sur les NVG.

Le CRAT lui préfère néanmoins la chlorpromazine.

7.4.7 La methylprednisolone ou Solumédrol®

Les corticoïdes sont habituellement prescrits lors de nausées et vomissements induits par la chimiothérapie anticancéreuse. On suspecte des cas de survenue de fentes labiales, de retard de croissance intra-utérin, de possible insuffisance surrénalienne. De plus, les études évaluant leur efficacité sont contradictoires. Il est donc recommandé de ne pas les utiliser au premier trimestre de la grossesse dans cette indication [62].

Le CRAT ne retient pas l'aspect malformatif, il rassure sur le risque de RCIU et l'insuffisance surrénalienne néonatale peu probable en cas de traitement de la mère au long cours à dose d'entretien (3-15mg/j). Cependant, il ne cite pas les corticoïdes comme éventualité thérapeutique dans l'indication des NVG.

7.4.8 La métopimazine ou Vogalène®

Cette molécule est un neuroleptique antagoniste de la dopamine. Elle n'est pas tératogène chez l'animal [77].

Pour les phénothiazines, classe à laquelle appartient la métopimazine, une étude française sur 315 femmes exposées a retrouvé une augmentation du taux de malformations par rapport à un groupe témoin de 11099 femmes non exposées (3,5% versus 1,6%). Une autre étude incluant 1309 femmes exposées durant les trois premiers mois de grossesse et 48973 femmes non exposées, suggère une possible association entre cette exposition et la survenue de malformations cardio-vasculaires [132].

Nous n'avons pas recensé de donnée publiée concernant les femmes enceintes prenant la métopimazine en particulier.

Cependant le CRAT se veut rassurant devant l'absence de tératogenité chez l'animal et un long recul de commercialisation qui n'a pour le moment pas montré de tératogenité humaine pour ce traitement. Toutefois, il n'est pas compris dans le traitement de référence des NVG.

7.5 Traitement de la dyspepsie

La dyspepsie désigne un syndrome défini par une douleur ou un inconfort chronique centré sur l'épigastre. Brûlures épigastriques, satiété précoce ou pesanteur épigastrique post-

prandiale, ballonnement et plénitude épigastriques, nausées, éructations, plus rarement vomissements sont des symptômes de la dyspepsie [133].

Il a été montré que le traitement de la dyspepsie, très fréquente au cours de la grossesse, permet une réduction significative des symptômes de NVG [134].

Cette prise en charge commence par des règles hygiéno-diététiques recommandées par la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie [135] et l'HAS [136] (diminution des aliments gras, du café, éviter le décubitus dorsal en post-prandial immédiat, élévation de la tête de lit...). Si ces mesures ne suffisent pas, un traitement médicamenteux peut être prescrit.

Les anti-acides de type pansements gastriques (alginates) sont à privilégier. Non absorbés dans le tractus digestif, ils ne sont pas tératogènes et peuvent être utilisés à dose habituelle.

Les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent à priori être utilisés chez la femme enceinte sans crainte de tératogénicité comme le souligne le CRAT. Cependant, l'HAS recommande de les éviter et préfère l'utilisation des antihistaminiques de classe 2 tels que la ranitidine (Azantac®, Raniplex®)[80].

7.6 Conclusion : la doxylamine, premier recours médicamenteux

Différentes stratégies de prise en charge des NVG placent la doxylamine en premier recours médicamenteux après échec des mesures hygiéno-diététiques seules [64,77,106,137]. Grâce au grand nombre d'études la concernant, cette molécule a fait la preuve de son innocuité fœtale et de son efficacité dans le traitement des NVG plus que toute autre.

Au Canada et aux États Unis ainsi qu'en Espagne, en Inde, en Argentine et au Chili, et depuis mars 2015 en Israël, associée à la pyridoxine dans une forme à libération prolongée, elle est la première thérapeutique médicamenteuse recommandée après échec des mesures hygiéno-diététiques seules.

En France, l'HAS cite les anti-histaminiques comme une alternative possible aux mesures telles que le gingembre et l'acupuncture [80].

Si la doxylamine est recommandée en première intention par la rédaction de la revue Prescrire et par le CRAT, les résumés des caractéristiques (RCP) des spécialités à base de doxylamine (Donormyl®, Lidène® et Noctyl®, comprimés dosés à 15mg) ne mentionnent pas d'indication dans les nausées et vomissements.

Alors qu'en est-il de la prescription de cette molécule par les médecins généralistes français, bien souvent en première ligne face aux « petits maux de la grossesse »?

Qu'est ce qui freine leur prescription de doxylamine ?

DEUXIÈME PARTIE : ENQUÊTE

Les médecins généralistes sont bien souvent les acteurs de premier recours pour soigner les « petits maux de la grossesse ». Or, la prescription de médicaments aux femmes enceintes suscite beaucoup d'inquiétudes de la part des patientes mais aussi des professionnels de santé.

On a vu qu'en cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques seules pour lutter contre les NVG, les données à propos de la doxylamine sont particulièrement nombreuses et rassurantes notamment Outre-Atlantique.

Mais qu'en est-il de la prescription des médecins généralistes en France où aucune molécule n'a l'AMM pour les nausées ou vomissement de la femme enceinte ?

1 Matériels et Méthodes

1.1 Hypothèse et questions de recherche

La question principale de notre étude est :

La doxylamine est-elle prescrite par les médecins généralistes pour le traitement des nausées et vomissements du premier trimestre de grossesse ?

Les objectifs secondaires sont

Si oui :

- comment la connaissent-ils ? (Recommandations du CRAT, lecture de Prescrire, formation personnelle, littérature...)
- En ont-ils recours en première intention ?

Si non :

- pourquoi ? (Non connaissance de l'indication, absence d'AMM, crainte des effets secondaires...)
- que prescrivent-ils alors ?

1.2 Type d'étude

Afin de répondre aux objectifs, nous avons réalisé une étude déclarative d'évaluation de pratique en adressant un questionnaire semi-directif à un échantillon de médecins généralistes français.

1.3 Population

La population étudiée est donc celle des médecins généralistes exerçant en France.

Dans le but d'obtenir un nombre conséquent de réponses, nous avons opté pour l'envoi du questionnaire par mail. Il nous a semblé en effet que cette méthode avec un lien permettant

de répondre directement via internet serait la moins contraignante et la plus rapide pour les individus interrogés.

Afin d'obtenir les adresses mail, nous avons d'abord demandé aux différents Conseils de l'Ordre Départementaux de nous faire parvenir celles des médecins généralistes qu'ils détenaient.

Ainsi, 330 adresses mail de médecins généralistes d'Indre et Loire ont été collectées. Un grand nombre de Conseils de l'Ordre nous ont proposé de faire passer eux mêmes le questionnaire aux médecins généralistes.

Malgré notre demande de nous indiquer le nombre d'adresses auxquelles fut envoyé le questionnaire, nous n'avons pas récupéré cette information pour chacun des Conseils de l'Ordre. Aussi, nous ne sommes pas en mesure de calculer le taux de réponse.

Le questionnaire fut adressé, à notre connaissance à 112 MG de la Haute Marne, 440 MG du Morbihan, 343 MG de l'Ardèche, 196 MG de la Haute Saône, 125 MG de l'Ariège, 297 MG de Dordogne, 94 MG de Charente, 399 MG de l'Aude, 277 MG de la Côte d'Or, 480 MG des Côtes d'Armor.

Par ailleurs, le questionnaire fut mis en ligne sur le site du Conseil de l'Ordre du Finistère le 12 mars 2015.

Nous avons reçu beaucoup de réponses négatives de la part d'autres Conseils de l'Ordre qui invoquaient pour la plupart des contraintes techniques pour répondre à notre demande ou la loi informatique et libertés protégeant la diffusion de documents sur les mails des médecins dont ils pouvaient détenir les adresses électroniques.

Une liste de 92 adresses de médecins généralistes du Libournais fut collectée grâce à la maison médicale de garde.

Le questionnaire fut également envoyé sur une mailing liste de remplaçants en médecine générale d'Aquitaine et de Haute Garonne, cette liste répertoriant 576 adresses électroniques.

Le questionnaire fut disponible en ligne entre le 23 février 2015 et le 28 mai 2015.

1.4 Questionnaire

Le questionnaire a été élaboré avec l'aide d'un gynécologue obstétricien et a fait l'objet d'un pré-test auprès de quatre médecins généralistes pour la mise en forme, la compréhension et la lisibilité.

Il s'agit d'un questionnaire anonyme, semi-directif, se divisant en deux parties.

La première, à travers cinq questions permet de définir le profil des médecins interrogés : sexe, âge, titulaire ou non d'un diplôme en lien avec la gynécologie, mode d'exercice et fréquence à laquelle ils sont amenés à recevoir des femmes enceintes en consultation.

La seconde partie concerne leur attitude vis à vis de la doxylamine dans le traitement des NVG (connaissance ou non, habitude de prescription, alternatives, opinion sur ce traitement)

1.5 Recueil des données et analyse des résultats

Les réponses ont été récupérées par voie électronique en utilisant l'application Google Drive et ses outils de stockage et de tableur.

Le faible coût de réalisation de l'étude, la facilité d'exploitation et de recueil de données ont motivé ce choix.

L'analyse statistique a été réalisée en collaboration avec une statisticienne diplômée de l'ISPED à l'université de Bordeaux, titulaire d'un DES Statistiques Appliquées aux Sciences Sociales et de la Santé.

L'analyse des données a consisté en une analyse descriptive. Les résultats, exprimés en effectif et pourcentage, sont présentés en quatre parties :

- 1) description des profils des répondants,
- 2) taux de prescription de doxylamine sur l'ensemble de l'échantillon puis par caractéristiques des répondants,
- 3) description des habitudes de prescription actuelles et futures chez les prescripteurs de doxylamine,
- 4) description des habitudes de prescription actuelles et futures chez les non prescripteurs de doxylamine.

Pour la partie 2), les taux de prescription de doxylamine ont été comparés selon les caractéristiques des répondants à l'aide du test de Chi2 avec un risque de première espèce de 5%. Une différence entre les taux était considérée significative si la p-value était inférieure à 0,05.

Pour les parties 3) et 4), les réponses à texte libre ont été classées selon une liste de thèmes pré-définis enrichie au fur et à mesure de l'exploitation.

2 Résultats

2.1 Nombre de réponses

Le nombre exact de médecins interrogés n'est pas connu précisément, en conséquence, nous ne sommes pas en mesure de calculer le taux de réponse à notre questionnaire. Nous avons obtenu 753 réponses.

Les données d'un répondant, exerçant à l'étranger et ne recevant jamais de femmes enceintes ont été exclues de l'analyse.

Notre analyse porte donc sur 752 réponses exploitables.

2.2 Profil des médecins répondants (N=752)

	<i>eff.</i>	<i>%</i>
<i>Sexe</i>		
Femme	388	51,6%
Homme	364	48,4%
<i>Age</i>		
moins de 40 ans	299	39,8%
entre 40 et 60 ans	336	44,7%
plus de 60 ans	117	15,5%
<i>Titulaire d'un diplôme en lien avec la gynécologie</i>		
Non	660	87,8%
Oui	92	12,2%
<i>Mode d'exercice</i>		
Libéral en association	378	50,3%
Libéral seul	195	25,9%
Remplaçant	156	20,7%
En établissement de santé	14	1,9%
PMI	7	0,9%
Retraité	2	0,3%
<i>Fréquence du suivi de femmes enceintes</i>		
jamais	37	5,0%
moins d'une fois par mois	315	41,9%
moins d'une fois par semaine	258	34,3%
au moins une fois par semaine	135	17,9%
tous les jours	7	0,9%

Tableau 1 : profil des médecins répondants

2.3 Prescription de doxylamine

Sur l'ensemble de notre échantillon, 247 médecins soit 32,8% ont recours (en première intention ou non) à la doxylamine dans le traitement des NVG.

2.3.1 Selon les caractéristiques des médecins

	Eff.	Oui	%	p-value*
Sur l'ensemble de l'échantillon	752	247	32,8%	
Selon le sexe				<0,001
Chez les femmes	388	150	38,7%	
Chez les hommes	364	97	26,6%	
Selon l'âge				<0,001
moins de 40 ans	299	142	47,5%	
entre 40 et 60 ans	336	88	26,2%	
plus de 60 ans	117	17	14,5%	
Selon titulaire d'un diplôme en lien avec gynéco				0,005
Oui	92	42	45,7%	
Non	660	205	31,1%	
Selon le mode d'exercice				0,008
Libéral en association	378	138	36,5%	
PMI	7	3	42,9%	
En établissement de santé	14	1	7,1%	
Libéral seul	195	48	24,6%	
Remplaçant	156	57	36,5%	
En fonction de la fréquence de suivi de femmes enceintes				<0,001
jamais	37	6	16,2%	
moins d'une fois par mois	315	83	26,3%	
moins d'une fois par semaine	258	103	39,9%	
au moins une fois par semaine	135	52	38,5%	
tous les jours	7	3	42,9%	

* p-value obtenue à l'issue d'un test du Chi2 ; différences significatives entre les pourcentages si p-value <0,05

Tableau 2 : Prescription de doxylamine selon les caractéristiques des médecins

- Les médecins femmes prescrivent davantage de doxylamine que les médecins hommes.
- Les pourcentages de prescription par tranche d'âge du médecin prescripteur diminuent avec l'augmentation de l'âge.
- Les médecins titulaires d'un diplôme en lien avec la gynécologie prescrivent davantage que les autres médecins.
- Les pourcentages de prescription sont différents selon le mode d'exercice.
- Les pourcentages de prescription augmentent avec la fréquence de suivi des patientes enceintes.

2.3.2 En première intention après échec des mesures hygiénodététiques

La doxylamine est prescrite en première intention après échec des mesures hygiénodététiques par 162 médecins soit 21,5% de notre échantillon.

Les graphiques suivants présentent également les autres alternatives choisies pour l'ensemble puis selon l'âge des répondants.

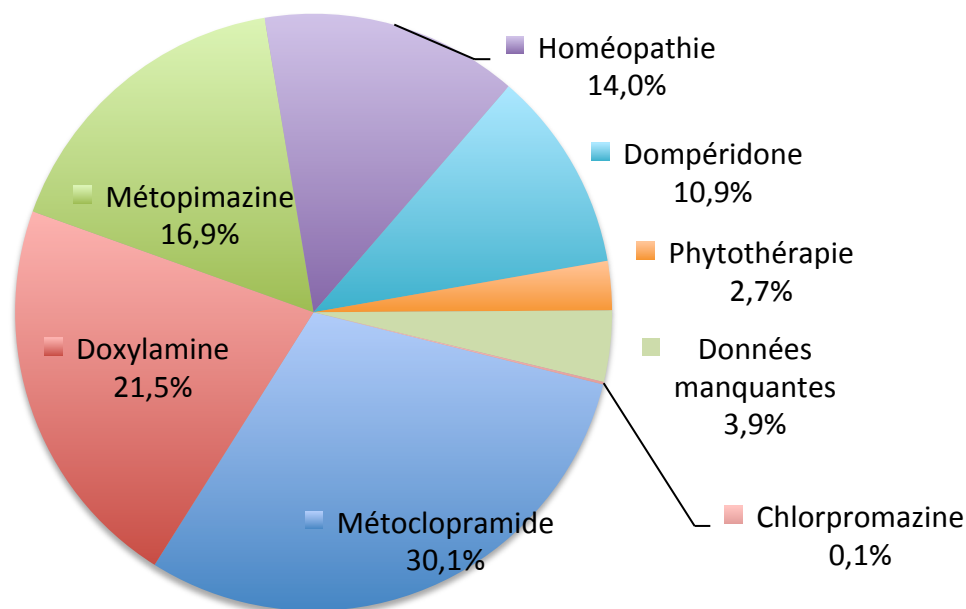


Figure 1 : Traitement médicamenteux de première intention après échec des RHD sur l'ensemble de l'échantillon

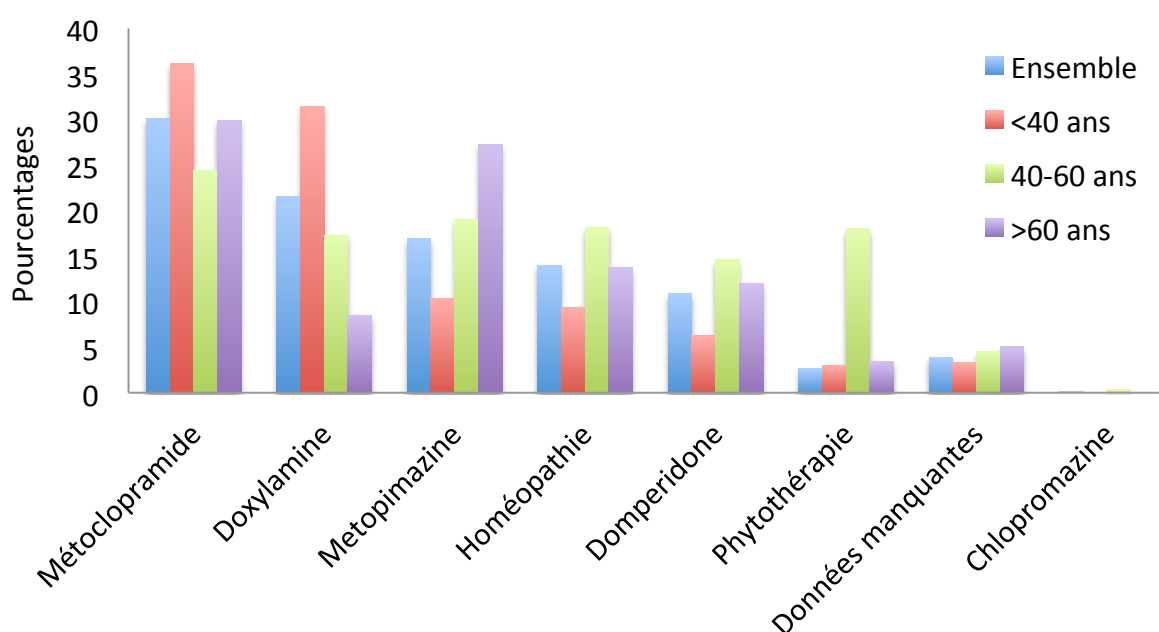


Figure 2 : Traitement médicamenteux de première intention selon l'âge des médecins

2.4 Chez les médecins prescripteurs de doxylamine dans le traitement des NVG (N=247)

2.4.1 Comment connaissent-ils l'indication ?

Connaissance de l'indication (plusieurs réponses possibles)	eff.	%
Le CRAT (Centre de Référence des Agents Tératogènes)	184	74,5%
La revue Prescrire	126	51,0%
Autres données de la littérature	13	5,3%
Enseignement Post Universitaire ou autre FMC	37	15,0%
Echanges entre confrères (médecins généralistes, gynécologues...) ou autres professionnels de santé (sage-femmes, pharmaciens...)	54	21,9%
Autre	12	4,9%

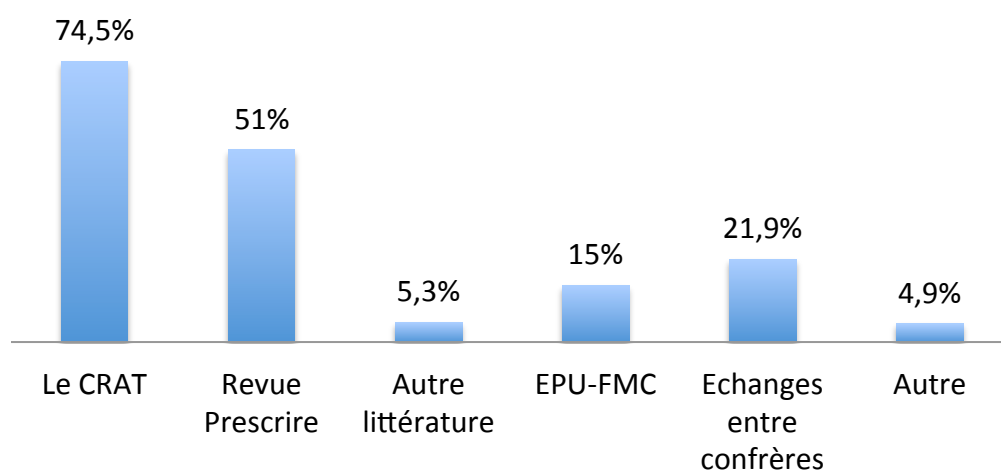


Figure 3 : Sources de connaissance de l'indication chez les prescripteurs

2.4.2 Connaissance de l'indication selon les caractéristiques des médecins

Les résultats détaillés sont présentés dans l'annexe 3, nous retiendrons ici les différences notables retrouvées après analyse statistique.

2.4.2.1 Selon le sexe

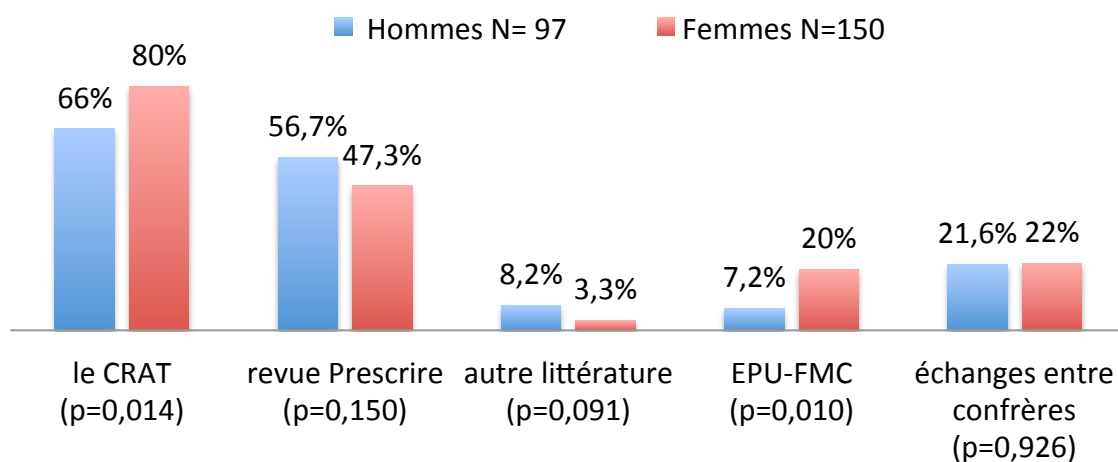


Figure 4 : Sources de connaissance de l'indication chez les prescripteurs
Pourcentages selon le sexe

Deux observations sont statistiquement significatives :

80 % des femmes citent le CRAT contre 66% des hommes (p=0,014).

20 % des femmes évoquent l'enseignement post universitaire contre 7,2% des hommes (p=0,010).

2.4.2.2 Selon l'âge

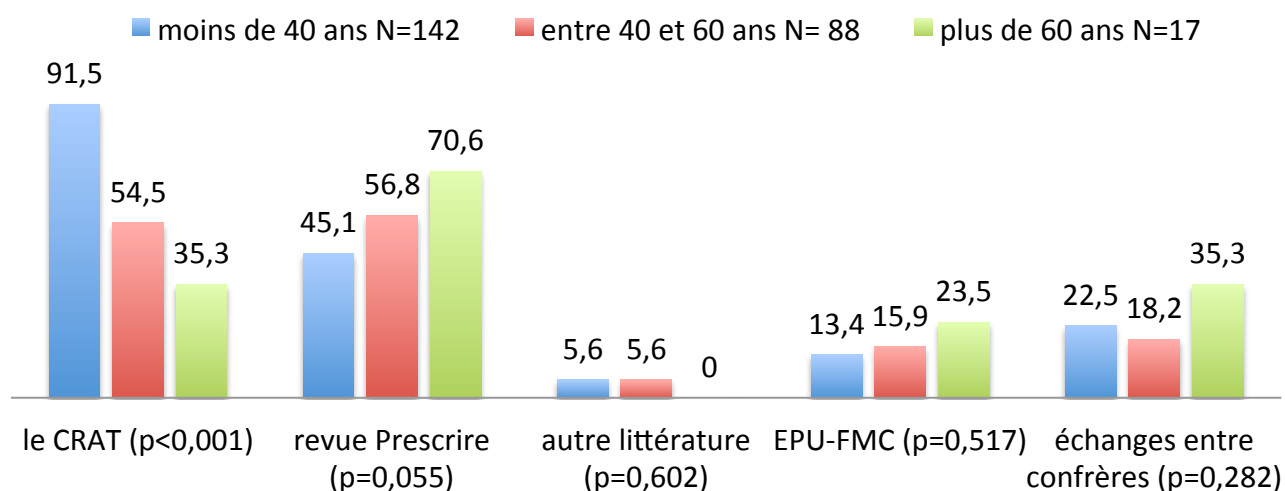


Figure 5 : Sources de connaissance de l'indication chez les prescripteurs
Pourcentages selon l'âge

Des différences significatives sont retrouvées s'agissant du CRAT : 91,5% des moins de 40 ans le citent vs 54,5 % des 40-60 ans et 35,3% des plus de 60 ans (p<0,001). Pour les autres sources, les différences ne sont pas statistiquement significatives.

2.4.3 La prescrivent-ils en première intention ?

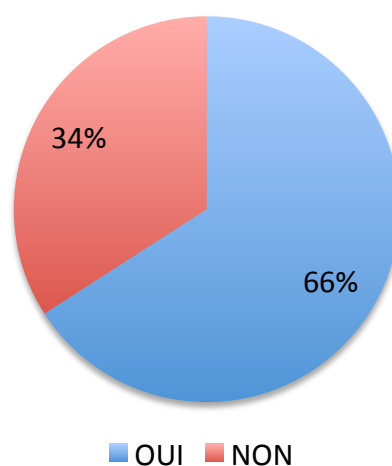


Figure 6 : Prescription de doxylamine en première intention chez les prescripteurs

2.4.3.1 *Si non, quelle est à l'heure actuelle leur prescription de première intention ?*

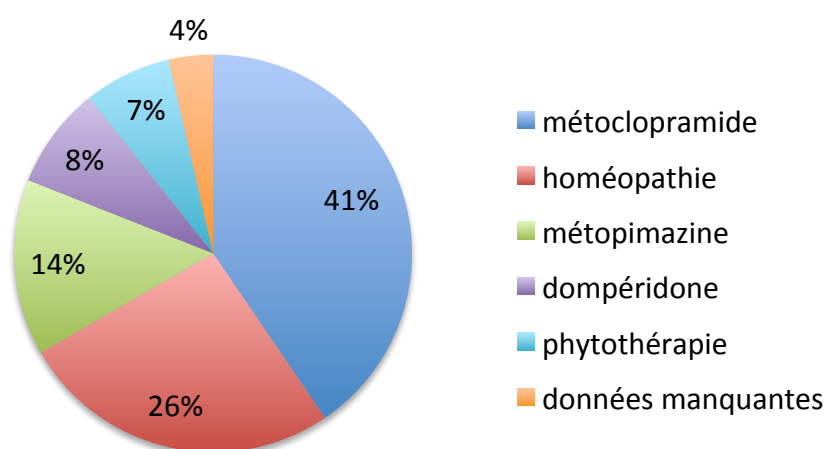


Figure 7 : Traitements prescrits en première intention avant la doxylamine chez les prescripteurs

2.4.3.2 *Envisagent-ils de prescrire la doxylamine en première intention à l'avenir ?*

Pour ceux qui ne la prescrivent pas en première intention actuellement, nous avons cherché à savoir si après information sur le profil favorable de la doxylamine versus les autres molécules disponibles, ils pourraient l'envisager à l'avenir.

<i>Intention de prescrire en première intention à l'avenir (N=84)</i>	<i>eff.</i>	<i>%</i>
Oui	48	57,1%
Non	36	42,9%

Tableau 3 : Intention de prescrire la doxylamine en 1^{ère} intention après information chez les prescripteurs

2.4.3.3 *Si non, pourquoi ?*

Les freins à la prescription en première intention à l'avenir étaient ensuite explicités par les répondants grâce à une question ouverte.

<i>Freins à la prescription en 1^{ère} intention à l'avenir (plusieurs réponses) (N=36)</i>	<i>eff.</i>	<i>%</i>
Effet secondaire pour la mère (somnolence /sédation)	15	41,7%
Homéopathie en première intention	12	33,3%
Pas d'AMM	8	22,2%
Conseils sur règles d'hygiène en première intention	3	8,3%
Phytothérapie en première intention	3	8,3%
Non remboursée	3	8,3%
Raison non précisée	2	5,5%
Absence de recommandations françaises	1	2,8%
Acupuncture en première intention	1	2,8%
Conseillée en première intention mais non prescrite car délivrée sans ordonnance	1	2,8%
Manque d'habitude	1	2,8%
Eviter médicaments chez les femmes enceintes	1	2,8%

**Tableau 4 : Freins à la prescription en première intention chez les prescripteurs
Effectifs et pourcentages**

On note des différences selon le sexe des médecins :

Parmi ces 36 médecins qui n'envisagent pas la doxylamine en première intention, 26 sont des femmes et 10 des hommes.

On note que 15 des femmes en question justifient leur attitude par crainte des effets secondaires pour la mère (sédation, somnolence) en évoquant pour plusieurs d'entre elles leur propre expérience durant une grossesse. A contrario aucun des 10 hommes ne mentionne ce frein (p=0,006).

Une autre différence entre les deux groupes est significative : les hommes sont 50% à évoquer l'absence d'AMM contre 11,5 % des femmes (p=0,041).

<i>Freins à la prescription en première intention</i>	<i>Femmes N=26</i>		<i>Hommes N=10</i>		<i>p-value</i>
	<i>eff.</i>	<i>%</i>	<i>eff.</i>	<i>%</i>	
Crainte des effets secondaires pour la mère	15	57,7	0	0	0,006
Absence d'AMM	3	37,5	5	50	0,041

Tableau 5 : Frein à la prescription en première intention selon le sexe chez les prescripteurs
Effectifs et pourcentages

2.5 Chez les médecins non prescripteurs de doxylamine dans le traitement des NVG (N=505)

2.5.1 Quels sont leurs freins à la prescription de doxylamine ?

<i>Freins à la prescription (plusieurs réponses possibles) (N=505)</i>	<i>eff.</i>	<i>%</i>
Ne connaît pas cette indication	253	50,0%
Ne connaît pas la molécule	114	22,5%
Pas d'AMM	109	21,5%
Effets secondaires pour la mère	63	12,5%
Effets secondaires pour l'enfant	48	9,5%
Autres habitudes de prescription	27	5,3%
-homéopathie	10	2%
-autres molécules	9	1,8%
-aucune médication : RHD seules	4	0,8%
-acupuncture	2	0,4%
-ostéopathie	1	0,2%
Pas d'occasion de prescription	4	0,8%
Remise en question de l'efficacité	3	0,6%
Non remboursée	3	0,6%
Raison non précisée	2	0,4%

Tableau 6 : Freins à la prescription de la doxylamine dans les NVG
Effectifs et pourcentages

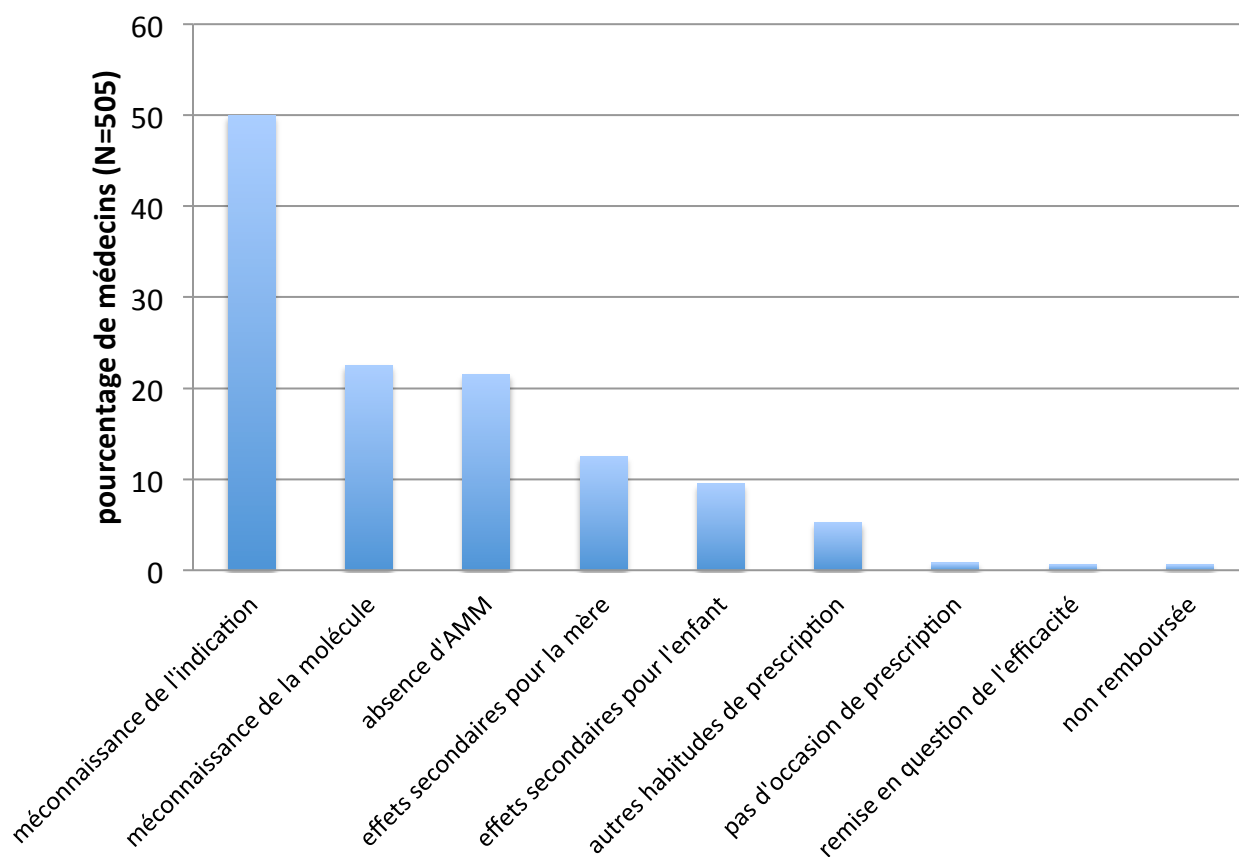


Figure 8 : Principaux freins à la prescription de doxylamine dans les NVG
Pourcentages

2.5.2 Méconnaissance de l'indication selon l'âge

253 médecins, soit la moitié des non prescripteurs, déclarent ignorer l'indication de la doxylamine dans le traitement des NVG.

Une différence significative est retrouvée quant à la méconnaissance de cette indication selon l'âge des médecins :

Âge des médecins	Méconnaissance de l'indication		p-value
	eff.	%	
Moins de 40 ans (N=157)	62	39,5	0,005
Entre 40 et 60 ans (N=248)	139	56	
Plus de 60 ans (N=100)	52	51,5	

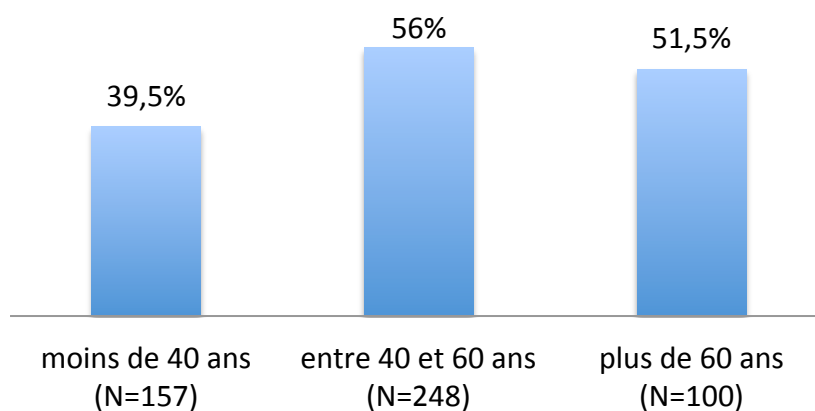


Figure 9 : Méconnaissance de l'indication selon l'âge des médecins non prescripteurs : Effectifs et pourcentages

2.5.3 Quel est leur traitement médicamenteux de première intention ?

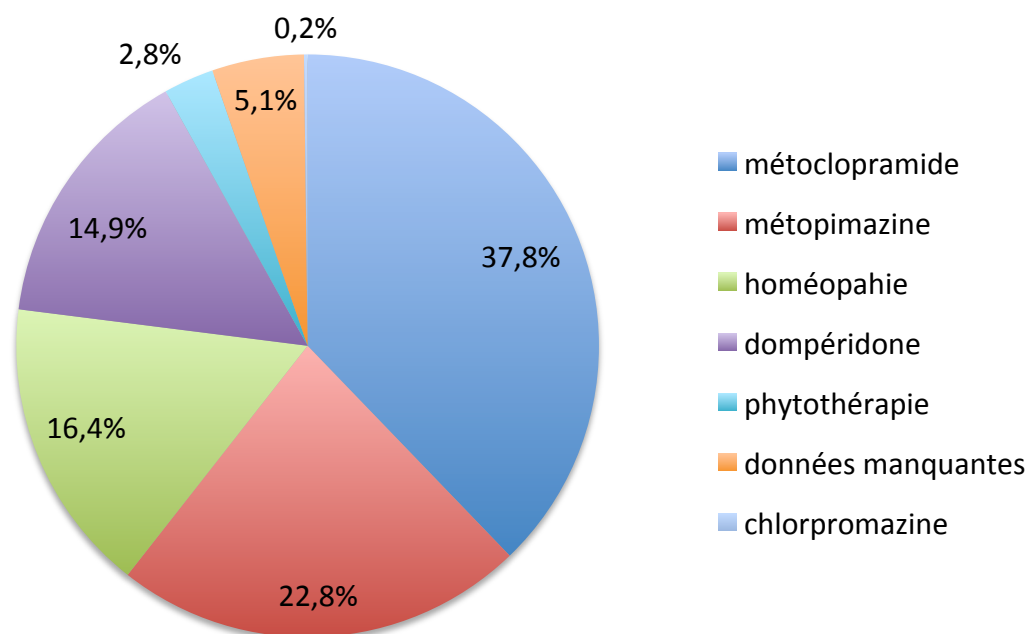


Figure 10 : Traitement de première intention chez les non prescripteurs de doxylamine

2.5.4 Envisagent-ils de prescrire la doxylamine en première intention après information ?

<i>Intention de prescrire en première intention à l'avenir (N=505)</i>	<i>eff.</i>	<i>%</i>
Oui	302	59,8%
Non	203	40,2%

Tableau 7 : Intention de prescrire en première intention après information chez les non prescripteurs
Effectifs et pourcentages

2.5.5 Si non, pourquoi?

Raisons de non prescription en 1ère intention à l'avenir (plusieurs réponses possibles) (N=203)	eff.	%
Pas d'AMM (risque juridique / médico légal)	78	38,4%
Autres habitudes de prescription	56	27,6%
-Homéopathie en première intention	38	18,7%
-Autre molécule (métoclopramide, dompéridone, métopimazine) « avec AMM » et « recul » en première intention	8	3,9%
-Acupuncture en première intention	5	2,5%
-Phytothérapie en première intention	4	2,0%
-Ostéopathie en première intention	1	0,5%
Raison non précisée	21	10,4%
Effet secondaire pour la mère (somnolence /sédatif)	12	5,9%
Manque de recul sur l'efficacité / remise en question efficacité	10	4,9%
Se faire son avis après lecture, manque d'information	9	4,4%
Molécule inconnue	8	3,9%
Conseils sur règles d'hygiène en première intention	8	3,9%
Absence de recommandations françaises, manque de confiance dans les études étrangères (USA)	7	3,4%
Eviter médicaments chez les femmes enceintes	7	3,4%
Non remboursé	7	3,4%
Effet secondaire pour l'enfant	4	2,0%
Echanges, entretiens psychologiques avec la mère	3	1,5%
Perversité du lobbying pharmaceutique	3	1,5%
En fonction de l'intensité des symptômes	1	0,5%
Manque d'habitude	1	0,5%
Ne lit pas Prescrire	1	0,5%
Non délivré par pharmacie	1	0,5%
Ne suit pas de femmes enceintes	1	0,5%

Tableau 8 : Freins à la prescription en première intention à l'avenir chez les non prescripteurs
Effectifs et pourcentages

TROISIÈME PARTIE : DISCUSSION

1 Biais de l'étude

1.1 Biais de sélection

1.1.1 Mode de distribution des questionnaires

Il existe un biais de sélection secondaire au mode de distribution des questionnaires et de recueil de données. Seuls les médecins disposant d'une adresse mail valide ont pu être interrogés. Notre étude exclut donc les praticiens peu familiers d'internet. On peut supposer néanmoins qu'à l'heure actuelle, peu de médecins « résistent » à ce type de communication.

1.1.2 Echantillon

Un autre biais classique de ce type d'enquête : malgré l'impossibilité de calculer le taux de réponse, nous savons que de nombreux médecins interrogés n'ont pas souhaité répondre au questionnaire. Les répondants peuvent être les plus intéressés par l'enquête et/ou ceux qui en maîtrisent le sujet ou bien ceux intéressés par les travaux de recherche en général. Ceci peut biaiser les résultats obtenus qui ne représentent pas forcément l'ensemble de la population des médecins généralistes français.

Par exemple, un pourcentage important de jeunes médecins remplaçants a répondu au questionnaire, ce dernier est supérieur à celui des remplaçants en France sur la population totale des médecins généralistes [156].

De même pour les médecins femmes qui, on peut le supposer, se sont senties plus concernées par le sujet de l'enquête.

Ainsi, notre échantillon ne peut être considéré comme strictement représentatif de la population des médecins généralistes exerçant en France en considérant l'âge et le sexe. Cependant, la taille conséquente de notre échantillon permet de dégager des conclusions intéressantes et ne remet pas en cause les résultats obtenus.

1.2 Biais d'information

Les informations collectées pour notre étude sont liées au bon remplissage du questionnaire par les médecins. La difficulté d'interroger sur les pratiques représente la principale limite d'une telle étude déclarative : elle reflète plutôt la perception que les interrogés ont de leur pratique et non pas toujours leur pratique elle-même. Il risque toujours d'y avoir un écart entre ce que les individus disent qu'ils font et ce qu'ils font réellement. Certaines allégations peuvent donc plus refléter le souhait des médecins que leurs pratiques effectives.

Néanmoins, cette méthode nous a semblé la plus simple pour avoir un nombre important de réponses. Une étude de pratique plus documentée (avec par exemple référence à la dernière consultation effectuée dans le contexte qui nous intéresse) aurait limité le nombre de répondants et majoré le biais de sélection (incluant les médecins les plus « disciplinés » ou du moins méthodiques dans la tenue de leurs dossiers, excluant ceux qui suivent peu de femmes enceintes...)

Notre méthode nous a donc semblé la plus adéquate pour avoir une bonne idée de la prescription de doxylamine (et notamment de sa connaissance ou non) par un nombre conséquent de médecins généralistes.

1.3 Biais de confusion

Malgré une relecture attentive et plusieurs tests du questionnaire avant envoi, nous avons obtenu quelques réponses incohérentes ou inadaptées.

Pour les questions visant à connaître les traitements médicamenteux de première intention, malgré la précision « après mesures hygiénodietétiques » et le terme « MÉDICAMENTEUX » en lettres majuscules, un faible nombre de médecins a persisté à évoquer en réponse libre les conseils diététiques ou le dialogue avant les médicaments...sans nous préciser leurs recours chimiques éventuels.

Quelques uns ont également évoqué l'acupuncture (7 répondants) ou l'ostéopathie (un répondant), ce que nous n'avions pas anticipé.

Par ailleurs, un répondant nous a déclaré ne pas prescrire de Doxylamine en début de questionnaire mais a répondu « Donormyl® » à la question du traitement médicamenteux de première intention.

Néanmoins, devant le nombre conséquent de réponses, ce biais reste modeste.

1.4 Biais dans le traitement des données

Pour les questions ouvertes, les données ont subi un recodage pour faciliter l'exploitation des données. Malgré une première analyse automatisée sous forme de recherche de « mots clé » puis une seconde humaine, il se peut que certains codages ne reflètent pas fidèlement l'idée du médecin interrogé.

2 La prescription de doxylamine dans les NVG

2.1 Peu de prescriptions en France

D'après notre enquête, la doxylamine est relativement peu prescrite par les médecins généralistes dans le cadre des NVG.

Seuls 32,8 % des médecins interrogés la prescrivent et 21,5% en première intention.

On note tout de même une nette progression des prescriptions : une précédente étude réalisée auprès de 200 médecins généralistes des Yvelines en 2007 retrouvait un taux de prescription de doxylamine de 8,7% [138].

Lors d'une autre enquête en 2014, chez 128 femmes enceintes souffrant de NVG, ce taux s'élevait à 29% [139].

2.2 Plus courantes par les médecins femmes

Les médecins femmes prescrivent significativement plus de doxylamine (38,7 % vs 26,6%, $p<0,001$).

Cette donnée contredit l'étude de Kervinio dans laquelle les femmes étaient moins nombreuses à la connaître et à la prescrire, sans différence significative néanmoins.

2.3 Plus courantes par les médecins jeunes

Le pourcentage de prescription diminue avec l'augmentation de l'âge des médecins, en effet, la doxylamine est prescrite par 47,5% des moins de 40 ans, contre 26,2% des 40-60 ans et 14,5% des médecins de plus de 60 ans ($p<0,001$).

Ce constat suggère une information sur la doxylamine plus développée chez les médecins plus jeunes.

Ceci peut s'expliquer par des sources d'informations différentes selon les habitudes des praticiens, on peut penser par exemple qu'internet est plus aisément utilisé par les plus jeunes et notamment le site du CRAT qui place la doxylamine en première intention dans le traitement des NVG. Notre étude semble d'ailleurs confirmer cette hypothèse puisque parmi ceux qui citent le CRAT, plus de 70% ont moins de 40 ans contre 3,3% seulement de plus de 60 ans.

2.4 Plus courantes par les médecins « impliqués »

Parmi les médecins généralistes ayant un diplôme en lien avec la gynécologie obstétrique, 45,7% prescrivent de la doxylamine contre 31,1% chez les autres médecins ($p=0,005$).

De même, on note un pourcentage de 42,9% de prescription de doxylamine chez les médecins exerçant en PMI (avec un effectif faible néanmoins de 7 praticiens de PMI dans notre étude).

Enfin, le pourcentage de prescription augmente avec la fréquence de suivi de patientes enceintes ($p<0,001$).

Ces résultats suggèrent une prescription plus fréquente par les « experts » du sujet ou par des professionnels particulièrement avertis sur le suivi des femmes enceintes.

2.5 Des prescriptions différentes selon le type d'exercice

Comme nous l'avons vu plus haut, les médecins de PMI sont les plus prescripteurs de doxylamine (42,9 % d'entre eux utilisent la molécule). Rappelons cependant le faible effectif de ces derniers dans notre étude (7 médecins).

Ensuite, les médecins libéraux en association (cabinets de groupe...) et les remplaçants sont 36,5 % à prescrire la doxylamine dans le traitement des NVG. Les médecins libéraux exerçant seuls sont un peu moins nombreux (24,6%). Enfin, ceux qui déclarent travailler en établissement de santé (hôpital, clinique...) sont seulement 7,1% à prescrire cette molécule.

2.6 Des sources d'information variables

2.6.1 Selon le sexe du médecin

80 % des femmes prescripteurs citent le CRAT contre 66% des hommes comme source d'information grâce à laquelle ils connaissent la molécule dans cette indication ($p=0,014$).

20% des femmes détiendraient l'information par le biais de la formation médicale continue ou d'un enseignement post universitaire contre 7,2% des hommes ($p=0,01$).

La revue Prescrire est plus souvent citée par les médecins hommes (56,7 vs 47,3 % des femmes), de même pour les autres données de la littérature (8,24 % des hommes contre 3,3% des femmes) mais ces différences ne sont pas statistiquement significatives.

2.6.2 Selon l'âge du médecin

Plus les médecins prescripteurs de doxylamine sont jeunes, plus ils citent le CRAT : 91,5% chez les moins de 40 ans, 54,5 % chez les 40-60 ans et 35,3% chez les plus de 60 ans ($p<0,001$).

Au contraire, la revue Prescrire est plus souvent citée par les tranches d'âge plus avancé de notre échantillon (45,1% chez les moins de 40 ans ; 56,8% chez les 40-60 ans et 70,6% chez les plus de 60 ans). Ces résultats ne sont cependant pas statistiquement significatifs.

Avec l'âge, les médecins citent plus volontiers la formation continue ou l'enseignement post universitaire comme sources (respectivement 13,4% ; 15,9 % ; 23,5%) mais les différences observées ne sont pas significatives.

2.6.3 Selon la qualification ou non du médecin par un diplôme en lien avec la gynécologie obstétrique

La formation médicale ou l'enseignement post universitaire sont évoqués par 30,9% des titulaires d'un diplôme en lien avec la gynécologie ou l'obstétrique contre 11,7% des médecins non titulaires de tels diplômes ($p=0,003$).

Entre ces deux sous groupes, aucune différence significative n'est constatée pour les autres sources citées.

2.7 Notre taux de prescription surestimé ?

Le taux global de prescription de doxylamine que nous retrouvons dans notre échantillon est probablement surestimé par rapport à celui de l'ensemble des médecins généralistes en France devant les proportions importantes de médecins répondants femmes ou de moins de 40 ans, qui, on l'a vu, prescrivent plus de doxylamine que les autres.

3 Freins à la prescription de la doxylamine dans le traitement des NVG

3.1 Méconnaissance

3.1.1 De la doxylamine

Dans notre enquête, parmi les médecins non prescripteurs de doxylamine (67,2%, soit 505 médecins) 22,5 % ne connaissent pas la molécule.

La doxylamine est disponible actuellement en France sans ordonnance, c'est un produit « OTC » (« Over The Counter »), c'est à dire en vente libre. Selon la directrice commerciale du Donormyl®, contactée par téléphone, ce médicament ne fait pas l'objet de beaucoup de publicité actuellement. Il semblerait donc que les objectifs de vente de ce produit soient satisfaisants pour le laboratoire, malgré ce pourcentage de méconnaissance de la part des médecins généralistes dans notre enquête.

3.1.2 De l'indication « traitement des NVG »

La méconnaissance de l'indication « traitement des NVG » est la principale raison de non prescription selon notre enquête.

En effet, 50% des non prescripteurs ne connaissent pas l'indication « traitement des NVG ». Ce taux correspond à 33,6% du nombre total de répondants à notre questionnaire.

En tenant compte des tranches d'âge, on peut noter cependant que la connaissance de l'indication progresse puisqu'elle est mieux connue chez les médecins de moins de 40 ans (60,5%) que chez les 40-60 et plus de 60 ans (respectivement 44% et 48,5% ; $p=0,005$).

L'absence d'AMM et donc de communication de la part des laboratoires pour cette indication explique en partie ce constat.

D'après la directrice commerciale du Donormyl® (UPSA®) contactée par téléphone, aucune communication sur cette indication hors AMM n'est pratiquée. Lorsque les représentants commerciaux sont interrogés sur cette indication, ils ont pour consigne de renvoyer leurs interlocuteurs (professionnels de santé ou patients) vers le site du CRAT.

Le laboratoire UPSA® n'aurait aucun projet de développement d'étude supplémentaire pour obtention de nouvelle AMM.

3.1.3 Conclusion : un manque d'information manifeste

On estime logiquement que le taux de prescription relativement faible de doxylamine est en grande partie dû à un manque d'information des praticiens qui lui préfèrent alors des molécules avec un rapport bénéfice risque moins favorable.

En effet, à la fin de notre questionnaire, nombreux sont les médecins déclarant envisager la doxylamine en première intention après avoir été informés de son profil favorable chez la femme enceinte : 57,1 % (soit 48 médecins) parmi ceux qui la prescrivent jusqu'à présent mais pas en première intention et 59,8 % (soit 302 médecins) parmi ceux qui ne la prescrivent pas du tout.

3.2 Prescription hors AMM

D'après notre enquête, l'absence d'AMM s'avère être un des principaux freins à la prescription de la doxylamine dans le cadre des NVG.

21,5 % des médecins qui ne prescrivent pas la molécule justifient cela par l'absence d'AMM en France.

Ce pourcentage est significativement plus élevé dans le sous groupe des moins de 40 ans (27,4% vs 16,9% chez les 40-60 ans et 23,8% chez les plus de 60 ans ; $p=0,037$).

Les médecins évoquent le risque pénal, craignent les poursuites judiciaires. Mais qu'en est-il objectivement de la prescription hors AMM en France ?

3.2.1 Le cadre légal

3.2.1.1 Avant 2011 :

Si le praticien bénéficie en principe d'une totale liberté de prescription [140], celle-ci trouve sa limite dans l'obligation qui lui est faite de ne pas faire courir de risques à ses patients, ou encore dans l'interdiction posée par l'article R 4127-39 du Code de la Santé Publique qui énonce que « *Les médecins ne peuvent proposer aux malades ou à leur entourage comme salubre ou sans danger un remède ou un procédé illusoire ou insuffisamment éprouvé* ». Parce qu'elle s'inscrit hors du cadre autorisé, une prescription hors AMM peut paraître par principe suspecte. A défaut de texte encadrant cette pratique, celle-ci était laissée à l'appréciation des magistrats.

Il ressort de la jurisprudence qu'une prescription hors AMM n'est pas de facto considérée comme illégale et nécessairement fautive.

En effet, le Conseil d'Etat et la Cour de cassation ont tous deux admis à plusieurs reprises et avant l'entrée en vigueur de la loi de 2011, que le médecin pouvait établir une prescription hors AMM, dès lors que :

- Le traitement est reconnu comme efficace et non dangereux par la communauté et la littérature scientifiques,
- Le médecin est en mesure de justifier son indication et son geste au regard de l'état du patient, de sa demande et des connaissances scientifiques du moment.

3.2.1.2 Depuis fin 2011 :

La nouvelle loi ne revient pas sur cette interprétation. Au contraire, par l'insertion d'un article L 5121-12-1 au sein du Code de la Santé Publique, elle confère à cette pratique une assise légale tout en encadrant les contours dans un souci de protection des patients. Ce texte énonce explicitement « *une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son autorisation de mise sur le marché* ».

Alors quelles sont les conditions de prescription hors AMM actuellement ?

- L'absence, pour le sujet, d'alternative médicamenteuse appropriée bénéficiant d'une AMM ou ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation).
- Une recommandation temporaire d'utilisation doit avoir été au moins établie par l'ANSM, OU le prescripteur « juge indispensable, au regard des données acquises de

la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient ».

Par ailleurs, dans le respect du droit à l'information du patient, la loi impose l'information de ce dernier sur les points suivants :

- l'absence d'AMM du médicament,
- l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée,
- les risques encourus, les contraintes et les bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament,
- les conditions de prise en charge par l'assurance maladie.

Le praticien a en outre maintenant l'obligation de préciser sur l'ordonnance la mention: "Prescription hors autorisation de mise sur le marché » et doit motiver sa prescription par écrit dans le dossier médical du patient.

Ces nouvelles dispositions ne semblent pas revenir sur les principes dégagés par la jurisprudence, mais paraissent au contraire s'y ajouter dès lors que le texte fait état des « données acquises de la sciences » ce qui revient à la position dégagée par les juridictions, énoncée précédemment. Le cadre créé est ainsi plus restrictif, ce qui s'explique par le contexte sanitaire très médiatisé dans lequel cette réforme est intervenue, après le scandale du Médiator® lié à l'usage détourné d'un médicament théoriquement prescrit comme antidiabétique oral [141].

Quels sont les risques pénaux pour un médecin qui prescrit hors AMM sans respecter ces conditions ? [142]

3.2.2 Les risques pénaux de la prescription hors AMM

3.2.2.1 *En cas d'absence d'indication de la mention NR ou hors AMM sur l'ordonnance*

Un médecin qui prescrit un produit hors AMM peut d'abord avoir à répondre au niveau des instances administratives quand il n'a pas indiqué sur son ordonnance la mention NR (non remboursable) en cas de prescription hors AMM. Un arrêt de la 1ère chambre civile de la Cour de cassation du 18 septembre 2008 indique ainsi que le non signalement NR (HORS AMM depuis 2012) peut entraîner une poursuite devant l'ordre des médecins [143].

3.2.2.2 *En cas de défaut d'information du patient*

Depuis la loi du 4 mars 2002 sur le droit des malades, dite loi Kouchner, il incombe au médecin d'informer son patient sur la prescription hors AMM du produit et son non remboursement par les caisses.

En matière de prescription hors AMM, le devoir d'information et la nécessité d'un consentement libre et éclairé ont une importance toute particulière et se trouvent renforcés : leur existence et leur qualité seront bien évidemment examinées de près par l'expert judiciaire, puis par le magistrat.

Le patient doit en effet être en mesure d'accepter en pleine connaissance de cause l'utilisation d'un produit hors AMM. Le médecin doit clairement l'informer de cette prescription en lui expliquant les risques qui y sont inhérents. Si cela n'était pas le cas, le patient pourra invoquer un défaut d'information.

Il est d'ailleurs à noter que la Cour de Cassation, par un arrêt du 12 juin 2012, a jugé que l'absence d'information sur le non-respect des indications prévues par l'AMM du traitement, quoique pratiqué couramment et sans risque connu, est nécessairement à l'origine d'un préjudice moral, en ce qu'elle prive le patient de sa faculté de donner un consentement éclairé.

Si le praticien ne respecte pas ces dispositions, l'Ordre peut prononcer à son encontre des sanctions pouvant aller jusqu'à l'interdiction temporaire ou permanente « du droit de donner des soins aux assurés sociaux », ce qui revient à une interdiction d'exercer pendant plusieurs mois. Et cette sanction peut s'accompagner d'une pénalité financière : le remboursement indu à l'assurance-maladie [144].

3.2.2.3 En cas d'absence de validation scientifique

Lorsque la prescription hors AMM n'est validée par aucune étude scientifique, le médecin pourrait être considéré comme se livrant à une expérimentation ou une recherche biomédicale sur son patient qui, dès lors qu'elle ne répond pas aux exigences légales peut donner lieu à un emprisonnement de trois ans [145].

3.2.3 Concernant la doxylamine dans le traitement des NVG

Les données actuelles de la science semblent bien étoffées et suffisantes pour justifier la prescription de cette molécule, hors AMM, dans le cadre du traitement des NVG.

Il sera nécessaire et obligatoire, faut-il le rappeler, de préciser la mention hors AMM sur l'ordonnance et de bien informer la patiente quant aux effets secondaires possibles et au non remboursement de cette molécule.

En tout état de cause, les médecins doivent être rassurés sur le risque juridique dans ce cas.

Notons que de nombreux répondants à notre enquête justifient leur frilosité à prescrire la doxylamine par l'absence d'AMM mais préconisent des molécules telles que le métoclopramide, la dompéridone ou la métopimazine qui n'ont pas l'AMM non plus pour le traitement des NVG ...

3.3 Crainte des effets secondaires

3.3.1 Tératogénicité

3.3.1.1 Perception des professionnels de santé et réalité

Depuis le drame de la thalidomide, l'exposition d'une grossesse à des agents tératogènes suscite de vives inquiétudes partagées par le grand public et le corps médical.

Or, au cours d'une grossesse, des thérapeutiques peuvent être nécessaires, voire indispensables au bon équilibre de la mère. Le prescripteur devra donc évaluer au mieux le bénéfice attendu d'une thérapeutique au regard des risques connus (ou potentiels) pour le futur enfant, en fonction du terme de la grossesse au moment du traitement.

Compte tenu du climat actuel, la prudence est de mise. Mais cette tentative de « sous traiter » les femmes enceintes peut constituer une grave erreur, dont les conséquences thérapeutiques et médico-légales sont souvent mal évaluées.

Une surestimation du risque peut conduire à ne pas prescrire des médicaments nécessaires à la patiente, à l'inquiéter (et parfois même entraîner une IVG évitable) ou à renoncer à une grossesse lors d'une pathologie traitée au long cours.

Rappelons tout d'abord la définition du terme « tératogène ». Au sens strict, la tératologie « la science des monstres » étudie l'apparition de malformations morphologiques. Cependant, le terrain d'étude s'étant progressivement affiné, le terme s'est élargi afin de désigner l'étude des anomalies du développement sous toutes leurs formes, allant des pathologies morphologiques aux troubles fonctionnels, voire les troubles du comportement [146].

Globalement, il semble qu'environ 2 à 4 % des enfants naissent porteurs d'une malformation congénitale (malformations dites « mineures » ou « majeures » confondues) [147,148].

Dans 65 à 70 % des cas, l'étiologie de ces malformations est inconnue.

On considère qu'il existe trois éléments dans l'évaluation du risque tératogène : le risque naturel, le risque lié à la pathologie, le risque médicamenteux [149].

Le risque médicamenteux ou toxique, reconnu depuis les années 60, ne représenterait que 4 à 5 % des cas de malformations [150,151].

Des enquêtes menées auprès de professionnels de santé et de femmes enceintes montrent une importante surestimation de ce risque médicamenteux [152].

Une étude publiée en 2008 a cherché à évaluer la perception du risque malformatif et fœtotoxique médicamenteux par les professionnels de santé en Midi Pyrénées. Un questionnaire a été proposé à 103 médecins généralistes et 104 pharmaciens d'offices [153].

L'existence du risque malformatif de certains médicaments était méconnue par certains professionnels de santé : par exemple, plus de 40% d'entre eux ignoraient l'effet malformatif du valproate et de la warfarine. Plus de 40% des praticiens méconnaissaient le risque de la prise d'inhibiteur de l'enzyme de conversion ou de benzodiazépines en fin de grossesse. Plus de 15% d'entre eux ignoraient les risques de la prise d'aspirine et d'ibuprofène en fin de grossesse.

En revanche, la valeur du risque malformatif était très largement surévaluée par rapport aux données de la littérature [154].

Cette dernière observation s'accorde avec les résultats d'une étude espagnole concernant des médecins et étudiants en médecine : le risque malformatif est surestimé mais l'évaluation de ce risque s'améliore en fonction du nombre d'années d'études [152]. Elle souligne la nécessité d'information et de formation des professionnels de santé dans ce domaine, la méconnaissance du risque pouvant conduire à une prise de décision inappropriée.

3.3.1.2 Dans notre étude : cas de la doxylamine

Dans notre étude, le risque tératogène est évoqué à plusieurs reprises par les médecins comme un potentiel frein à la prescription de doxylamine chez une femme enceinte.

Or, on a vu que le risque malformatif de la doxylamine pouvait être écarté grâce aux nombreuses données de la littérature. En effet, la doxylamine est même la molécule ayant été la plus étudiée dans le monde chez la femme enceinte, toutes classes de médicaments confondues [111].

L'information et la formation des médecins généralistes doit donc être étayée en France quant à l'innocuité fœtale de cette molécule.

3.3.2 Effet sédatif

L'effet sédatif de la doxylamine représente un frein non négligeable à sa prescription au début de la grossesse, les patientes étant déjà fatiguées au premier trimestre et devant répondre aux exigences professionnelles ou personnelles habituelles (conduite automobile notamment). La prise le soir permettrait de juguler cet effet indésirable.

Notons néanmoins que la FDA alerte sur le risque de somnolence parfois sévère, effet indésirable le plus souvent signalé par les femmes enceintes sous Diclegis® [155].

3.3.3 Formule inadaptée en France

Seule une formule à libération immédiate est disponible actuellement en France, l'action anti nauséuse ne peut porter sur tout le nycthémère.

La plupart des études, réalisées outre-atlantique, portent sur l'association doxylamine-pyridoxine sous forme à libération prolongée, son efficacité étant démontrée avec une posologie de 2 cp (soit 20 mg de doxylamine) le soir (permettant un effet prolongé le matin) et 1 à 2 cp dans la journée si besoin.

Aucune formule de biodisponibilité équivalente n'est actuellement disponible en France.

3.3.4 Galénique non optimisée en France

La doxylamine n'existe qu'en comprimé en France, or lorsque les nausées sont très importantes, avaler un simple comprimé peut s'avérer difficile pour la patiente. Il pourrait donc être envisagé de décliner ce médicament sous d'autres formes, orodispersible ou suppositoire.

CONCLUSION

Les nausées et vomissements gravidiques sont des symptômes très fréquents qui touchent entre 50 et 90 % des femmes enceintes. Généralement présents au cours du premier trimestre de la grossesse, ils peuvent se prolonger durant le deuxième trimestre et même jusqu'à la fin de la grossesse. Ils sont généralement présents tout au long de la journée voire la nuit, et pas seulement le matin comme le terme classique de « nausées matinales » le sous-entend.

La cause de ces symptômes est probablement multifactorielle, reliant perturbations biologiques liées à l'augmentation des hormones gestationnelles, conflit vestibulaire, troubles du rythme gastrique et bouleversement psychologique.

Dans la plupart des cas, les NVG faibles à modérés au cours du premier trimestre de grossesse sont bien tolérés et ne requièrent pas de traitement médicamenteux. Rassurer la patiente et lui prodiguer des conseils hygiéno-diététiques tels que le fractionnement des repas, l'évitement d'aliments riches en graisse et peu digestes, la prise fréquente de petites gorgées de boissons sucrées et le repos suffisent bien souvent.

Les médecines parallèles telles que l'homéopathie, la phytothérapie ou l'acupuncture peuvent également être des recours précoces qui ont le vent en poupe actuellement. La pharmacothérapie peut cependant devenir nécessaire si les symptômes persistent ou s'aggravent, entravant l'activité quotidienne et le moral des patientes et représentant un poids financier non négligeable pour le système de santé.

Plusieurs classes d'antiémétiques sont alors à la disposition du prescripteur, bien souvent le médecin généraliste. Cependant en France, aucune de ces classes n'est approuvée par les autorités de santé en ce qui concerne la femme enceinte.

D'après la littérature, la molécule ayant le plus de recul d'utilisation et la plus grande innocuité maternelle et fœtale est la doxylamine.

Cette molécule, associée à la pyridoxine dans une forme à libération prolongée connue au Canada (Diclectin®) et aux États Unis (Diclegis®) est recommandée en première intention dans le traitement spécifique des NVG par les sociétés savantes de ces deux pays. Peu connue en France dans cette indication, elle existe sous le nom de spécialité Donormyl®, Lidène® ou Noctyl®, dans une forme à libération immédiate, avec pour unique indication mentionnée dans le RCP le traitement de l'insomnie occasionnelle de l'adulte.

Notre enquête auprès de 752 médecins généralistes exerçant en France retrouve un faible taux de prescription de doxylamine dans l'indication NVG résistantes aux mesures hygiéno diététiques (32,8%). Ce taux semble néanmoins s'accroître depuis de précédentes études (8,7% en 2007 dans l'étude Kervinio et 29 % en 2014 dans l'étude Bobet Fix).

Les médecins prescripteurs de doxylamine semblent être ceux plus particulièrement avertis sur le suivi des femmes enceintes (médecins de PMI, titulaires d'un diplôme en lien avec l'obstétrique, généralistes recevant fréquemment des femmes enceintes en consultation), plus souvent des femmes et plus nombreux dans les tranches d'âge plus jeune.

Les principales sources d'information demeurent le CRAT (notamment chez les médecins de moins de 40 ans) et la revue Prescrire.

Notre enquête montre que de nombreux prescripteurs lui préfèrent des molécules au profil moins avantageux.

Les principaux freins à la prescription de doxylamine dans les NVG sont la méconnaissance de la molécule (pour 22,5 % des non prescripteurs) et/ou de cette indication (50 %), l'absence d'AMM (21,5 %) puis la crainte des effets secondaires pour la mère (12,5 %) et pour l'enfant (9,5 %).

En pratique, la prescription hors AMM est fréquente chez les femmes enceintes, celles-ci étant très fréquemment exclues des essais cliniques. Les conditions sont remplies pour justifier la prescription de doxylamine dans le traitement des NVG ne répondant pas suffisamment aux RHD et éviter le risque juridique évoqué par de nombreux médecins dans notre enquête.

La doxylamine devrait constituer le traitement médicamenteux de référence, son efficacité et son innocuité étant le plus amplement démontrées dans la littérature. D'après notre enquête, une information auprès des prescripteurs semble utile au vu du taux de méconnaissance de la molécule ou de son indication.

Cette information pourrait être délivrée dès le premier cycle des études médicales, au cours des formations continues dont bénéficient les médecins généralistes ou spécialistes ou encore dans les revues scientifiques spécialisées, comme l'a déjà fait la Revue Prescrire à plusieurs reprises.

Une communication auprès des pharmaciens semble également opportune afin d'encourager la distribution de ce médicament plutôt que d'autres moins bien évalués chez la femme enceinte.

L'obtention d'une AMM pour cette indication serait également un bon moyen de diffuser l'information aux prescripteurs mais cela ne semble pas faire partie des objectifs des laboratoires français interrogés au cours de notre travail.

RÉFÉRENCES

- [1] Einarson TR, Piwko C, Koren G. Quantifying the global rates of nausea and vomiting of pregnancy: a meta analysis. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2013; 20(2):e171–83.
- [2] Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. *Br J Gen Pract.* 1993;43(371):245–8.
- [3] Smith JA et coll. Treatment and outcome of nausea and vomiting of pregnancy. UpToDate, Waltham 2014 ; version 21.4 : 19 pages.
- [4] Refuezo JS et coll. Clinical feature and evaluation of nausea and vomiting of pregnancy (mise à jour aout 2014), Waltham 2014 ; version 21.4 : 10 pages
- [5] Lacroix R, Eason E, Melzack R. Nausea and vomiting during pregnancy: a prospective study of its frequency, intensity, and patterns of change. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(4):931–7.
- [6] Clark SM, Costantine MM, Hankins GD. Review of NVP and HG and early pharmacotherapeutic intervention. *Obstet Gynecol Int.* 2012;252676(10):24.
- [7] Jewell D, Young G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD000145.
- [8] Einarson TR, Piwko C, Koren G. Quantifying the global rates of nausea and vomiting of pregnancy : a meta-analysis. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* juill 2013;20(2):171- 83.
- [9] Smith C, Crowther C, Beilby J, Dandeaux J. The impact of nausea and vomiting on women: a burden of early pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* nov 2000;40(4):397-401.
- [10] American College of Obstetrics and Gynecology. Practice bulletin: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;103(4):803-814.
- [11] Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2008;35:401-417.
- [12] Verberg MF, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update* 2005;11(5):527-39.
- [13] Furneaux EC, Langley-Evans AJ, Langley-Evans SC. Nausea and vomiting of pregnancy: endocrine basis and contribution to pregnancy outcome. *Obstet Gynecol Surv.* 2001 Dec;56(12):775-82.
- [14] Von Dadelszen P, Koren G, Bishai R. The Etiology of Nausea and Vomiting of Pregnancy. *Nausea and Vomiting of Pregnancy: state of the art (Vol. 1, The Motherisk Program)* . Toronto 2000.
- [15] Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, Perkary AE, Hershman JM. The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1333-7.
- [16] Bürki N, Meier R. Nausée, vomissements et hyperémèse gravidique. *Forum med suisse* 2010; 10:242–6.
- [17] Lagiou P, Tamimi R, Mucci LA, Trichopoulos D, Adami H-O, Hsieh C-C. Nausea and vomiting in pregnancy in relation to prolactin, estrogens, and progesterone: a prospective study. *Obstet Gynecol* 2003; 101(4):639–44.
- [18] Depue RH, Bernstein L, Ross RK, Judd HL, Henderson BE. Hyperemesis gravidarum in relation to estradiol levels, pregnancy outcome, and other maternal factors: a seroepidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156(5):1137–41.

- [19] Goodwin TM. Nausea and vomiting of pregnancy: an obstetric syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. mai 2002;186(5 Suppl Understanding):S184-9.
- [20] Lacasse A. La qualité de vie durant la période gestationnelle: impact et prise en charge des nausées et vomissements de la grossesse. Thèse de Pharmacie, 2008. Montreal.
- [21] O'Leary P, Boyne P, Flett P, Beilby J, James I. Longitudinal assessment of changes in reproductive hormones during normal pregnancy. *Clin Chem*. 1991;37(5):667-72.
- [22] Wibowo N, Purwosunu Y, Sekizawa A, Farina A, Tambunan V, Bardosono S. Vitamin B6 supplementation in pregnant women with nausea and vomiting. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 116(3):206-10
- [23] Black FO. Maternal susceptibility to nausea and vomiting of pregnancy: Is the vestibular system involved? *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186(5, Supplement 2):S204-9.
- [24] Goodwin TM, Nwankwo OA, Davis-O'Leary L, O'Leary D, Romero R, Korst LM. The first demonstration that a subset of women with hyperemesis gravidarum has abnormalities in the vestibuloocular reflex pathway. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(4):417.e1-9.
- [25] Koch KL, Stern RM, Vasey M, Botti JJ, Creasy GW, Dwyer A. Gastric dysrhythmias and nausea of pregnancy. *Dig Dis Sci*. 1990;35:961-968.
- [26] Walsh JW, Hasler WL, Nugent CE, Owyang C. Progesterone and estrogen are potential mediators of gastric slow-wave dysrhythmias in nausea of pregnancy. *Am J Physiol* 1996;270:G506-14.
- [27] Golberg D, Szilagyi A, Graves L. Hyperemesis gravidarum and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2007;110(3):695-703.
- [28] Penney DS. *Helicobacter pylori* and severe nausea and vomiting during pregnancy. *J Midwifery Womens Health*. 2005;50(5):418-22.
- [29] Heinrichs L. Linking olfaction with nausea and vomiting of pregnancy, recurrent abortion, hyperemesis gravidarum, and migraine headache. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(5, Supplement 2):S215-9.
- [30] Kölble N, Hummel T, von Mering R, Huch A, Huch R. Gustatory and olfactory function in the first trimester of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 99(2):179- 83.
- [31] Hummel T, von Mering R, Huch R, Kolble N. Olfactory modulation of nausea during early pregnancy? *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2002;109:1394-97
- [32] Cameron EL. Pregnancy and olfaction: a review. *Frontiers in Psychology* 2014;5:67. doi:10.3389/fpsyg.2014.00067.
- [33] Cohen J, Ducarme G, Neuman D, Uzan M. Approche psychosomatique des vomissements incoercibles du premier trimestre. *Gynécologie Obstétrique Fertil* 2007; 35(6):565-9.
- [34] Köken G, Yilmazer M, Cosar E, Sahin FK, Cevrioglu S, Gecici O. Nausea and vomiting in early pregnancy: relationship with anxiety and depression. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. juin 2008;29(2):91-5.
- [35] McCarthy FP, Khashan AS, North RA, Moss-Morris R, Baker PN, Dekker G, et al. A prospective cohort study investigating associations between hyperemesis gravidarum and cognitive, behavioural and emotional well-being in pregnancy. *PloS One* 2011; 6(11):e27678.
- [36] Simpson S.W., Goodwin T.M., Robins S.B., Rizzo A.A., Howes R.A., Buckwalter D.K. , et al. Psychological factors and hyperemesis gravidarum *J. Womens Health Gend. Based Med*. 2001 ; 10 : 471-477

- [37] Buckwalter JG, Simpson SW. Psychological factors in the etiology and treatment of severe nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(5 Suppl Understanding):S210–4.
- [38] Tierson FD, Koren G, Bishai R. Nausea and vomiting of pregnancy and its association with pregnancy outcome. *Nausea and Vomiting of Pregnancy: state of the art (Vol. 1, The Motherisk Program)*. Toronto 2000. p. 10- 14.
- [39] Pepper GV, Craig RS. Rates of nausea and vomiting in pregnancy and dietary characteristics across populations. *Proc.Biol.Sci*. 2006;273:2675-79.
- [40] Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. Pregnancy nausea related to women's obstetric and personal histories. *Gynecol Obstet Invest*. 1997; 43(2):108-11.
- [41] Fejzo MS, Ching C, Schoenberg FP, Macgibbon K, Romero R, Goodwin TM, et al. Change in paternity and recurrence of hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25(8):1241–5.
- [42] Mullin P, Ching C, Shoenberg F, et al. Risk factors, treatments, and outcomes associated with prolonged hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med*. Jun 2012; 25(6): 632–636.
- [43] Weigel MM, Weigel RM. The association of reproductive history, demographic factors, and alcohol and tobacco consumption with the risk of developing nausea and vomiting in early pregnancy. *Am J Epidemiol*. 1988 Mar; 127(3):562-70.
- [44] Lindseth G, Vari P. Nausea and vomiting in late pregnancy. *Health Care Women Int*. 2005;26:372-86.
- [45] Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Bérard A. Epidemiology of nausea and vomiting of pregnancy: prevalence, severity, determinants, and the importance of race/ethnicity. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009;9:26.
- [46] Klebanoff MA, Koslowe PA, Kaslow R, Rhoads GG. Epidemiology of vomiting in early pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1985 Nov; 66(5):612-6.
- [47] Ben Aroya Z, Lurie S, Segal D, Hallak M, Glezerman M. Association of nausea and vomiting in pregnancy with lower body mass index. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol*. 2005;118:196-98.
- [48] Vikanes A, Grjibovski AM, Vangen S, Gunnes N, Samuelsen SO, Magnus P. Maternal body composition, smoking, and hyperemesis gravidarum. *Ann Epidemiol* 2010; 20(8):592–8.
- [49] Kallen B, Lundberg G, Aberg A. Relationship between vitamin use, smoking, and nausea and vomiting of pregnancy. *Acta Obstet.Gynecol.Scand*. 2003;82:916-20.
- [50] Louik C1, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Mitchell AA. Nausea and vomiting in pregnancy: maternal characteristics and risk factors. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2006 Jul;20(4):270-8.
- [51] Fell DB, Dodds L, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107(2 Pt 1):277-84.
- [52] Chan RL, Olshan AF, Savitz DA, et al. Maternal Influences on Nausea and Vomiting in Early Pregnancy. *Maternal and child health journal* 2011;15(1):122-127. doi:10.1007/s10995-009-0548-0.
- [53] Källén B. Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome: a registry study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1987 Dec; 26(4):291-302
- [54] Schiff MA, Reed SD, Daling JR. The sex ratio of pregnancies complicated by hospitalisation for hyperemesis gravidarum. *BJOG*. 2004 Jan; 111(1):27-30.

- [55] Deruelle P, Dufour P, Subtil D, Houfflin-Debarge V, Dherbomez A, Werneau JL, Puech F. Vomissements incoercibles du premier trimestre de la grossesse : rôle de l'hyperthyroïdie biologique et du sexe fœtal. *Gynecol Obstét Fertil*. 2002;30(204-09).
- [56] Quinla JD1, Hill DA. Nausea and vomiting of pregnancy. *Am Fam Physician*. 2003 Jul 1;68(1):121-8.
- [57] Kramer J, Bowen A, Stewart N, Muhajarine N. Nausea and vomiting of pregnancy: prevalence, severity and relation to psychosocial health. *MCN Am J Matern Child Nurs*. févr 2013;38(1):21-7.
- [58] Rhodes VA, McDaniel RW. The Index of Nausea, Vomiting, and Retching: a new format of the Index of Nausea and Vomiting. *Oncol Nurs Forum*. juin 1999;26(5):889 -94.
- [59] Koren G, Boskovic R, Hard M, Maltepe C, Navioz Y, Einarson A. Motherisk- PUQE (pregnancy-unique quantification of emesis and nausea) scoring system for nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. Mai 2002;186(5 Suppl Understanding) :S228-31.
- [60] Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Bérard A. Validity of a modified Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE) scoring index to assess severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. janv 2008;198(1):71.e1-7.
- [61] Magee LA, Chandra K, Mazzotta P, Stewart D, Koren G, Guyatt GH. Development of a health-related quality of life instrument for nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. mai 2002;186(5 Suppl Understanding):S232 - 8.
- [62] Maltepe C, Koren G. The management of nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum- A 2013 update. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2013; 20(2):e184–92.
- [63] Lansac J, Magnin G. *Obstétrique*. 5ème ed. Issy-les-Moulineaux (Hauts-de-Seine): Elsevier Masson; 2008.
- [64] Ducarme G, Châtel P, Luton D. Vomissements incoercibles de la grossesse. *EMC Elsevier Masson SAS Paris* 2007; 2(4):1–5.
- [65] Firoz T, Maltepe C, Einarson A. Nausea and Vomiting in Pregnancy Is Not Always Nausea and Vomiting of Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2010 ;970–2.
- [66] Weigel RM, Weigel MM. Nausea and vomiting of early pregnancy and pregnancy outcome. A meta-analytical review. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:1312-8.
- [67] Davis M. Nausea and vomiting of pregnancy: an evidence-based review. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2004 Oct-Dec; 18(4):312-28
- [68] Czeizel AE, Puhó E. Association between severe nausea and vomiting in pregnancy and lower rate of preterm births. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2004 Jul; 18(4):253-9.
- [69] Brandes JM. First-trimester nausea and vomiting as related to outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1967;30:427–31
- [70] O'Brien B., Naber S. Nausea and vomiting during pregnancy: effects on the quality of women's lives. *Birth*, vol. 19, no. 3, pp. 138–143, 1992.
- [71] Mazzotta P, Magee L, Koren G. Therapeutic abortions due to severe morning sickness- Motherisk Update. *Can Fam Phys* 1997;43:1055-1057.
- [72] Piwko C, Koren G, Babashov V, Vicente C, Einarson TR. Economic burden of nausea and vomiting of pregnancy in the USA. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2013; 20(2):149– 60.
- [73] INSEE [en ligne]. 2015 disponible sur http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg_id=0&id=4507

- [74] Attard CL, Kohli MA, Coleman S, Bradley C, Hux M, Atanackovic G, et al. The burden of illness of severe nausea and vomiting of pregnancy in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. mai 2002;186(5 Suppl Understanding):S220-7.
- [75] Lebatard-Sartre, Chassort, Colson, Haefeli, Monier, Mozar. Rapport de la Commission d'étude sur l'homéopathie, Ordre National des médecins 1997.
Disponible sur : <http://www.homeopathyeurope.org/regulatory-status/national-regulations/france-statutory-regulation-documents/OrdreMedFrahomeopathy.pdf>
- [76] Base de données publique des médicaments, <http://www.sante.gouv.fr/medicaments,1969.html>
- [77] Prescrire rédaction. Patientes enceintes gênées par des nausées-vomissements modérés. *Rev Prescrire* 2013; 33(358):594–600.
- [78] Genevaise I, Rat C. L'acupuncture dans la prise en charge des nausées et vomissements gravidiques : pratiques et représentations de 100 médecins généralistes interrogés par téléphone. Thèse de Médecine Générale, 2008. Nantes.
- [79] Matthews A, Haas DM, O'Mathúna DP, et al. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3:CD007575., maltepe 2013update.
- [80] Bretelle F, Pauchet-Traversat AF. Comment mieux informer les femmes enceintes? HAS. 2005.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/femmes_enceintes_recos.pdf
- [81] Naeimi Rad M, Lamyian M, Heshmat R, Jaafarabadi MA, Yazdani S. A Randomized Clinical Trial of the Efficacy of KID21 Point (Youmen) Acupressure on Nausea and Vomiting of Pregnancy. *Iran Red Crescent Med J* 2012; 14(11):697–701.
- [82] Tiran D. Ginger to reduce nausea and vomiting during pregnancy: evidence of effectiveness is not the same as proof of safety. *Complement Ther Clin Pract*. 2012;18(1):22-5.
- [83] Viljoen E, Visser J, Koen N, Musekiwa A. A systematic review and meta-analysis of the effect and safety of ginger in the treatment of pregnancy-associated nausea and vomiting. *Nutr J* 2014; 13:20.
- [84] Piwko C, Ungar WJ, Einarson TR, et al. The weekly cost of nausea and vomiting of pregnancy for women calling the Toronto Motherisk Program. *Curr Med Res Opin* 2007;23(4):833-840.
- [85] Ding M, Leach M, Bradley H. The effectiveness and safety of ginger for pregnancy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *Women Birth*. 2013;26(1):p26-30
- [86] University of Maryland Medical center, Complementary and alternative medicine guide, ginger. 2015.
<http://umm.edu/health/medical/altmed/herb/ginger>
- [87] Sahakian V, Rouse D, Sipes S, Rose N, Niebyl J. Vitamin B6 is effective therapy for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Obstet.Gynecol*. 1991 ;78:33-36.
- [88] Vutyavanich T, Kraisarin T, Ruangsri R. Ginger for nausea and vomiting in pregnancy: randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *Obstet.Gynecol*. 2001;97:577-82.
- [89] MazzottaP, Magee LA. A risk-benefit assessment of pharmacological and non pharmacological treatments for nausea and vomiting of pregnancy. *Drugs* 2000;59:781-800.
- [90] Munch S, Korst LM, Hernandez GD, Romero R, Goodwin TM. Health-related quality of life in women with nausea and vomiting of pregnancy: the importance of psychosocial context. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc* 2011; 31(1):10–20.

- [91] Bouteleux M. Vomissements incoercibles au premier trimestre de grossesse. Etude rétrospective multicentrique sur 10 ans, à propos de 130 cas. Mémoire de Sage Femme, 2009. Rouen.
- [92] Deuchar N, Koren G, Bishai R. The psychological and social aspects of nausea and vomiting of pregnancy. Nausea and Vomiting of Pregnancy: state of the art (Vol. 1, The Motherisk Program) . Toronto 2000.
- [93] Baudrand P. A propos des vomissements graves de la grossesse : fondements historiques et modernité de la pratique de l'isolement en service de maternité. Thèse de Médecine, 2003. Nancy.
- [94] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Répertoire des spécialités pharmaceutiques, mise à jour 09.01.2015.
- [95] Brent R. Bendectin and birth defects: hopefully, the final chapter. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2003;67(2):79–87. doi: 10.1002/bdra.10021.
- [96] Madjunkova S, Maltepe C, Koren G. The Delayed-Release Combination of Doxylamine and Pyridoxine (Diclegis®/Diclectin®) for the Treatment of Nausea and Vomiting of Pregnancy. Paediatric Drugs 2014;16(3):199-211. doi:10.1007/s40272-014-0065-5.
- [97] Rothman KJ, Fyler DC, Goldblatt A, Kreidberg MB. Exogenous hormones and other drug exposures of children with congenital heart disease. Am J Epidemiol. 1979;109:433-9.
- [98] Eskenazi B, Bracken MB. Bendectin (Debendox) as a risk factor for pyloric stenosis. Am J Obstet Gynecol. 1982;144:919-24
- [99] Golding J, Vivian S, Baldwin JA. Maternal anti-nauseants and cleft of lip and palate. Human Toxicol. 1983;2:63-73.
- [100] Aseltin P, Jick H, Chentow SJ, Perera DR, Hunter JR, Rothman KJ. Pyloric stenosis and maternal Bendectin exposure. Am J. Epidemiol. 1984;120:251-6.
- [101] National Enquirer. Experts reveal drug causing deformed babies. 9 Oct , 1979.
- [102] FDA Federal Register. 1980;80740-43.
- [103] Einarson TR, Leeder JS, Koren G. A Method for Meta-Analysis of Epidemiological Studies. Drug Intell Clin Pharm. 1988 Oct;22(10):813-24.
- [104] McKeigue PM, Lamm SH, Linn S, Kutcher JS. Bendectin and Birth Defects: I. A Meta Analysis of the Epidemiologic Studies. Teratology. 1994;50:27-37.
- [105] Kutcher JS, Engle A, Firth J, Lamm SH. Bendectin and Birth defect II : ecological analyses. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2003 Feb;67(2):88-97.
- [106] Einarson A, Maltepe C, Boskovic R, and Al. Motherisk Treatment of nausea and vomiting in pregnancy. An updated algorithm. Can Fam Phys. 2007;53:2110.
- [107] Holmes LB. Teratogen update : Bendectin. Teratology. 1983 Apr; 27(2):277-81.
- [108] Elbourne D, Mutch L, Dauncey M, Campbell H, Samphier M. Debendox revisited. Br J Obstet Gynecol. 1985;92:780–785.
- [109] Zierler S, Rothman KJ. Congenital heart disease in relation to maternal use of Bendectin and other drugs in early pregnancy. N Engl J Med. 1985;313:347–352.
- [110] Mitchell AA, Schwingl PJ, Rosenberg L, Louik C, Shapiro S. Birth defects in relation to Bendectin use in pregnancy. II. Pyloric stenosis. Am J Obstet Gynecol. 1983 Dec 1;147(7):737-42.

- [111] Brent RL. Bendectin: review of the medical literature of a comprehensively studied human nonteratogen and the most prevalent tortogen-litigen. *Reprod Toxicol*. 1995;9(4):337–349.
- [112] Atanackovic G, Navioz Y, Moretti ME, Koren G. The safety of higher than standard dose of doxylamine-pyridoxine (Diclectin) for nausea and vomiting of pregnancy. *J Clin Pharmacol*. 2001;41(8):842–845.
- [113] Nulman I, Rovet J, Barrera M, Knittel-Keren D, Feldman BM, Koren G. Long-term neurodevelopment of children exposed to maternal nausea and vomiting of pregnancy and diclectin. *J Pediatr* 2009;155:45-50.
- [114] Koren G. The return to the USA of doxylamine-pyridoxine delayed release combination (Diclegis(R)) for morning sickness—a new morning for American women. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2013;20(2):14.
- [115] Geiger CJ, Fahrenbach DM, Healey FJ. Bendectin in the treatment of nausea and vomiting in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1959;14:688–690.
- [116] McGuinness BW, Binns DT. ‘Debendox’ in pregnancy sickness. *J R Coll Gen Pract*. 1971;21(109):500–503.
- [117] Wheatley D. Treatment of pregnancy sickness. *Br J Obstet Gynaecol*. 1977;84(6):444–447. doi: 10.1111/j.1471-0528.1977.tb12620.x.
- [118] Magee LA, Mazzotta P, Koren G. Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP). *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(5 Suppl Understanding):S256–61.
- [119] Koren G, Clark S, Hankins GD, Caritis SN, Miodovnik M, Umans JG, et al. Effectiveness of delayed-release doxylamine and pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(6):16. doi: 10.1016/j.ajog.2010.07.030.
- [120] Ashkenazi-Hoffnung L, Merlob P, Stahl B, Klinger G. Evaluation of the efficacy and safety of bi-daily combination therapy with pyridoxine and doxylamine for nausea and vomiting of pregnancy. *Isr Med Assoc J*. 2013;15(1):23–26.
- [121] Neutel CI, Johansen HL Measuring drug effectiveness by default: the case of Bendectin. *Can J Public Health*. 1995 Jan-Feb; 86(1):66-70.
- [122] Mazzotta P, Maltepe C, Navioz Y, Magee LA, Koren G. Attitudes, management and consequences of nausea and vomiting of pregnancy in the United States and Canada. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000 Sep;70(3):359-65.
- [123] Maltepe C, Koren G. Preemptive treatment of nausea and vomiting of pregnancy: results of a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol Int*. 2013;2013:809787.
- [124] Boskovic R, Einarson A, Maltepe C, Wolpin J, Koren G. Diclectin therapy for nausea and vomiting of pregnancy: effects of optimal dosing. *J Obstet Gynaecol Can*. 2003;25(10):830–833.
- [125] Berkovitch M, Mazzotta P, Greenberg R, Elbirt D, Addis A, Schuler-Faccini L, Merlob P, Arnon J, Stahl B, Magee L. et al. Metoclopramide for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective multicenter international study. *Am J Perinatol*. 2002;19(6):311–316. doi: 10.1055/s-2002-34469.
- [126] Matok I, Gorodischer R, Koren G, Sheiner E, Wiznitzer A, Levy A. The safety of metoclopramide use in the first trimester of pregnancy. *N Engl J Med* 2009;60(24):2528-2535.
- [127] VIDAL
- [128] Choi JS, Han JY, Ahn HK, Lee SW, Kim MH, Chung JH, Ryu HM, Kim MY, Yang JH, Choi KH, Navaocampo AA, Koren G. Fetal outcome after exposure to domperidone during early pregnancy. *Birth Defects Research Part A*:

Clinical and Molecular Teratology. Conference: Teratology Society 49th Annual Meeting Rio Grande Puerto Rico. Conference Publication 2009;85(5):496.

[129] Gill SK, Einarson A. The safety of drugs for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6(6): 685–694.

[130] Turcotte V, Ferreira E, Duperron L. Utilité de droperidol et de la diphenhydramine dans l'hyperemesis gravidarum. *J Soc Obstet Gynaecol Can* 2001;23:133-9.

[131] Ferreira E, Bussières JF, Turcotte V, Duperron L, Ouellet. Case-control study comparing droperidol plus diphenhydramine in hyperemesis gravidarum. *J Pharm Technol* 2003;19:349-354.

[132] Lacroix I. Antiémétiques et grossesse BIP31.fr 2011, 18, suppl. 2, 23-39.

[133] SNFGE-CFNG. Prise en charge de la dyspepsie, Conseil de pratique. 2014
<http://www.snfge.org/sites/default/files/recommandations/cp-2014-dyspepsie.pdf>

[134] Gill SK, Maltepe C, Mastali K, Koren G. The effect of Acid-reducing pharmacotherapy on the severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol Int* 2009; 2009:585269.

[135] SNFGE-CFNG. Prise en charge du RGO, Conseil de pratique. 2012
<http://www.snfge.org/download/file/fid/1589>

[136] HAS, Conduite à tenir relative aux affections visées par les médicaments dont le remboursement est recommandé. 3e vague de réévaluation des médicaments. 2006
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/conduite_a_tenir_relative_aux_affections_visees_par_les_medicaments_dont_le_deremboursement_est_recommande.pdf

[137] Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Antiémétiques - Grossesse et allaitement. 6 janvier 2014.
http://www.lecrat.org/articleSearch.php3?id_groupe=16

[138] Kervinio N. Prise en charge des nausées et vomissements de la femme enceinte en médecine de ville. Enquête auprès de 200 médecins généralistes des Yvelines. Thèse; 2007

[139] Bobet Fix T. Nausées et vomissements de début de grossesse : prise en charge et satisfaction des patientes. Thèse Paris 7; 2014

[140] Article R. 4127-8 du code de la santé publique-CSP

[141] Roussel D. Prescription médicale hors AMM : ce qui change en 2012. Déc 2012
<https://www.macsfr.fr/vous-informer/actes-de-soins-professionnel-sante/prescription-et-medicaments/prescription-medecale-hors-amm-changement-2012.html>

[142] Union Nationale des Omnipraticiens Français. Prescription hors AMM : ce que vous risquez. Oct 2011
<http://www.unof.org/+Prescription-hors-AMM-ce-que-vous+.html>

[143] Art L 162-4 et L162-1-7 Code de la Sécurité Sociale

[144] Art L 162-1-14 CSS

[145] Art L 1126-1 et L 1126-3 CSP

[146] Elefant E. Boyer p ; Roux C. Tératologie. *Encycl Med Chir, Obstétrique* 5116 A10 1686, 16p.

[147] Roux C, Migne G, Mulliez N, Youssef S. Fréquence des malformations à la naissance. Etude d'une

maternité parisienne pendant 5 ans. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1982 ; 11 : 215-26

[148] Stoll C. Distribution of single organ malformations in european populations. Ann Génét 1995, 38 ; 1 : 32-43

[149] C. Damase-Michel, Médicaments et Grossesse: Comment évaluer le risque ? disponible sur : http://www.dufmcepp.ups-tlse.fr/app_scom/scom_fichier/repertoire/09061111915.pdf

[150] Wilson J.G. Embryocity of drugs in man. Handbok of Teratology. 1 General Principles and Etiology, Plenum Press. 1977, 309-355.

[151] Lecrat http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=24

[152] Sanz E, Gomez-Lopez T, Martinez-Quintas MJ. Perception of teratogenic risk of common medicines. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2001; 95 : 127-31

[153] Damase-Michel C, Pichereau J, Pathak A, et al. Perception of teratogenic and foetotoxic risk by health professionals: a survey in Midi-Pyrenees area. Pharmacy Practice 2008;6:15- 19

[154] Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide for fetal and neonatal risk, 6th Edition, Lippincott Williams and Wilkins eds, Baltimore, 2002.

[155] FDA approves Diclegis for pregnant women experiencing nausea and vomiting. Press announcements April 8, 2013
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm347087.htm>

[156] Conseil national de l'ordre des médecins, Atlas de la démographie médicale en France, situation au 1^{er} janvier 2015 http://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/atlas_national_de_la_demographie_medicale_2015.pdf

ANNEXES

Annexe 1a : Score de Rhodes

Patient initials _____

Date _____

Day of week _____

Time of day _____

Directions: Please mark the box in each row that most clearly corresponds to your experience. Please make **one** mark on **each line**.

1. In the last 12 hours, I threw up ____ times.	7 or more	5-6	3-4	1-2	I did not throw up
2. In the last 12 hours, from retching and dry heaves, I have felt ____ distress.	no	mild	moderate	great	severe
3. In the last 12 hours, from vomiting or throwing up, I have felt ____ distress.	severe	great	moderate	mild	no
4. In the last 12 hours, I have felt nauseated or sick to my stomach.	not at all	1 hour or less	2-3 hours	4-6 hours	more than 6 hours
5. In the last 12 hours, from nausea/sickness to my stomach, I have felt ____ distress.	no	mild	moderate	great	severe
6. In the last 12 hours, each time I threw up, I produced a ____ amount.	very large (3 cups or more)	large (2-3 cups)	moderate (1/2-2 cups)	small (up to 1/2 cup)	I did not throw up
7. In the last 12 hours, I have felt nauseated or sick to my stomach ____ times.	7 or more	5-6	3-4	1-2	no
8. In the last 12 hours, I have had periods of retching or dry heaves without bringing anything up ____ times.	no	1-2	3-4	5-6	7 or more

Copyright 1996. Curators of Missouri. Verna A. Rhodes, RN, EdS, FAAN

Annexe 1b : score de PUQE

Pregnancy unique quantification of emesis and nausea index (PUQE)

Circle the answer which suit the best your situation since the 12 last hours.

1. In the last 12 hours, for how long have you felt nauseated or sick to your stomach?

Not at all (1)	1 hour or less (2)	2 to 3 hours (3)	4 to 6 hours (4)	More than 6 hours (5)
-------------------	-----------------------	---------------------	---------------------	--------------------------

2. In the last 12 hours, have you vomited or thrown up?

7 or more times (5)	5 to 6 (4)	3 to 4 (3)	1 to 2 (2)	I did not throw up (1)
------------------------	---------------	---------------	---------------	---------------------------

3. In the last 12 hours, how many times have you had retching or dry heaves without bringing anything up?

No time (1)	1 to 2 (2)	3 to 4 (3)	5 to 6 (4)	7 or more (5)
----------------	---------------	---------------	---------------	------------------

Total score (sum of replies to 1, 2 and 3): mild NVP, ≤ 6 ; moderate NVP, 7 to 12; severe NVP, ≥ 13 .

Koren et al. 2002

Annexe 1c : Score de PUQE modifié

1. En moyenne durant une journée, combien de temps vous êtes-vous sentie nauséuse ou avez-vous eu « mal au cœur » ?

Pas du tout	(1)
Moins d'une heure	(2)
2 à 3 heures	(3)
4 à 6 heures	(4)
plus de 6 heures	(5)

2. En moyenne durant une journée, combien de fois avez-vous eu des vomissements ?

Je n'ai pas vomi	(1)
1 à 2 fois	(2)
3 à 4 fois	(3)
5 à 6 fois	(4)
7 fois ou plus	(5)

3. En moyenne durant une journée, combien de fois avez vous ressenti des nausées ou « haut le cœur » sans vomir ?

A aucun moment	(1)
1 à 2 fois	(2)
3 à 4 fois	(3)
5 à 6 fois	(4)
7 fois ou plus	(5)

Score total ≤ 6 : NVG faibles, 7 à 12 : NVG modérés, ≥ 13 : NVG sévères

Annexe 2 : Questionnaire en ligne

Questionnaire

***Obligatoire**

1. Vous êtes: *

Une seule réponse possible.

- ☐ Un Homme
- ☐ Une Femme

2. Vous avez: *

Une seule réponse possible.

- ☐ moins de 40 ans
- ☐ entre 40 et 60 ans
- ☐ plus de 60 ans

3. Etes vous titulaire d'un diplôme en lien avec la gynécologie? (DU, DiU, Capacité, CES...)*

Une seule réponse possible.

- ☐ Oui
- ☐ Non

4. Quel est votre mode d'exercice ? *

(plusieurs choix possibles)

Plusieurs réponses possibles.

- ☐ Remplaçant
- ☐ Libéral en cabinet seul
- ☐ Libéral en association / maison de santé / cabinet multidisciplinaire
- ☐ Protection Maternelle et Infantile (PMI)
- ☐ Hôpital/clinique
- ☐ Autre :

5. Vous êtes amené à suivre des femmes enceintes *

Une seule réponse possible.

- ☐ jamais
- ☐ moins d'une fois par mois
- ☐ moins d'une fois par semaine
- ☐ au moins une fois par semaine
- ☐ tous les jours

6. Prescrivez vous de la Doxylamine (Donormyl®, Lidène®, Noctyl®) dans le traitement des nausées et vomissements non compliqués de la femme enceinte ? *

Une seule réponse possible.

- ☐ Oui *Passez à la question 7.*
- ☐ Non *Passez à la question 10.*

Passez à la question 12.

7. Comment connaissez vous cette indication?

(plusieurs réponses possibles)

Plusieurs réponses possibles.

- ☐ Le CRAT (Centre de Référence des Agents Tératogènes)
- ☐ La revue Prescrire
- ☐ Autres données de la littérature
- ☐ Enseignement Post Universitaire ou autre FMC
- ☐ Echanges entre confrères (médecins généralistes, gynécologues...) ou autres professionnels de santé (sages-femmes...)
- ☐ Autre :

8. Est ce votre traitement MÉDICAMENTEUX de première intention ?

Une seule réponse possible.

- ☐ Oui *Arrêtez de remplir ce formulaire.*
- ☐ Non *Passez à la question 9.*

9. Quel est votre traitement MÉDICAMENTEUX de première intention ?

Une seule réponse possible.

- ☐ Métoclopramide (Primpéran®)
- ☐ Dompéridone (Motilium®, Périidys®)
- ☐ Métopimazine (Vogalène®)
- ☐ Ondansétron (Zophren®)
- ☐ Halopéridol (Haldol®)
- ☐ Chlorpromazine (Largactil®)
- ☐ Homéopathie
- ☐ Phytothérapie (gingembre en gélule)
- ☐ Autre :

Passez à la question 12.

10. Pourquoi ?

(plusieurs réponses possibles sauf si première cochée)

Plusieurs réponses possibles.

- ☐ Je ne connais pas cette molécule
- ☐ Je ne connais pas cette molécule dans cette indication
- ☐ Pas d'AMM dans cette indication
- ☐ Je crains les effets secondaires sur la femme enceinte
- ☐ Je crains les effets secondaires sur l'enfant à naître
- ☐ Autre :

11. Quel est votre traitement MÉDICAMENTEUX de première intention ?

Une seule réponse possible.

- ☐ Dompéridone (Motilium®, Pêridys®)
- ☐ Métoclopramide (Primpéran®)
- ☐ Métopimazine (Vogalène®)
- ☐ Ondansétron (Zophren®)
- ☐ Chlorpromazine (Largactil®)
- ☐ Halopéridol (Haldol®)
- ☐ Homéopathie
- ☐ Phytothérapie (gingembre en gélule)
- ☐ Autre :

La Doxylamine (Donormyl®, Lidène®, Noctyl®) est la molécule ayant fait la preuve de l'efficacité et de la plus grande innocuité dans l'indication des nausées et vomissements non compliqués de la femme enceinte dans la littérature.

Elle est recommandée en première intention au Canada et aux Etats Unis.

C'est la pharmacothérapie recommandée par Le CRAT et la revue Prescrire en première intention avant le métoclopramide, métopimazine ou dompéridone, malgré l'absence d'AMM.

12. Au vu de cette information, la prescrieriez vous en première intention ? *

Une seule réponse possible.

- ☐ Oui *Arrêtez de remplir ce formulaire.*
- ☐ Non

13. Pourquoi?

.....

.....

.....

.....

.....

Annexe 3 : Tableaux récapitulatifs des résultats

1. Prescription en première intention

Traitement en 1ère intention	Sur l'ensemble de l'échantillon		Chez les non prescripteurs		Chez les prescripteurs Doxylamine (pas en 1ère intention)	
	Eff.	%	Eff.	%	Eff.	%
Métoclopramide (Pimpéran®)	226	30,0%	191	37,7%	34	40,0%
Doxylamine	162	21,5%				
Métopimazine (Vogalène®)	127	16,9%	115	22,7%	12	14,1%
Homéopathie	105	13,9%	83	16,4%	22	25,9%
Dompéridone (Motilium®, Pêridys®)	82	10,9%	75	14,8%	7	8,2%
Phytothérapie (gingembre en gélule)	20	2,7%	14	2,8%	6	7,1%
Rien	12	1,6%	11	2,2%	1	1,2%
Mesures Hygiéno-Diététiques	5	0,7%	5	1,0%		
DM	7	0,9%	5	1,0%	2	2,4%
Acupuncture	4	0,5%	3	0,6%	1	1,2%
Dialogue	3	0,4%	3	0,6%		
Chlorpromazine (Largactil®)	1	0,1%	1	0,2%		
Non concerné	1	0,1%	1	0,2%		
Total	754		507		85	

2. Sources d'information selon les caractéristiques des médecins prescripteurs

		CRAT		Revue Prescrire		Autres données de la littérature	
		Oui	p-value	Oui	p-value	Oui	p-value
	eff. Tot.	eff.	%	eff.	%	eff.	%
Sexe			0,014		0,15		0,091
Un Homme	97	64	66,0	55	56,7	8	8,2
Une Femme	150	120	80,0	71	47,3	5	3,3
Age			<0,001		0,055		0,602
moins de 40 ans	142	130	91,5	64	45,1	8	5,6
entre 40 et 60 ans	88	48	54,5	50	56,8	5	5,6
plus de 60 ans	17	6	35,3	12	70,6	0	-
Titulaire d'un diplôme en lien avec gynéco			0,617				0,826
Non	205	154	75,1	107	52,2	10	4,9
Oui	42	30	71,4	19	45,2	3	7,1
Fréquence du suivi de femmes enceintes			0,195		0,143		0,463
jamais	6	5	83,3	1	16,7	1	16,7
moins d'une fois par mois	83	55	66,5	46	55,4	2	2,4
moins d'une fois par semaine	103	84	81,5	51	49,5	7	6,8
au moins une fois par semaine	52	38	73,1	28	53,8	3	5,8
tous les jours	3	2	66,7	0	-	0	-

		Enseignement Post Universitaire ou autre FMC		Echanges entre confrères	
		Oui	p-value	Oui	p-value
	eff. Tot.	eff.	%	eff.	%
Sexe			0,01		0,926
Un Homme	97	7	7,2	21	21,6
Une Femme	150	30	20,0	33	22,0
Age			0,517		0,282
moins de 40 ans	142	19	13,4	32	22,5
entre 40 et 60 ans	88	14	15,9	16	18,2
plus de 60 ans	17	4	23,5	6	35,3
Titulaire d'un diplôme en lien avec gynéco			0,003		0,896
Non	205	24	11,7	45	21,9
Oui	42	13	30,9	9	21,4
Fréquence du suivi de femmes enceintes			0,09		0,01
jamais	6	0	-	1	16,7
moins d'une fois par mois	83	14	16,9	13	15,7
moins d'une fois par semaine	103	13	12,6	26	25,2
au moins une fois par semaine	52	8	15,4	11	21,1
tous les jours	3	2	66,6	3	100,0

ABRÉVIATIONS

ACOG : American College of Obstetricians and Gynecologists
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
CRAT : Centre de Référence des Agents Tératogènes
EPU : Enseignement Post Universitaire
FDA : Food and Drug Administration
FMC : Formation Médicale Continue
HAS : Haute Autorité de Santé
hCG : Hormone Gonadotrophine Chorionique Humaine
HG : Hyperémèse Gravidique
IMC : Indice de Masse Corporelle
LP : Libération Prolongée
NVG : Nausées et Vomissements Gravidiques
NR : Non Remboursable
OR : Odds Ratio
PMI : Protection Maternelle et Infantile
PUQUE : Pregnancy Unique Quantification of Emesis and Nausea
RCIU : Retard de Croissance Intra Utérin
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RHD : Règles Hygiéno Diététiques
RR : Risque Relatif
SA : Semaines d'Aménorrhée
SFGE : Société Française de Gastro Entérologie
TSH : Thyroid Stimulating Hormone

RÉSUMÉ

CONTEXTE

Les nausées et vomissements gravidiques (NVG) sont très fréquents. Généralement présents au cours du premier trimestre, ils peuvent se prolonger tout au long de la grossesse.

Rassurer les patientes et prodiguer des conseils hygiéno-diététiques suffit dans la plupart des cas mais le recours à une pharmacothérapie est parfois nécessaire. Or, en France aucune classe d'anti émétique n'est approuvée par les autorités de santé en ce qui concerne la femme enceinte.

La molécule ayant le profil le plus favorable dans la littérature est la doxylamine, recommandée en première intention dans le traitement spécifique des NVG aux États Unis et au Canada. En France, elle est disponible avec pour unique indication mentionnée dans le RCP le traitement de l'insomnie occasionnelle de l'adulte.

OBJECTIFS

Nous avons mené une enquête afin d'évaluer la prescription de doxylamine par les médecins généralistes. Connaissent-ils cette molécule et cette indication ? Si oui, comment ?

L'utilisent-ils en première intention ? Si non pourquoi ?

MÉTHODE

752 généralistes exerçant en France ont répondu à un questionnaire semi directif envoyé par email au printemps 2015.

RÉSULTATS

32,8 % seulement des répondants prescrivent la doxylamine. 21,5% en première intention après échec des mesures hygiéno-diététiques.

Les médecins femmes et les moins de 40 ans sont significativement plus nombreux à la prescrire.

Les sources d'information les plus citées sont le site du CRAT et la Revue Prescrire.

Les principaux freins à la prescription de doxylamine dans les NVG sont la méconnaissance de la molécule (22,5% des non prescripteurs) et/ou de cette indication (50%), l'absence d'AMM (21,5%) puis la crainte des effets secondaires pour la mère (12,5%) et pour l'enfant (9,5%).

CONCLUSION

Malgré l'absence d'AMM, les conditions sont remplies pour justifier la prescription de doxylamine et éviter le risque juridique évoqué par de nombreux médecins dans notre enquête.

Avec une efficacité et une innocuité amplement démontrées dans la littérature et un important recul d'utilisation, la doxylamine devrait constituer le traitement médicamenteux de référence dans les NVG.

Une information plus développée auprès des prescripteurs qui lui préfèrent des molécules au profil moins avantageux semble nécessaire.

DOXYLAMINE PRESCRIPTION IN VOMITING AND NAUSEA OF PREGNANCY SURVEY TO 752 GENERAL PRACTITIONERS

CONTEXT

Nausea and vomiting of pregnancy (NVP) are very common. Usually present in the first quarter, they can last throughout pregnancy. Reassure patients and the lavish lifestyle advice is sufficient in most cases but the use of drug therapy is sometimes necessary. But in France no anti emetic class is approved by health authorities regarding pregnant women. The molecule having the most favorable profile in the literature is doxylamine, recommended as first in the specific treatment of NVP in the United States and Canada. In France, it is available with the sole indication specified is the treatment of occasional insomnia in adults.

OBJECTIVES

We conducted a survey to assess the prescription doxylamine by GPs. Do they know this molecule and this indication? If yes, how ? Does the use they first line? If not why ?

METHOD

752 GPs practicing in France responded to a semi structured questionnaire sent by email in spring 2015.

RESULTS

Only 32.8% of respondents prescribe doxylamine. 21.5% in first intention after failure of dietary measures.

Women doctors and under 40 are significantly more likely to prescribe.

The most cited sources of information are le CRAT site and Prescrire review.

The main obstacles to prescription doxylamine in NVG are ignorance of the molecule (22.5% of non-prescribers) and / or the indication (50%), lack of AMM (21.5%) and fear of side effects for the mother (12.5%) and child (9.5%).

CONCLUSION

Despite the absence of marketing authorization, the conditions are met to justify the prescription of doxylamine and avoid legal risk mentioned by many doctors in our survey. With efficiency and safety amply demonstrated in the literature and a major setback for use, doxylamine should be the reference drug treatment in NVP.

A more developed information to prescribers who prefer molecules at least advantageous profile seems necessary.