



HAL
open science

Traitements des nausées et vomissements durant la grossesse : état des connaissances sur le risque embryonnaire et foetal illustré par deux situations cliniques

Alizée Bel Bosc

► To cite this version:

Alizée Bel Bosc. Traitements des nausées et vomissements durant la grossesse : état des connaissances sur le risque embryonnaire et foetal illustré par deux situations cliniques. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04228703

HAL Id: dumas-04228703

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04228703>

Submitted on 4 Oct 2023

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Traitements des nausées et vomissements durant la grossesse :
Etat des connaissances sur le risque embryonnaire et fœtal
illustré par deux situations cliniques

Thèse

présentée à la Faculté de Pharmacie de Montpellier
en vue d'obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

Alizée BEL BOSC

soutenue le 07 juillet 2023

Président :

Pr AZAY MILHAU Jacqueline

Pharmacien - Professeur des Universités

Directeur de thèse :

Dr LE SOUDER Cosette

Pharmacien - Assistant spécialiste

Assesseurs :

Dr THOMPSON BOS Marie-Andrée

Pharmacien - Praticien hospitalier

Dr VINCENT Marie-Pierre

Pharmacien – Pharmacie du centre (Vendargues)

Remerciements

Je voudrai adresser mes remerciements, à toute personne ayant participé de près ou de loin à l'élaboration de cette thèse, sans oublier toutes les personnes faisant partie de ma vie et que j'ai côtoyé pendant mes études de pharmacie.

Merci à Cosette tout d'abord, pour m'avoir fait confiance. Tu as pris le temps de m'accompagner tout au long de cette thèse malgré ton temps précieux. Merci de m'avoir enseigné vos méthodes de travail et de m'avoir permis de les appliquer pour élaborer mon écrit.

A Jacqueline Azay-Milhau, merci de présider mon jury. Je garderai toujours un très bon souvenir des cours que vous nous avez faits à la fac, autant pour votre bonne humeur que votre implication dans la vie des étudiants.

A Marie-Andrée, merci de m'avoir donné le goût de votre métier lors de mon passage au Centre de Pharmacovigilance de Montpellier pendant mes études de pharmacie. Sans cela, cette thèse n'aurait pas eu lieu.

A Marie-Pierre Vincent, merci d'avoir accepté avec plaisir de faire partie de mon jury et de me faire confiance depuis maintenant un an et demi. A toute l'équipe de la Pharmacie du centre à Vendargues plus généralement, merci pour tout ce que vous m'avez apporté, autant sur le côté humain que le travail. Je sais que je peux compter sur vous et c'est sûrement pour ça que c'est si difficile de vous quitter.

A toute l'équipe de la Pharmacie du Pic Saint Loup à St Mathieu de trévières, avec qui j'ai commencé à travailler au début de mes années de fac. C'est en travaillant à vos côtés que j'ai pris le goût de mes études, et pour ça, merci.

A mes amis d'enfance, qui sont si nombreux que je ne pourrai tous les citer, merci pour tous ces souvenirs depuis notre plus jeune âge. Je me rends compte à quel point c'est précieux d'avoir auprès de soi des amis de si longue date. A nos moments passés et ceux à venir.

Plus particulièrement,

A Manon, ma jumelle comme on nous appelle. Ma meilleure amie depuis toujours, avec qui, malgré les hauts et les bas, j'aurai toujours une relation si particulière. Je sais que tout le long de ma vie tu ne sera jamais loin, merci pour ça.

A Simon, qui a été là à des moments importants de ma vie où j'en avais besoin. Nos vies ne seraient pas les mêmes sans cette relation tumultueuse. A mon frère adoptif (selon vero).

A Lucile, celle avec qui je noue un lien si particulier. Je ne pourrai jamais assez te remercier pour tous ces moments où tu as été là. J'admire la personne que tu es, ta force, ton courage malgré tout ce que tu as pu traverser, tu peux en être fière. Merci pour tout ce que tu m'apportes.

A Mathilde, avec qui je partage des souvenirs en Crète, en soirée à Montpellier à faire des mouvs les plus débiles les uns que les autres, en fête de village... Je sais que tu es quelqu'un sur qui je peux compter autant pour rire que dans les mauvais moments, merci ! Et bien sûr à Emma, depuis la GRS, que j'ai retrouvée ces derniers temps. Toujours partantes pour des soirées filles ou des soirées tout court. Merci à toutes les deux.

A Lisa, avec qui je noue une amitié depuis le lycée. Tu as toujours été présente pour moi, à chaque période de ma vie. Nos souvenirs ensemble sont riches et nombreux, et je suis persuadée que tu fera partie de ceux qui seront là même quand on sera vieux ! Merci pour ton tempérament de maman, de toujours prendre soin de tout le monde, et pour ça personne ne pourra jamais te remplacer.

A Alex, merci pour ces innombrables moments passés tous les deux depuis maintenant 2 ans. Je n'aurai jamais pensé trouver en toi quelqu'un de si important. Merci de me donner confiance, d'être là pour moi, et de me rendre heureuse. Notre relation évolue et j'ai hâte de voir la suite.

A mes amis de la fac, Gabrielle, Sullivan, Gauthier... avec qui je partage tous ces moments passés et à venir.

Plus particulièrement,

A Marine, que j'ai connue à la fin de mes études à mon plus grand regret ! Toi qui me ressemble beaucoup, qui partage l'amour du village et de la fête, merci pour ces grands moments.

A Mehdi, je remercie la vie de nous avoir mis sur le même chemin. On a toujours su se comprendre, et c'est un énorme plaisir pour moi que de te voir évoluer dans ton parcours, moi qui t'admire tant pour ton ambition.

A Louise, de qui je suis si fière de son évolution. Toi qui es devenue une femme pleine d'assurance, de confiance en toi, bravo pour tout ce parcours. Je suis très heureuse de te compter parmi mes amies, et de pouvoir former de nouveaux souvenirs au-delà des études.

A Billu, celle que j'ai rencontré à la BU, avec qui je partageais le rêve d'être sage-femme et que j'ai retrouvé aux affectations des études de pharmacie. Nous ne nous sommes jamais quittées, un binôme qui perdurera pour toujours je l'espère. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi, d'avoir été si bienveillante avec nous.

A Paula, qui est devenue très vite mon acolyte de fête. Nous nous sommes rencontrées et cela a été très vite une évidence. Merci pour toutes ces soirées partagées avec toi, que ce soit autour d'une bouteille de vin, d'un film ou devant un DJ. Toi qui as comblé une place vide énorme dans mon cœur quand j'en avais besoin, merci.

A Inès, celle avec qui je partage une phase étonnante. Celle avec qui j'ai traversé main dans la main les moments difficiles, car on les vivait au même moment. Merci de m'avoir permis de me confier et de m'avoir fait grandir. Une page se tourne après cette thèse, un nouveau départ à la Réunion, que je partagerai avec toi, je l'espère.

A ceux qui ont partagé ma vie, lors de mes deux ans de PACES et au quotidien lors de la vie commune, qui m'ont faite grandir et m'ont apporté un soutien incommensurable.

A ma famille de cœur, les Dautheribes qui m'ont vu grandir. A vous qui m'avez accueillie quand j'étais enfant, et qui avez toujours considéré que je faisais partie de la famille. Merci pour tout. A Coline, aînée de la fratrie (pas si on me compte moi !), merci d'être qui tu es. Un exemple de maturité, ta personnalité me rend si fière.

A ma famille, que je vois peu mais que je porterai toujours dans mon cœur.

Et enfin à mes parents, sans qui je n'aurai pas tout ce que je possède aujourd'hui. Ceux qui m'ont transmis l'amour du médical.

A mon père, avec qui j'ai l'impression de rattraper notre retard ces dernières années. Je suis fière de ce que tu es aujourd'hui, fière de ton évolution, et très heureuse de tout ce que nous partageons ensemble.

A ma mère, qui m'a élevée, qui m'a soutenue, et qui a toujours été là même quand j'ai rejeté le fait que j'avais besoin d'elle. A toi qui as été papa et maman à la fois, qui m'a toujours fait confiance et laissée faire mon chemin. Merci d'avoir toujours fais de moi ta priorité.

Table des matières

Liste des abréviations	9
Liste des figures	10
Liste des tableaux.....	11
Introduction.....	12
PARTIE 1 : GENERALITES SUR LA PHARMACOVIGILANCE	15
A. Organisation et missions de la pharmacovigilance	15
B. Histoire de la pharmacovigilance.....	17
PARTIE 2 : PHYSIOPATHOLOGIE DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS PENDANT LA GROSSESSE	20
A. Etiologie des nausées et vomissements.....	20
B. Liens avec la grossesse.....	23
1. La progestérone	24
2. L'œstrogène	24
3. L'hCG.....	25
4. La prolactine.....	26
5. En conclusion	26
PARTIE 3 : METHODOLOGIE D'EVALUATION DU RISQUE MEDICAMENTEUX LORS D'UNE GROSSESSE.....	28
A. La période pré-implantatoire	29
B. La période embryonnaire.....	30
C. La période fœtale.....	32
D. Après l'accouchement.....	33
1. Manifestations néonatales	33
2. Effets dits « à distance »	35

PARTIE 4 : CAS CLINIQUES	37
PREMIERE SITUATION : CAS DE NAUSEES ET VOMISSEMENTS GRAVIDIQUES CLASSIQUES EN DEHORS DE TOUTE PATHOLOGIE	37
A. Description du cas.....	37
B. Conseils hygiéno-diététiques au comptoir.....	37
C. Arsenal thérapeutique disponible	38
1. Médecines « naturelles »	38
1.1. Acupuncture	38
1.2. Homéopathie.....	41
1.3. Phytothérapie.....	43
1.3.1. Caractéristiques de la plante.....	44
1.3.2. Utilisation.....	45
1.3.3. Données scientifiques.....	46
1.4. Aromathérapie	48
2. Allopathie.....	49
2.1. Vitamine B6.....	50
2.1.1. Mécanisme d'action	51
2.1.2. Données grossesse	51
2.2. Antihistaminiques	52
2.3. Association doxylamine / vitamine B6.....	54
2.4. Antagonistes dopaminergiques	57
2.4.1. Antagoniste dopaminergiques d'action périphérique principale	57
2.4.1.1. La dompéridone	58
2.4.1.2. Le métoclopramide	61
2.4.1.3. La métopimazine.....	64
2.4.2. Antagoniste dopaminergique d'action centrale principale : la chlorpromazine.....	67

DEUXIEME SITUATION : CAS SPECIFIQUES DE SITUATIONS DE NAUSEES ET VOMISSEMENTS PATHOLOGIQUES.....	69
A. L'hyperémèse gravidique.....	70
B. Situation de nausées et vomissements dus à la chimiothérapie pendant la grossesse	72
1. Epidémiologie	72
2. Cas clinique.....	73
3. Chimiothérapie	73
C. Antiémétiques disponibles dans ces situations spécifiques	75
1. Sétrons.....	75
1.1. Mécanisme d'action	75
1.2. Données grossesse	77
a. Etudes concluant à une augmentation risque de fentes orales.....	77
b. Etudes concluant à une augmentation du risque de malformations cardiaques	79
c. Etude ne mettant pas en évidence d'augmentation du risque malformatif	80
d. Discussion	82
2. Antagonistes de la substance P	84
2.1. Mécanisme d'action	84
2.2. Données grossesse	85
Discussion / Conclusion.....	87
Annexes.....	89
Bibliographie.....	99

Liste des abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé

BHE : Barrière Hémato Encéphalique

CHPV : Centre Hospitalier de Pharmacovigilance

CNPV : Centre National de Pharmacovigilance

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

DDG : Date des dernières règles

EI : Effets indésirables

HE : Huile essentielle

LH-RH : Hormone de libération de la lutéinostimuline

NVG : Nausées et vomissements gravidiques

SA : Semaines d'aménorrhée

SG : Semaines de grossesse

SHBG : Sex hormone-binding globulin

SNC : Système nerveux central

TSH : Thyréostimuline

Liste des figures

Figure 1 Infographie interne au CRPV Occitanie est	16
Figure 2 https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/vomissements-chroniques-inexpliques-de-ladulte/	21
Figure 3 http://www.palliaguide.be/nausees-vomissements-soins-palliatifs/	22
Figure 4 Graphique du taux d'hormones lors de la grossesse – Endocrinologie et communications cellulaires [12]	23
Figure 5 ANSM – Les risques de la prise de médicaments lors de votre grossesse	29
Figure 6 L'acupuncture en pratique	40
Figure 7 Famenpax® - Laboratoire Lehning®	41
Figure 8 Cocculine® - Laboratoire Boiron®	41
Figure 9 L'homéopathie en pratique	42
Figure 10 Zingiber officinale (Blanco, F 1877-1883)	44
Figure 11 Taïdo nausea® - Laboratoire ELERTE®	45
Figure 12 Maternov nausées de grossesse® - Laboratoire MATERNOV®	45
Figure 13 La phytothérapie en pratique	47
Figure 14 L'aromathérapie en pratique	48
Figure 15 Xonvea® 10mg/10mg - Laboratoire Exeltis®	55
Figure 16 Cariban® 10mg/10mg - Laboratoire EFFIK®	55
Figure 17 Les antihistaminiques en pratique.....	56
Figure 18 La dompéridone en pratique.....	60
Figure 19 Le métoclopramide en pratique.....	63
Figure 20 La métopimazine en pratique	66
Figure 21 La chlorpromazine en pratique.....	69
Figure 22 L'ondansétron en pratique	83
Figure 23 L'aprépitant en pratique.....	86
Figure 24 Tirée de Pasternak. B & al. [98].....	92

Liste des tableaux

Tableau 1	Tableau récapitulatif tiré de l'étude de McKeigue P. & al. [41]	89
Tableau 2	Tableau récapitulatif tiré de l'étude de Atanackovic G. & al. [47]	90
Tableau 3	Tableau récapitulatif des résultats de l'étude de Einarson A. & al. [75]	91
Tableau 4	Tableau des malformations congénitales majeures chez les nourrissons exposés et non exposés à l'ondansétron au cours du premier trimestre de la grossesse, tiré de l'étude de Pasternak B. & al. [99]	93
Tableau 5	Association des résultats fœtaux à l'exposition à l'ondansétron pendant la grossesse, tiré de l'étude Pasternak. B & al. [76]	94
Tableau 6	Analyse de la sensibilité de l'estimation de l'exposition à l'ondansétron, tiré de l'étude Pasternak. B & al. [76]	95
Tableau 7	Résultats d'apparition de fente labiale (avec ou sans fente palatine) chez les fœtus exposés à l'ondansétron au premier trimestre de grossesse [95]	96
Tableau 8	Résultats d'apparition de fente palatine chez les fœtus exposés à l'ondansétron au cours du premier trimestre [95].....	96
Tableau 9	Résultats d'apparition d'anomalies du tube neural chez les fœtus exposés à l'ondansétron au premier trimestre [95]	96
Tableau 10	Résultats d'apparition des hypospadias chez les fœtus exposés à l'ondansétron au premier trimestre [95].....	96
Tableau 11	Tableau récapitulatif des expositions à l'ondansétron en fonction du stade de la grossesse [99]	97
Tableau 12	Tableau récapitulatif des malformations congénitales relevées [78]	98

Introduction

Aujourd'hui, 70 à 90% des femmes déclarent souffrir de nausées et de vomissements gravidiques (liés à la grossesse), surtout au premier trimestre. Généralement ils surviennent entre 6 et 12 semaines d'aménorrhée (SA), et sont maximaux vers 9 SA. La plupart du temps ils ne persistent pas après 20 SA, même si certaines femmes en souffrent tout au long de leur grossesse. Ils surviennent principalement le matin à jeun. Cela va d'un simple manque d'appétit, dégoût d'aliments, jusqu'à des vomissements pouvant entraîner une perte de poids et donc un risque pour le fœtus. En effet, 0,5 à 1,5% des femmes enceintes souffrent d'une forme sévère, *l'hyperemesis gravidarum* ou hyperémèse gravidique, première cause d'hospitalisation au premier trimestre [1].

Lors d'un cas de nausées et vomissements gravidiques (NVG), écarter une éventuelle pathologie organique sous-jacente et démarrer une prise en charge optimale des symptômes est nécessaire pour permettre à la femme enceinte de vivre au mieux sa grossesse. Dans un article de 2002 sur la question des NVG et de leur représentation en tant que maladie, quelques chiffres retiennent l'attention : l'impact psychologique n'est pas négligeable, autant pour la femme enceinte que pour son entourage : 55% des femmes touchées par des nausées et vomissements gravidiques se sentent déprimées, et 50% pensent que cela a un impact sur leur relation avec leur conjoint. Au niveau de l'impact économique, 50% des femmes souffrant de nausées et vomissements gravidiques pensent que cela pose un problème pour leur efficacité au travail, 25% d'entre elles sont dans l'obligation de s'absenter. Dans le cas d'une symptomatologie plus sévère, le coût d'une hospitalisation n'est pas négligeable. En effet, le système de santé américain estime que lorsque les symptômes sont graves et nécessitent une hospitalisation, cela représente 130 millions de dollars par an sur une moyenne de 39 000 sorties d'hôpital, sans tenir compte des honoraires des médecins, de la perte d'efficacité au travail et du coût des traitements des patients. [2]

Aujourd'hui, il n'existe pas de recommandations officielles émises par la HAS par exemple pour la prise en charge des nausées et vomissements gravidiques. Les deux seules spécialités en France ayant une AMM pour cela sont le Cariban®, mis sur le marché en 2020, ainsi que le Xonvea®, mis sur le marché en 2022. Celles-ci combinent la doxylamine et la pyridoxine, association utilisée depuis plusieurs dizaines d'années outre atlantique dans cette indication.

Une étude de 2021 [3] a comparé les habitudes de prescription des différents antiémétiques contre les NVG, en s'appuyant sur la base de données EFEMERIS. Celle-ci contient des

informations sur des prescriptions aux femmes enceintes et leurs issues de grossesse, provenant du CHU de Toulouse, de la Protection Maternelle et Infantile ainsi que de la CPAM de Haute-Garonne. L'étude inclut 135 574 femmes entre 2004 et 2017 ayant eu une grossesse à terme. Les résultats montraient qu'environ 29,5% se sont vu prescrire des antiémétiques pendant leur grossesse. Parmi ces prescriptions, en voilà la répartition :

- 56,6% de métoclopramide
- 34,9% de dompéridone
- 28,5% de métopimazine
- 0,1% d'ondansétron

Ainsi, le but de ce mémoire est de réaliser un état des lieux des connaissances disponibles vis-à-vis des antiémétiques utilisables pendant la grossesse, concernant les plus répandus mais aussi ceux utilisés en cas de situation exceptionnelle, comme les sétrons par exemple. La finalité est d'aborder les spécialités disponibles avec ou sans ordonnance, afin de guider le pharmacien d'officine dans son rôle de conseil puisqu'il s'agit d'une situation fréquente au comptoir. Dans un premier temps, la pharmacovigilance, son fonctionnement et son histoire seront abordés. En effet, celle-ci s'est construite en plusieurs dizaines d'années en même temps que l'évolution des méthodes de suivi des médicaments sur le marché.

La physiopathologie des nausées et vomissements de la grossesse sera aussi un point clé à aborder afin de comprendre le mécanisme d'action des médicaments antiémétiques, et les avantages de leur utilisation qui en découlent.

Puis, nous aborderons les méthodes d'évaluation du risque médicamenteux, en fonction du moment de l'exposition au cours de la grossesse et de la pharmacologie/pharmacocinétique de ces médicaments.

Enfin, nous détaillerons les solutions pouvant être utilisées pour soulager les nausées et vomissements gravidiques, médicamenteuses ou non. Leur mécanisme d'action ainsi que les données scientifiques disponibles concernant leur utilisation seront détaillés, sous forme de cas cliniques pouvant être rencontrés au comptoir de l'officine : un cas de NVG « classiques » et un cas de NVG chez une patiente sous chimiothérapie pour lequel le CRPV de Montpellier avait été sollicité.

PARTIE 1 :
LES CENTRES REGIONAUX
DE PHARMACOVIGILANCE

PARTIE 1 : GENERALITES SUR LA PHARMACOVIGILANCE

A. Organisation et missions de la pharmacovigilance

Il existe 30 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) répartis dans toute la France, dont deux au sein de la région Occitanie : un au CHU de Montpellier pour l'Occitanie-Est et un à Toulouse pour l'Occitanie Ouest.

La mission certainement la plus connue des CRPV est le recueil et l'analyse des signalements d'effets indésirables. Le but est de suivre en vie réelle le profil d'effets indésirables du médicament notamment ceux étant graves et/ou inattendus. C'est ainsi, que la balance bénéfique/risque du médicament est évaluée tout au long de sa vie, après sa mise sur le marché.

Cette première mission débute dès la réception d'une déclaration de pharmacovigilance, qui fait l'objet d'une analyse par un médecin ou un pharmacien selon plusieurs facteurs (aspect chronologique, sémiologique...) avec la méthode française d'imputabilité (Arimone & al., 2011). Celle utilisée aujourd'hui est la version révisée en 2011 par le Cercle de Réflexion sur l'Imputabilité (CRI) associant des CRPV, l'industrie pharmaceutique ainsi que l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), cette dernière étant aujourd'hui l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

Une deuxième grande mission des CRPV est celle des réponses aux demandes de renseignements. En effet, les professionnels de santé, mais aussi les patients, peuvent les solliciter afin de poser des questions et demander l'évaluation d'un risque : sur une prise en charge médicamenteuse (risque d'interaction par exemple), sur un risque après un évènement déjà survenu (réintroduction d'un médicament par exemple) ... Plus spécifiquement, au sein du secteur travaillant sur la reproduction, la demande peut concerner une femme enceinte, une femme allaitante, ou bien une exposition paternelle à un médicament (« spermatovigilance »). Pour un cas concernant une femme enceinte, il sera analysé selon les données de la littérature disponibles, ainsi que selon les données précises de la patiente (antécédents, période de la grossesse lors de la prise du médicament, comédication...) A la suite de cette demande de renseignements, une réponse individualisée sera formulée, l'issue de la grossesse sera documentée ce qui pourra donner lieu à un signalement de pharmacovigilance réalisé si nécessaire.

Les deux dernières missions des centres de pharmacovigilance, que nous ne détaillerons pas, concernent l'expertise auprès des autorités sanitaires, et la contribution au progrès scientifique.



Figure 1 Infographie interne au CRPV Occitanie est

B. Histoire de la pharmacovigilance

L'histoire de la pharmacovigilance s'inscrit dans les suites de problèmes sanitaires très médiatisés dans les années 50. Elle est également intimement liée à l'activité plus spécifique de « tératovigilance » concernant les risques liés à l'exposition à un médicament *in utero*. Ainsi, le thalidomide est un médicament initialement élaboré en Allemagne en 1953, et mis sur le marché germanique ainsi qu'au Canada et en Angleterre en 1957 sous la spécialité Grippex® en tant qu'antitussif. Quelques années plus tard le médicament s'exporte dans des dizaines de pays, sauf en France et aux Etats-Unis à cause de ses effets indésirables neurologiques.

En 1956, le tout premier cas de phocomélie¹ après exposition au thalidomide pendant la grossesse est documenté. Les années qui ont suivi, des effets malformatifs massifs apparaissent : dysmélies², anomalies des membres... Au total, plus de 10 000 cas de malformations congénitales graves liés à une exposition *in utero* seront rapportés pendant sa période de commercialisation. Le médicament sera plus tard retiré du marché dans tous les pays l'ayant commercialisé.

Ces problèmes sanitaires rencontrés avec des médicaments déjà mis sur le marché, notamment sur le thalidomide, affaire ayant été très médiatisée, amènent les instances mondiales à réfléchir au changement du fonctionnement de la gestion des risques et de la veille sanitaire.

Au niveau américain, l'amendement Kefauver Harris [4] en 1962 impose aux fabricants des médicaments, et ce de façon rétroactive pour tous ceux déjà sur le marché, de prouver par des études l'efficacité et surtout la sécurité de leur molécule.

Au niveau mondial, en 1963, l'Organisation Mondiale de la Santé émet des recommandations vis-à-vis de la surveillance internationale des médicaments, en créant notamment des Centres Nationaux de Pharmacovigilance (CNPV) dans 10 pays.

¹ Malformation congénitale avec absence partielle ou totale du segment d'une extrémité, les mains et les pieds se retrouvant directement implantés au niveau du tronc.

² Malformation congénitale concernant un ou plusieurs membres.

Ainsi, au niveau français, sont créés en 1973 les Centres Hospitaliers de Pharmacovigilance (CHPV), puis peu de temps après les Centres Nationaux de Pharmacovigilance (CNPV). En 1976, toutes les structures de pharmacovigilance en France sont officialisées, et la Commission Technique de Pharmacovigilance est créée, c'est la première instance officielle reconnue à traiter de la pharmacovigilance. [5] Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance, eux, sont créés au fur et à mesure dans les grandes villes de France.

En 1984 [6], apparaît la notion de « déclaration obligatoire », étendue aux pharmaciens en 1995 [7], stipulant que tout effet indésirable imputable à un médicament, doit être déclaré aux réseaux de pharmacovigilance afin que l'alerte soit étudiée.

En 1994, est publiée la toute première version des bonnes pratiques de pharmacovigilance, remises à jour en 2005, 2012 ainsi qu'en 2022 [8].

PARTIE 2 :

PHYSIOPATHOLOGIE

DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS

PENDANT LA GROSSESSE

PARTIE 2 : PHYSIOPATHOLOGIE DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS PENDANT LA GROSSESSE

A. Etiologie des nausées et vomissements

La nausée est un symptôme difficile à définir. Il comprend un dégoût des aliments, une salivation, de la pâleur, une envie de vomir... De par son caractère subjectif, son étiologie est inconnue, et peu étudiée.

Le vomissement, lui, est un phénomène trouvant son origine dans le bulbe rachidien. En effet, le centre du vomissement se trouve dans la formation réticulée. Celui-ci coordonne l'apparition de multiples symptômes associées à la nausée et au vomissement : hypersalivation, changement du rythme cardiaque et respiratoire, contraction des muscles du diaphragme et intercostaux, diminution de la motilité intestinale. [9]

Le centre du vomissement est stimulé par des afférences nerveuses provenant de multiples endroits [9] [10] [11].

- Les **voies périphériques** venant du tractus digestif, lieu de multiples récepteurs mécaniques et chimiques comme les **récepteurs 5HT3** à la **sérotonine**. Celles-ci comprennent aussi les afférences sensibles provenant des nerfs vagues (X), splanchniques, glossopharyngiens (IX), et sympathiques, qui vont stimuler le noyau du tractus solitaire, qui lui-même stimule le centre du vomissement. Les stimuli sont variés : les étirements des musculatures de l'estomac et de l'intestin, des lésions des muqueuses, inflammations et infections digestives, mais encore des pathologies de la sphère ORL (toux, encombrement bronchique). Les neurotransmetteurs impliqués sont la sérotonine et la dopamine.
- Le **système vestibulaire**, lui-même stimulé par des mouvements, une stimulation visuelle, le vertige... Il peut également être stimulé dans d'autres contextes : des pathologies comme des tumeurs, des infections mais aussi par certains médicaments comme les opioïdes. Les neurotransmetteurs impliqués sont **l'acétylcholine et l'histamine**.
- Le **système nerveux central** comprenant le cortex, méninges, système limbique et diencephale (thalamus, hypothalamus principalement). Il est activé par une perception sensorielle comme l'odeur, le goût ou la vue ; une douleur, une émotion... Mais aussi par de l'hypertension intracrânienne, des tumeurs ou bien une atteinte méningée.

- La **zone chémoréceptrice CTZ** (ou trigger-zone), située dans l'area postrema. Elle se situe avant mais aussi au-delà de la barrière hémato-encéphalique, du côté sanguin : elle est donc exposée au sang ainsi qu'au LCR. Elle reçoit des afférences des noyaux vestibulaires ainsi que des nerfs vague et splanchnique. Elle est activée par des stimuli chimiques endo ou exogènes. Cela peut être un médicament circulant dans le sang (chimiothérapie, anti-dépresseurs...), un trouble métabolique (hyponatrémie, hypercalcémie, insuffisance rénale ou hépatique...), des toxines, ou bien de la radiothérapie. Les neurotransmetteurs impliqués sont la **dopamine, la substance P par les récepteurs à la neurokinine NK1 ainsi que la sérotonine par les récepteurs 5HT3**.

Lorsque les vomissements sont importants, ils peuvent causer des troubles électrolytiques.

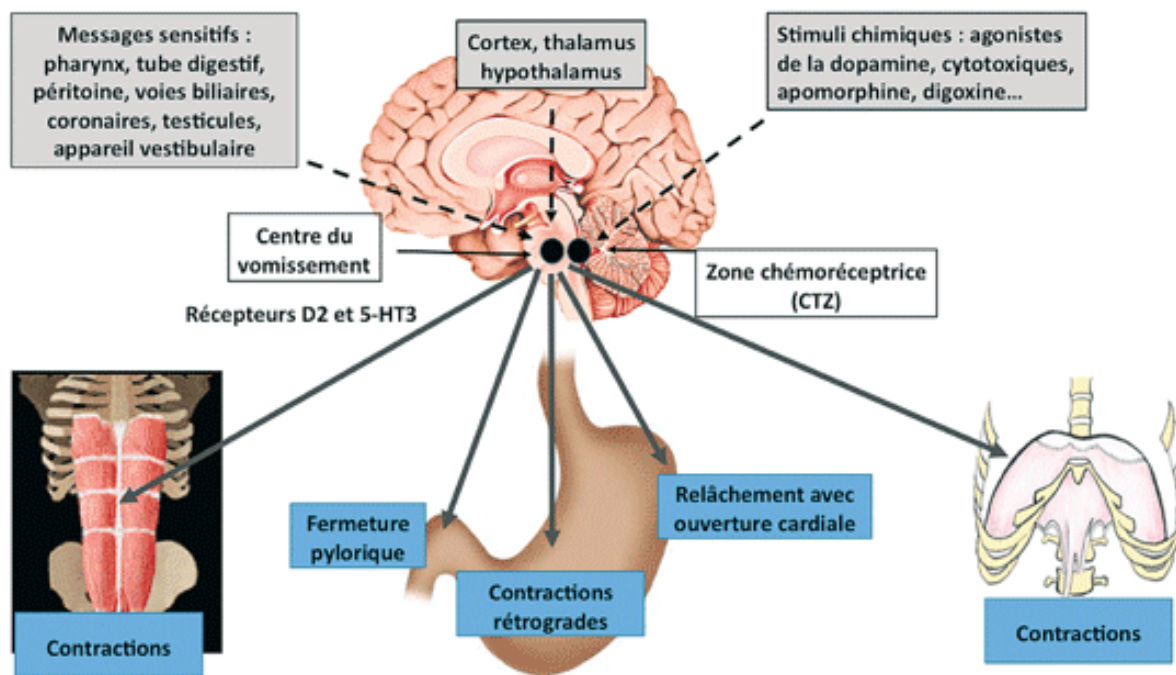


Figure 2 https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/vomissements-chroniques-inexpliques-de-ladulte/

Physiopathologie du vomissement

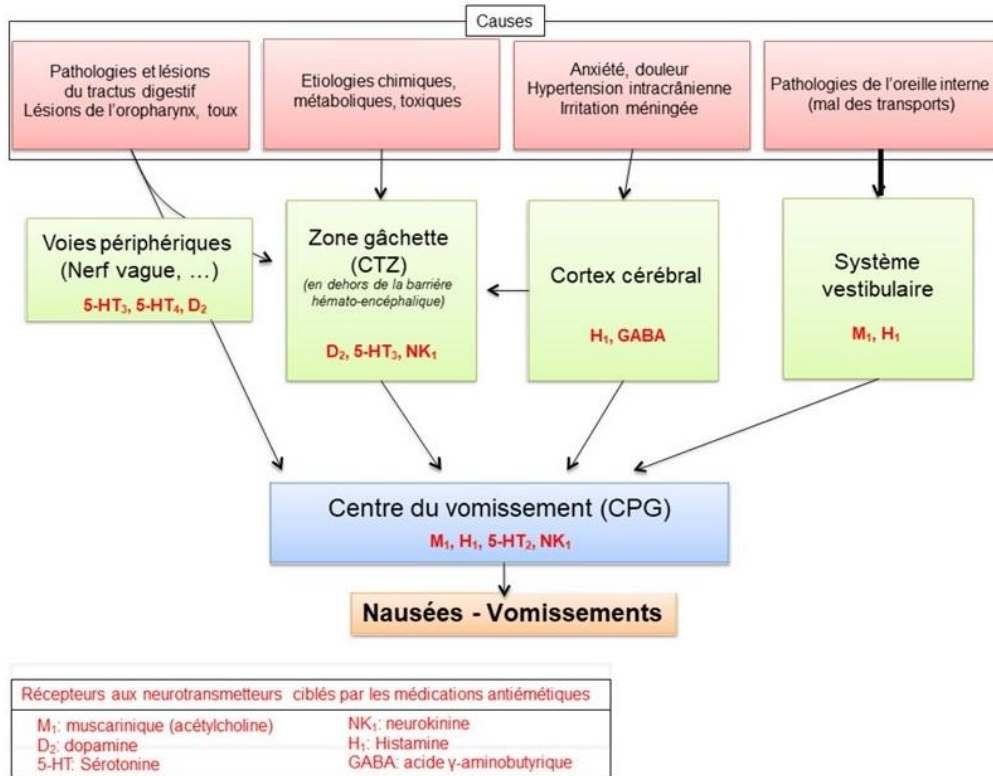


Figure 3 <http://www.palliaguide.be/nausees-vomissements-soins-palliatifs/>

B. Liens avec la grossesse

La grossesse engendre de nombreuses modifications physiologiques, notamment au niveau hormonal dont certaines sont suspecter de jouer un rôle dans l'apparition des NVG notamment au premier trimestre.

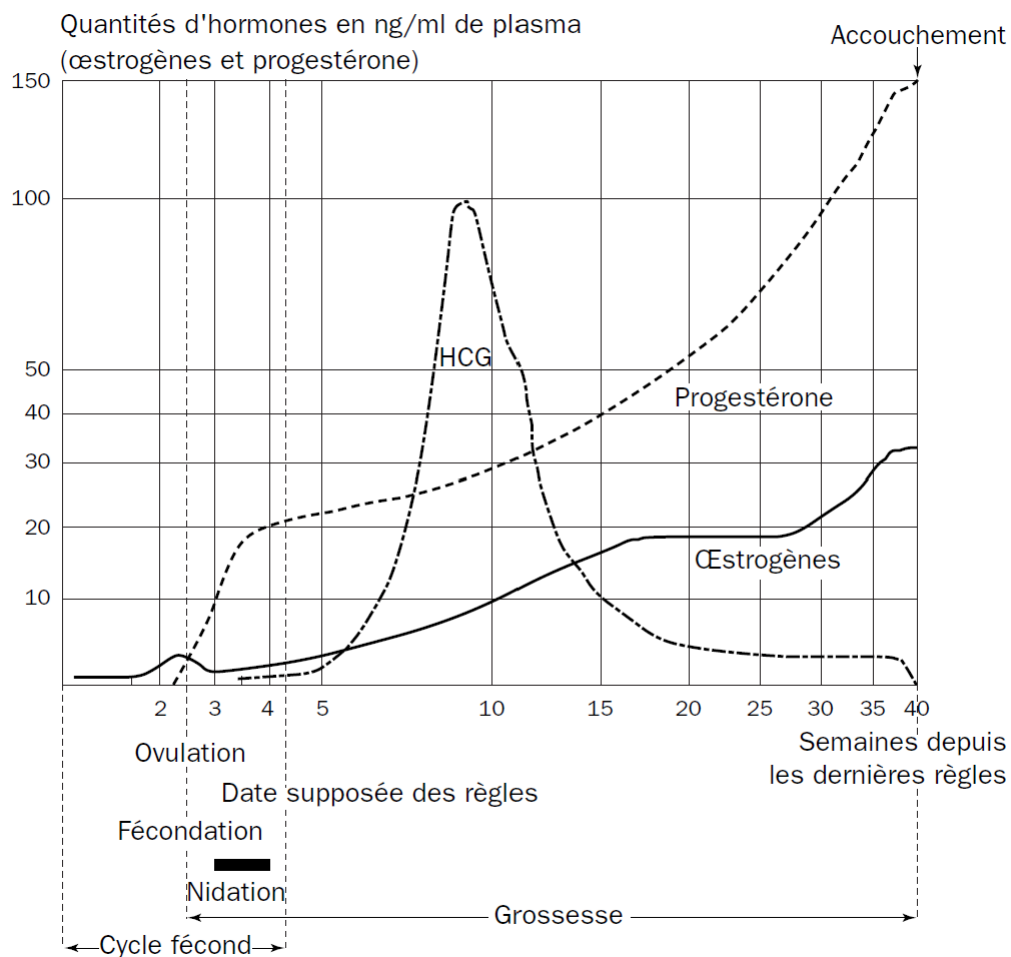


Figure 4 Graphique du taux d'hormones lors de la grossesse – Endocrinologie et communications cellulaires [12]

1. La progestérone

La progestérone est le précurseur des hormones stéroïdes. Chez la femme, elle est synthétisée par le corps jaune au niveau des ovaires, des corticosurrénales et du placenta chez la femme enceinte. Lors d'une grossesse, ce dernier prend le relais de la production à partir de 6 semaines de gestation. Le corps jaune, lui, continue d'en produire jusqu'à son élimination totale. Ainsi le taux de progestérone augmente progressivement tout au long de la grossesse, et chute brutalement à partir de l'accouchement. [12] Cette hormone a divers effets en synergie avec l'œstrogène. Elles assurent la croissance de l'endomètre utérin, le relâchement du myomètre et préparent la glande mammaire à la lactation. Or, l'effet relaxant musculaire de la progestérone touche aussi l'estomac, par un effet de relâchement du cardia et du sphincter inférieur de l'œsophage. Ceci induit un ralentissement de la vidange gastrique, des remontées acides, des douleurs à la digestion, des nausées, voir des vomissements. [13] Ceci pourrait donc expliquer l'augmentation de ces symptômes, particulièrement en début de grossesse où le taux de progestérone augmente de façon brutale.

2. L'œstrogène

L'œstrogène est produit par les ovaires, et tient un rôle important dans la reproduction. Au sein du cycle menstruel, sa sécrétion augmente du premier jour des règles à l'ovulation. Lors d'une grossesse, elle est majoritairement sécrétée par le placenta et son taux augmente progressivement. Ses effets sont en synergie avec la progestérone. Elle permet notamment le développement de l'endomètre et la motricité du myomètre [12]. De plus, elle favorise aussi la sécrétion de prolactine pour la lactation en post-partum par le biais des récepteurs dopaminergiques [12]. Concernant son lien avec les nausées et vomissements de la grossesse, l'œstrogène exacerbe la sensibilité aux stimuli chimiques extérieurs tels que les odeurs et le goût, ce qui pourrait avoir un effet sur ceux-ci.

3. L'hCG

L'hCG est une hormone synthétisée et sécrétée par le trophoblaste, futur placenta. C'est une glycoprotéine, dont les effets sont assimilables à ceux de l'hormone TSH. Utilisée pour les tests in-vitro de grossesse car détectable précocement, son taux explose au début de la gestation. En effet, elle maintient l'activité du corps jaune qui va sécréter la progestérone nécessaire à l'implantation de l'embryon au sein de la muqueuse utérine. A partir du 3^{ème} mois de grossesse environ, son taux diminue car le placenta est en mesure de produire lui-même la progestérone. [12]

Deux constatations ont été faites concernant une possible corrélation entre les nausées et vomissements gravidiques et le taux d'hCG :

- Le pic de sécrétion de l'hormone correspond à la période où les symptômes sont généralement plus intenses. De plus, des taux plus élevés que la moyenne ont été détectés chez des femmes souffrant d'une symptomatologie plus sévère que la normale. [14] Cependant, le mécanisme est mal connu. Tout d'abord, on sait qu'il existe des chémorécepteurs de l'hCG au sein de l'area postrema. Ainsi, l'augmentation du taux de l'hormone surstimulerait ces récepteurs et induirait des nausées et vomissements. [14]
- L'hCG a une forte similitude avec la thyroïdostimuline (TSH). La TSH est une hormone sécrétée par l'hypophyse, glande au sein du système nerveux central. Son rôle est de stimuler la glande thyroïde, qui synthétise les hormones thyroïdiennes : thyroxine T4 et triiodothyronine T3. Lorsque le taux de ces hormones est anormalement élevé, on parle d'hyperthyroïdie. Les pathologies thyroïdiennes sont fréquentes chez la femme en âge de procréer. Chez la femme enceinte, l'hyperthyroïdie touche 2 à 3% des femmes, elle est majoritairement causée soit par une maladie de Basedow (0,5 à 1% des cas) soit par une thyrotoxicose gestationnelle transitoire (2% des cas), les autres causes étant considérées comme anecdotiques. Cette dernière est causée par l'augmentation du taux d'hormone hCG qui va se fixer au récepteur de la TSH, stimulant ainsi la glande thyroïde et augmentant ainsi le taux des hormones T3 et T4. Parmi les symptômes, on peut retrouver l'absence de prise de poids malgré l'avancement de la grossesse, ainsi que des nausées et vomissements plus importants... Cette pathologie régresse généralement au deuxième trimestre de grossesse, lorsque le taux d'hCG diminue. [15]

4. La prolactine

La prolactine est une hormone de croissance polypeptidique sécrétée par l'hypophyse. Elle exerce plusieurs rôles : stimulation de la sécrétion de progestérone par le corps jaune, préparation des glandes mammaires à la sécrétion du lait et à la lactation. [12]

Une étude de cohorte prospective de 2003 [16] a pu démontrer que le taux de prolactine est inversement proportionnel à la sévérité des nausées et vomissements pendant la grossesse. On sait que physiologiquement, le taux de prolactine augmente de façon progressive tout au long de la grossesse. Ainsi, lorsque les NVG sont le plus souvent maximales au premier trimestre, le taux est donc au plus bas. Le lien de causalité entre les deux demeure encore à démontrer.

5. En conclusion

Il existe aujourd'hui d'autres pistes concernant les causes de l'augmentation des symptômes de nausées et vomissements au début de la grossesse principalement. Cependant, il est impossible de les décrire de façon exhaustive, et les raisons sont probablement plurifactorielles. Les données de la littérature sont peu nombreuses et parfois contradictoires, le lien étant difficile à prouver.

PARTIE 3 :

METHODOLOGIE D'EVALUATION
DU RISQUE MEDICAMENTEUX
LORS D'UNE GROSSESSE

PARTIE 3 : METHODOLOGIE D'EVALUATION DU RISQUE MEDICAMENTEUX LORS D'UNE GROSSESSE

La réponse à une demande de renseignement concernant le risque lié à l'exposition à un médicament *in utero* dépend de données bibliographiques (données chez l'animal, chez la femme enceinte (case-report, étude de cohorte,...) mais également de caractéristiques propres à la patiente (dates d'exposition, bénéfice attendu du traitement et alternatives thérapeutiques disponibles...)

Lors d'une grossesse, le placenta représente une barrière non perméable. Il est indispensable de garder en tête que la majorité des médicaments pourront franchir la barrière hémato placentaire, qui devient de plus en plus perméable au fil de la grossesse. Pour cela, il existe plusieurs types de transport : le transport actif à travers des transporteurs, la pinocytose et le transport passif (par diffusion facilitée ou passive). Cette dernière augmente progressivement tout au long de la grossesse. Ainsi, à terme, le placenta va devenir très perméable. [17]

La grossesse dure environ 38 semaines de gestation, soit 40 semaines d'aménorrhée. On peut schématiser de façon simplifiée par plusieurs périodes pouvant engendrer différents risques lors d'une exposition à un médicament *in utero*.

- Période pré-implantatoire
- Période embryonnaire : période des malformations congénitales majeures
- Période fœtale : foetotoxicité
- Avant l'accouchement : problématique des manifestations néonatales

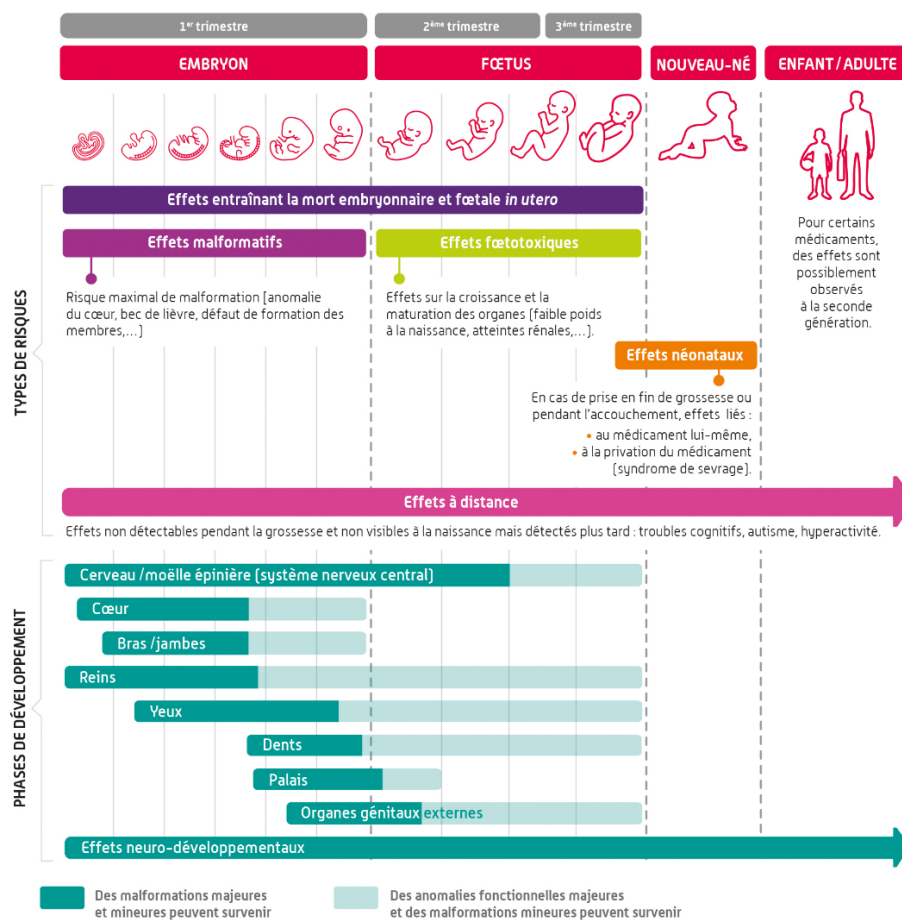


Figure 5 ANSM – Les risques de la prise de médicaments lors de votre grossesse

A. La période pré-implantatoire

La période pré-implantatoire dure de la fécondation jusqu'au 12^{ème} jour de la grossesse, soit 4 SA. Son issue est l'implantation de l'embryon dans la muqueuse utérine. Avant cela, les échanges entre la mère et l'embryon sont très faibles, le risque d'un effet délétère sur celui-ci est quasi nul. Or, si la molécule a un effet sur le pouvoir implantatoire de l'embryon, il provoquera alors une fausse couche spontanée. C'est la « loi du tout ou rien ».

B. La période embryonnaire

La période embryonnaire dure de 4 SA à 10 SA. Elle correspond au moment de l'organogénèse (à noter, que la formation du système nerveux et génital se poursuivent tout au long de la grossesse), le risque tératogène est donc au maximum. On estime le taux de malformations congénitales attendues dans la population générale d'environ 2 à 3% [18].

Certains médicaments ont un risque tératogène connu, et sont formellement contre-indiqués pendant la grossesse. Les autorités sanitaires ont mis en place des outils afin d'assurer une prévention tels que des lettres d'information aux professionnels de santé ainsi que des conditions de délivrance. Par exemple, depuis 2010 lors de la délivrance d'isotrétinoïne au comptoir d'une pharmacie, doit être présenté le « carnet-patiente » afin d'assurer le suivi d'une contraception efficace, notamment par des tests de grossesse négatifs datant de moins d'une semaine. Nous pouvons citer parmi les tératogènes les plus connus :

- Les rétinoïdes (dont l'isotrétinoïne) : Contenus notamment dans la spécialité Curacne®, utilisée dans le traitement de l'acné sévère résistante aux traitements de première intention tels que les antibiotiques et traitements par voie locale. D'après les données disponibles, la prise de rétinoïdes pendant la grossesse est associée à un risque de malformations fœtales très élevé, estimé entre 20 et 35% [19]. Des rappels par les autorités sanitaires sont régulièrement publiés à destination des patients ainsi que des professionnels de santé pour faire de la prévention. [20] Les principales malformations attendues chez l'enfant exposé *in utero* sont : les malformations crâniofaciales, cardiovasculaires, neurologiques et thymiques. De plus, bien que les données cliniques soient peu nombreuses, il existe des éléments pour considérer qu'un risque potentiel de trouble du neurodéveloppement avec ou sans malformation associée est possible après exposition *in utero* à l'isotrétinoïne. [19]
- Le valproate ou acide valproïque contenu notamment dans la spécialité Dépakine®. Il s'agit de l'un des traitements utilisés dans l'épilepsie, qui présente également d'autres indications notamment en psychiatrie. L'acide valproïque est tératogène chez toutes les espèces, même à faible dose, et la « toxicité » est dose-dépendante. La prise de valproate et ses dérivés lors d'une grossesse expose à un risque de malformations congénitales 7 fois plus élevé que le risque basal inhérent à chaque grossesse [21].

Parmi les effets malformatifs on peut citer : le spina bifida ³ ; la fente palatine⁴ ; les cardiopathies ; les hypospadias ⁵; polydactylies pré-axiales ⁶ et craniosténoses⁷. De plus, le risque de troubles neurodéveloppementaux (y compris l'autisme) après la naissance est de 30 à 40% : troubles du langage et de la marche, capacité intellectuelles diminuées, troubles de la mémoire... [22]

- Le mycophénolate : Contenu dans les spécialités Cellcept® et Myfortic®, c'est un immunosuppresseur utilisé pour la prévention des rejets de greffe. Entre 2010 et 2017, l'utilisation chez les femmes en âge de procréer a augmenté de 44%, notamment du fait de sa prescription hors AMM dans le cadre de certaines maladies auto-immunes. [23] Or, ce médicament présente un risque accru de 23 à 27% de tératogénicité pour les grossesses qui y sont exposées. En plus du risque d'avortement spontané, il y a un risque de malformations telles que les anomalies de l'oreille, de la face (fente labiale ou palatine), de l'œil ; de cardiopathies congénitales ; de malformations du système nerveux (spina bifida) ... [24]

³ Anomalie de fermeture du tube neural qui aurait dû se produire à la fin du premier mois de grossesse

⁴ Séparation anormale du palais en deux parties

⁵ Anomalies de la verge

⁶ Duplication du pouce ou de l'hallux

⁷ Anomalie de la jointure entre les os du crâne

C. La période foetale

La période foetale commence à partir de 12 SA. On assiste à la croissance du fœtus et à la maturation de ses organes et systèmes associés. On parle de risque de foetotoxicité, plus particulièrement avec certaines classes de médicaments :

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont formellement contre-indiqués à partir du troisième trimestre de la grossesse. De plus, à partir de 12SA, les reins fœtaux sont fonctionnels. Or, les AINS en inhibant les cyclooxygénases (foetales) inhibent la synthèse de prostaglandines constitutives notamment au niveau rénal [25]. Il existe donc un risque pour le fœtus dès ce stade lors de prises prolongées. A partir de 24 SA, il y a contre-indication absolue, même de prise ponctuelle en raison principalement du risque de constriction du canal artériel *in utero* et d'insuffisance rénale. [26]
- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les sartans : ils sont contre-indiqués au deuxième et troisième trimestre de grossesse en raison de leur action sur le système rénine-angiotensine-aldostérone applicable au fœtus [27]. Les principaux risques sont l'oligoamnios⁸, l'insuffisance rénale foetale voire néonatale... [28]

⁸ Quantité insuffisante de liquide amniotique

D. Après l'accouchement

1. Manifestations néonatales

Lors d'une exposition à certains médicaments à la fin de la grossesse et pendant l'accouchement, des manifestations néo-natales peuvent survenir. C'est notamment le cas lorsque les nausées et vomissements continuent tout au long de la grossesse, lors d'hyperémèse gravidique par exemple : la prise de médicaments se poursuit à proximité du terme. Certains peuvent alors être responsable de ces manifestations néonatales liées à l'imprégnation du nouveau-né. Les médicaments présentant une demi-vie longue exposent davantage à ce risque.

A la naissance, les systèmes de métabolisation des nouveau-nés sont immatures comparés à ceux des adultes, ce qui va allonger la demi-vie d'élimination du médicament. Ce problème est exacerbé chez les nouveau-nés prématurés (naissance < 37 SA). Cette population n'est pas négligeable : en 2021, le taux est resté stable, environ 7% des naissances [29]. Les causes sont multiples : retard de croissance intra-utérin important (motivant un déclenchement ?), hypertension artérielle maternelle sévère, hémorragie, et notamment mise en péril de la grossesse, lors d'une hyperémèse gravidique par exemple.

Chez le nouveau-né, et ce jusqu'à ses 2 ans, le volume total et notamment extra-cellulaire de l'eau est bien plus grand en proportion que chez l'adulte. Ainsi, le volume de distribution est augmenté pour les molécules hydrosolubles. La concentration en protéines plasmatiques est donc plus faible (albumine, α -glycoprotéine, globuline), ce qui a tendance à augmenter la fraction libre (active) des médicaments.

De plus, la masse adipeuse et musculaire chez le nouveau-né sont moindres que chez l'adulte, ce qui augmente l'imprégnation des médicaments censés être distribués vers le tissu adipeux et les muscles.

Concernant les capacités de métabolisation, celles-ci varient selon le mécanisme en question. En effet, la métabolisation par les cytochromes P450 et la glucuronoconjugaison sont très peu développée. Ainsi la prudence est de rigueur concernant les médicaments à forte métabolisation, comme les médicaments psychotropes par exemple, qui présentent de surcroît souvent une demi-vie longue.

Enfin, les fonctions d'élimination sont définitives à l'âge de 1 an lorsque la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire seront matures. L'exposition aux médicaments éliminés majoritairement par voie rénale doit donc être surveillée.

En conclusion de la cinétique [30] :

- Les demi-vies des médicaments ont tendance à être plus longues
- La liaison aux protéines plasmatiques plus faible
- La fraction libre (active) augmentée
- L'imprégnation médicamenteuse est alors allongée

Ainsi, à des doses classiques on va pouvoir retrouver chez les nouveau-nés exposés *in utero* des manifestations similaires aux effets indésirables pouvant survenir chez un adulte traité. En voici deux exemples :

- Les antihistaminiques peuvent provoquer de la somnolence
- Les β -bloquants peuvent être responsables d'une bradycardie et d'une hypoglycémie

Enfin, ce risque peut être associé au médicament lui-même ou bien à l'arrêt de celui-ci. En effet, la prise de médicaments à risque de dépendance proche de l'accouchement, comme les opioïdes pour la douleur par exemple, ou encore les benzodiazépines peuvent engendrer un syndrome de sevrage chez le nouveau-né, qui devra bénéficier d'une prise en charge adaptée à la naissance. Précisons tout de même, que dans l'immense majorité des cas, ces manifestations qui ne sont pas systématiques, régressent spontanément en quelques jours.

2. Effets dits « à distance »

Les effets à distance sont ceux diagnostiqués *a posteriori* de l'accouchement. Ils sont dus à un ou des médicaments pris pendant la grossesse, à n'importe quelle période, et ne sont pas détectables à la naissance. Ce type d'effets est très difficile à mettre en évidence et il en existe très peu identifiés à ce jour. Voici deux types d'effets importants et connus :

- Les troubles neurodéveloppementaux associés à la prise de valproate et ses dérivés pendant la grossesse, nous ne le redétaillerons pas.
- Les problèmes gynécologiques associés à la prise de Distilbène®, hormone de synthèse. Avant 1983, c'était un médicament pris par les femmes enceintes à risque de faire des fausses couches, on les appelle les « mères DES ». D'après le réseau DES France, quatre études ont conclu à une augmentation des cancers du sein de 35% dans cette population. Cependant, des conséquences sont apparues tardivement chez leurs filles ayant été exposées *in utero*, à type de cancers gynécologiques, infertilités, complications de leurs propres grossesses... Ces conséquences pourraient impacter jusqu'à trois générations après la « mère DES ». [31]

A ce jour, ce type d'effet n'a pas été documenté avec les médicaments antiémétiques que nous pouvons retrouver pour traiter les nausées et vomissements gravidiques.

PARTIE 4 : CAS CLINIQUES

PARTIE 4 : CAS CLINIQUES

Nous allons aborder à travers l'exemple de deux cas cliniques, les différents traitements des nausées et vomissements pouvant être rencontrés au comptoir de l'officine.

PREMIERE SITUATION : CAS DE NAUSEES ET VOMISSEMENTS GRAVIDIQUES CLASSIQUES EN DEHORS DE TOUTE PATHOLOGIE

A. Description du cas

Une femme âgée de 42 ans, enceinte de 10 SA, se présente à la pharmacie. Elle ne présente pas d'antécédents médicaux particuliers et ne prend pas de traitement chronique. Elle explique qu'elle souffre de fortes nausées qui la gênent dans son quotidien. Elle souhaiterait tout d'abord se tourner vers des solutions « naturelles » car elle explique avoir peur des effets toxiques pour son bébé.

Elle reviendra dans un second temps avec une ordonnance.

B. Conseils hygiéno-diététiques au comptoir

Les premiers choses à aborder au comptoir de l'officine sont des conseils pour la vie quotidienne afin d'améliorer sa qualité de vie pendant la grossesse. En tant que professionnel de santé, il est important d'insister sur le fait que l'automédication est à éviter pendant la grossesse. De plus, poser des questions à la patiente permettra de mieux cibler ses attentes. Concernant des symptômes de nausées et vomissements survenant le matin, il est préférable de limiter les efforts physiques et manger en petite quantité avant de se lever. Tout au long de la journée, il faut manger et boire de façon fractionnée, ainsi que privilégier les aliments pauvres en graisses. Il faut réduire les stimuli environnementaux tels que les fortes odeurs, les goûts désagréables ou prononcés. Il convient également de rappeler en tant que professionnel de santé de bien soigner l'hygiène bucco-dentaire en particulier après des épisodes de vomissement.

De plus, beaucoup de femmes prennent des vitamines prénatales afin de leur apporter un cocktail de nutriments pour prévenir les carences, par exemple la vitamine D et le calcium nécessaire au bon développement osseux notamment. Cependant, beaucoup contiennent du fer, irritant pour l'estomac et pouvant être associé à des nausées et vomissements. Ainsi, il est préférable de les prendre le soir au cours d'un repas ou de fractionner en plusieurs prises au cours de la journée [32].

C. Arsenal thérapeutique disponible

1. Médecines « naturelles »

Près de 80% des personnes dans le monde s'appuient sur des thérapies alternatives à la médecine allopathique pour soigner leurs maux [33]. Lors d'une grossesse, la peur de potentiellement nuire au futur enfant par les médicaments est très présente. Ainsi, le soulagement des nausées et vomissements passe souvent par la recherche de solutions alternatives, notamment au comptoir de la pharmacie. Cependant, le rôle du professionnel de santé reste de mettre en garde sur le fait que les produits naturels ne sont pas synonymes de d'absence de danger, et sont souvent peu étudiés dans le cas d'une grossesse.

1.1. Acupuncture

L'acupuncture est une technique pouvant être proposée au comptoir de l'officine à une patiente désirant se tourner vers des méthodes alternatives. En effet, elle est utilisée en médecine traditionnelle chinoise depuis plus de 3 000 ans. Elle repose sur le fait de stimuler de différentes façons possibles avec des aiguilles des points du corps, dans un but thérapeutique. En médecine chinoise, on considère le corps humain comme un siège de passages énergétiques qui sont reliés entre eux et aux organes par des points précis où l'énergie y est davantage concentrée. Ce sont ces derniers qui sont la cible des stimulations. Les maux et pathologies sont considérés comme un dérèglement de cette énergie circulante.

Les « indications thérapeutiques » revendiquées par l'acupuncture sont très vastes : douleurs chroniques, troubles du sommeil, troubles de la grossesse (NVG, problèmes de dos...), addictions, problèmes ORL, allergies, problèmes digestifs...

Aujourd'hui, il n'existe toujours pas de preuve concluantes sur le mécanisme et les bienfaits dans les études cliniques. [34]

Un rapport d'une équipe de l'INSERM publié en 2014, publie le fait qu'« on peut affirmer avec suffisamment de certitude que l'acupuncture a une efficacité supérieure à une absence de soin » en ce qui concerne :

- Le traitement des douleurs chroniques
- Le traitement des nausées et vomissements dans trois contextes différents :
 - o Après une intervention chirurgicale
 - o Au cours de la grossesse
 - o Pendant une chimiothérapie cancéreuse

Cependant, la grossesse est désignée par l'INSERM comme une contre-indication à l'acupuncture car elle pourrait déclencher de fortes contractions utérines et provoquer un accouchement prématuré. Une nuance est tout de même présente, en citant notamment un médecin qui précise que la grossesse ne devrait pas être une contre-indication et peut être adaptée pour traiter des maux tels que les nausées, avec prudence. [35]

Ainsi, c'est un sujet qui intéresse les autorités sanitaires. Dans un rapport publié en par l'OMS en 2017, l'acupuncture est même considérée comme recommandée face à des signes cliniques de nausée en début de grossesse. [36]

Une étude de 2002 a été effectuée sur 593 femmes enceintes en les divisant en quatre groupes distincts : un recevant une acupuncture traditionnelle, une formule d'acupuncture, une acupuncture fictive ou aucune acupuncture. Des données sur la périnatalité, les anomalies congénitales ainsi que les complications pour la grossesse et le nouveau-né ont montré qu'aucun événement indésirable n'était survenu à la suite des essais par un praticien qualifié. [37]

En conclusion, l'avantage de cette technique est l'aspect « rassurant » pour les patientes, qui parfois refusent la prise de médicaments afin de traiter leurs symptômes durant la grossesse. Cependant, les avis restent hétérogènes concernant cette pratique. Ainsi, un évitement de la zone abdominale de la femme enceinte et des pratiques prudentes par des professionnels de santé agréés doivent être de rigueur. Il est donc important au comptoir d'orienter les patientes vers des praticiens qualifiés.


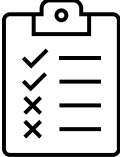
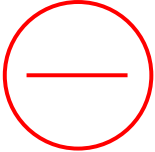

ACUPUNCTURE		
<ul style="list-style-type: none"> - Séances pratiquées par des professionnels de santé (médecin généraliste, médecin spécialiste, sage-femme) ayant suivi une formation spécifique d'acupuncture - Pas de remboursement par la Sécurité Sociale 		
	Pas de risque répertorié lors d'une prescription par un professionnel de santé, dans un cadre adapté à la grossesse	
		Respecter l'évitement de la zone du bas-ventre
		Surveillance de la possibilité de déclenchement de contractions utérines

Figure 6 L'acupuncture en pratique

1.2. Homéopathie

L'homéopathie fait partie des solutions de choix au comptoir lors d'un conseil pour une femme enceinte. En effet, elle ne fait prendre aucun risque pour la grossesse [38]. Attention cependant lors d'une délivrance à certaines formes qui peuvent contenir de l'alcool comme les sirops ou bien les teintures mères, alors contre-indiquées chez la femme enceinte. Il existe plusieurs spécialités homéopathiques permettant de soulager les nausées et vomissements, comme Cocculine® du laboratoire Boiron, qui associe *Cocculus indicus* 4 CH, *Tabacum* 4 CH, *Nux vomica* 4 CH ainsi que *Petroleum* 4 CH. Celle-ci existe en comprimés à sucer ou en granules à laisser fondre sous la langue. Chez le laboratoire Lehning il existe Famenspax® en comprimés orodispersibles associant *Cocculus indicus* 8 DH, *Tabacum* 8 DH, *Argentum nitricum* 6 DH, *Sepia officinalis* 6 DH, *Borax* 4 DH ainsi que *Nux vomica* 4 DFach. Comme toute spécialité homéopathique, elles sont à prendre à distance des repas, ainsi que du café, thé, ou tout autre aliment ayant une forte odeur ou un fort goût qui pourrait entraver leur efficacité.



Figure 7 Famenspax® - Laboratoire Lehning®



Figure 8 Cocculine® - Laboratoire Boiron®


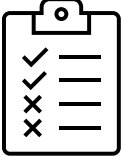
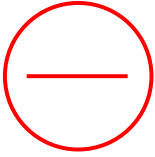
HOMEOPATHIE		
<ul style="list-style-type: none"> - Sous la législation des médicaments homéopathiques - Vente libre en pharmacie d'officine - Plus de remboursement par la Sécurité Sociale depuis le 01 janvier 2021 		
	Pas de contre-indication pour la grossesse	
		Spécialités à base d'alcool (sirop, gouttes buvables, teinture-mère)

Figure 9 L'homéopathie en pratique

1.3. Phytothérapie

La phytothérapie présente l'avantage pour les patientes d'une alternative vue comme « naturelle » au soulagement de nombreux maux. En effet, aux Etats-Unis par exemple, 36,7% des femmes enceintes âgées de 19 à 49 ans ont déclaré avoir eu recours à un complément alimentaire au cours de l'année précédente [39]. Cependant, la perception du risque est encore trop faible [40].

En tant que professionnel de santé, il faut appuyer le fait que l'automédication est à proscrire, car l'utilisation de produits naturels n'est pas synonyme d'innocuité pour l'embryon ou le fœtus. En effet, pour exemple, certaines plantes sont contre-indiquées pour leurs effets hormonaux « œstrogène-like » notamment, qui peuvent avoir des conséquences néfastes pour la grossesse : par exemple la sauge trilobée (*Salvia fruticosa Mill.*), connue pour ses propriétés abortives [41].

Les plantes contiennent une multitude de composés actifs, avec des variations de qualité et donc des composants finaux, qui peuvent avoir une incidence sur la grossesse. C'est pour cela qu'il est important de s'assurer de la provenance des spécialités qui peuvent être utilisées, les ventes en pharmacie étant un gage de sûreté.

De plus, les études scientifiques concernant l'innocuité de la phytothérapie pendant la grossesse sont moins nombreuses que pour la majorité des médicaments, sûrement par le fait de leur statut de « complément alimentaire » moins strict que celui de médicament. Cependant, nous disposons pour certaines plantes de plus de recul concernant leur utilisation pour soulager les symptômes de nausées et vomissements gravidiques, et leur innocuité vis-à-vis de cette grossesse. Le gingembre en est l'exemple phare.

1.3.1. Caractéristiques de la plante

Le gingembre est traditionnellement utilisé dans la prise en charge des nausées et vomissement depuis plus de 2 000 ans [42]. C'est la plante pour laquelle il existe le plus de recul et d'études sur son efficacité et son innocuité. C'est une herbacée vivace originaire d'Asie du sud-est, et plus particulièrement d'Inde. Elle y est utilisée en médecine depuis environ 1 200 ans avant J.-C., on l'appelle « *Maha aushadhi* », signifiant « la grande médecine » [43] [44]. On la retrouve dans des formulations médicinales de l'Ayurveda. Elle appartient au genre *Zingiber* et à la famille des Zingiberaceae.

Son rhizome est très utilisé en cuisine et en médecine traditionnelle. En effet, il est riche en nutriments et en anti-oxydants, ce qui en fait un ancien remède de choix en tant qu'anti-inflammatoire en application locale pour les douleurs de l'arthrose ; pour favoriser la digestion en stimulant la sécrétion de salive, sucs gastriques et bile ; pour apaiser les nausées ; les migraines ; les sensations de fatigue. [42]



Figure 10 *Zingiber officinale* (Blanco, F 1877-1883)

1.3.2. Utilisation

Aujourd'hui, le gingembre peut être utilisé frais (entier ou en jus) ou séché et mixé en poudre. En cas de nausée, il est recommandé de prendre 1 gramme à répartir en deux ou quatre doses par jour selon la symptomatologie [45].

On peut aussi retrouver le gingembre sous forme de gélules à prendre par voie orale en tant que compléments alimentaires. Ces derniers sont définis par le Code de la Santé Publique comme « denrées alimentaires dont le but est de compléter un régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique ». Ils n'ont donc pas d'action à effet thérapeutique et ne peuvent le revendiquer, et ainsi se substituer à un médicament. Ils ne nécessitent pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par l'ANSM comme pour les médicaments : les études à fournir sont en moindre quantité, et les données cliniques qui en découlent sont donc moins nombreuses.

Le laboratoire Maternov® commercialise Maternov nausées de grossesse® : ce sont des gélules composées de poudre de rhizome de gingembre issue de l'agriculture biologique dosées à 250 mg, à prendre à hauteur d'une gélule par jour.

Chez le laboratoire Elerté®, on peut retrouver la spécialité Taïdo nausea® : ce sont des gélules composées de poudre de rhizome de gingembre et de vitamine B6. La dose journalière recommandée est de trois gélules (750mg de gingembre et 12,5mg de vitamine B6). Les prises sont à répartir selon les symptômes de nausée.



Figure 12 Maternov nausées de grossesse® - Laboratoire MATERNOV®



Figure 11 Taïdo nausea® - Laboratoire ELERTE®

1.3.3. Données scientifiques

On peut retrouver dans le gingembre la présence de sesquiterpènes, alcools monoterpéniques, citrols et phénols. Parmi ces derniers on retrouve notamment le gingerol et le shogaol, qui agiraient directement sur la muqueuse de l'estomac. En effet, des chercheurs allemands en 2006 ont travaillé *in vitro* sur le mécanisme d'action pharmacologique de ces deux substances [46]. Ces phénols notamment agiraient majoritairement en inhibant la fonction des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine, probablement par liaison à un site modulateur distinct. Ces travaux représentent une piste vers une future classe d'antiémétique avec une nouvelle cible pharmacologique.

Des études ont également été réalisées chez l'animal, en voici une pour exemple [47]. Des chercheurs ont administré *in vivo* par gavage oral un extrait breveté de gingembre en solution chez des rats femelles gravides, au 6^{ème} et 15^{ème} jour de gestation (période d'organogénèse chez le rat). Trois groupes ont été constitués pour trois doses différentes, ainsi qu'un quatrième groupe témoin chez qui on a administré uniquement de l'huile de sésame, le véhicule de l'extrait de gingembre du groupe d'étude. Les rats ont été sacrifiés au 21^{ème} jour afin de vérifier l'innocuité au niveau de la possibilité de reproduction et de l'effet sur les fœtus. Aucun décès ni effet délétère sur le fœtus ou la capacité de reproduction de la mère n'a été détecté au cours de cette étude.

Concernant les données sur l'utilisation du gingembre pendant la grossesse, plusieurs études sont publiées, dont certaines en Corée de par leur utilisation fréquente du rhizome [47]. Nous prendrons pour exemple une vaste étude norvégienne publiée en 2012 [48], basée sur 68 522 femmes afin de documenter les issues de leur grossesse à la suite d'une exposition au gingembre. Les données ont été récoltées à partir de questionnaires remplis par les patientes pendant et après leur grossesse (données prospectives), ainsi que par le registre des naissances de Norvège (données rétrospectives) :

- 1020 femmes enceintes exposées au gingembre pendant leur grossesse, classées en fonction de la période d'exposition (1^{er}, 2^{ème} et/ou 3^{ème} trimestre), dont 466 femmes au 1^{er} trimestre (période d'organogénèse)
- 67 502 femmes enceintes non exposées au gingembre

A l'issue de cette étude, l'utilisation du gingembre pendant la grossesse n'a pas été associée à une augmentation du risque de malformations congénitales, de mortinaissance, de

prématurité, de faible poids à la naissance ou bien de faible score d'Apgar¹. La seule association statistiquement significative retrouvée entre la prise de gingembre et l'apparition d'effet indésirable concerne la survenue de saignements vaginaux pendant la grossesse. En effet, ceci peut s'expliquer par son activité anticoagulante [49], il serait donc préférable de limiter son utilisation proche de l'accouchement, en plus des contre-indications déjà existantes comme la prise d'anticoagulants en traitement chronique par exemple). Plusieurs limites de cette étude sont à retenir, notamment au niveau de la source des données, qui se base pour partie sur un registre pour les issues de grossesses : ce sont donc des données rétrospectives, avec les biais que cela implique : manque d'informations par exemple. De plus, le questionnaire était réalisé par la patiente elle-même et le moment de prise des potentiels autres compléments alimentaires n'a pas été demandé, ainsi que la posologie et la forme du gingembre pris par le groupe exposé.

Ainsi le gingembre continue à être utilisé et aucun signal malformatif n'a été mis en évidence avec un recul important de son utilisation. Cependant, l'innocuité des compléments alimentaires de phytothérapie pris pendant la grossesse continue à être trop peu étudiée, la prudence reste donc de rigueur.


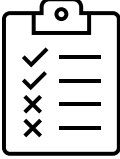
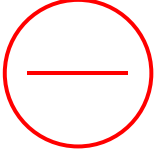

PHYTOTHERAPIE		
<ul style="list-style-type: none"> - Existe sous forme de complément alimentaire - En vente libre, pas de monopole pour les pharmacies d'officine sauf pour certaines plantes ayant des propriétés médicinales - Pas de remboursement par la Sécurité Sociale 		
	Pas de signal malformatif identifié pour la grossesse concernant le gingembre	
		Spécialités vendues sur internet (normes de qualité)
		Vérification de la provenance et composition du complément alimentaire

Figure 13 La phytothérapie en pratique

1.4. Aromathérapie

Les données de la littérature scientifique concernant la pharmacocinétique et la sécurité d'utilisation des huiles essentielles sont peu nombreuses. Lors de conseils au comptoir, il est courant dans la pratique de se tourner vers des ouvrages grand public qui n'ont malheureusement pas de validation scientifique pour la plupart. Concernant les données chez la femme enceinte, celle-ci sont encore moins nombreuses, cependant on sait que les HE sont susceptibles de passer la barrière que représente le placenta. Ainsi pour ne pas prendre de risques, celles par voie orale ou locale sont fortement déconseillées. En ce qui concerne les autres voies d'administration possibles (inhalées, diffusées...), elles sont possibles mais à limiter. Il s'agira de bien faire attention à l'huile essentielle utilisée, et à son innocuité vis-à-vis de la grossesse. Certaines huiles essentielles sont en effet proscrites du fait de leur composition : celles riches en cétones (possible neurotoxicité au niveau de la gaine de myéline : absinthe par exemple), celles ayant un effet « hormonal-like » (saugue officinale, anis vert...), celles riches en phénols (certains thyms, origans, sarriette) qui sont hépatotoxiques. [50] En cas d'utilisation par voie locale il convient de bien les diluer et de les appliquer à distance de la zone gestante (bras, jambes, extrémités, visage, mais pas au niveau du ventre et du thorax). Certaines huiles essentielles sont autorisées en diffusion / inhalation pendant la grossesse en faisant attention aux doses utilisées comme l'HE de gingembre (*Zingiber officinale roscoe*), l'HE de citronnier (*Citrus limon* L. Burman), l'HE de Ravintsara (*Cinnamomum camphora* Sieb.) ... [50]


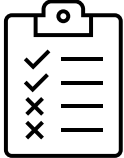
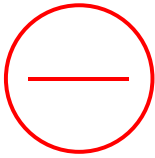
AROMATHERAPIE		
<ul style="list-style-type: none"> - En vente libre, pas de monopole pour les pharmacies d'officine à l'exception de certaines huiles essentielles - Pas de remboursement par la Sécurité Sociale 		
	A éviter par précaution	
		Huiles essentielles riches en cétones, phénols, ou ayant un effet « hormonal-like »

Figure 14 L'aromathérapie en pratique

2. Allopathie

Plus tard, Mme X. revient avec une ordonnance. En effet, les nausées deviennent de plus en plus invalidantes et cela notamment au travail. A la suite d'une consultation de gynécologie, le médecin spécialiste lui a prescrit plusieurs traitements à tester selon l'efficacité de ceux-ci. On y retrouve une solution de phytothérapie, le Taido nausea®, ainsi que trois spécialités : le Cariban®, le Donormyl® ainsi que le Primpéran®.

MONTPELLIER, le 14/01/2022

née le 16/07/1980

- DOXYLAMINE SUCCINATE 10 mg + PYRIDOXINE CHLORHYDRATE 10 mg gél (µgle LP)

(CARIBAN 10 mg/10 mg Gél LM Plq/2x12)

Prendre, par voie orale, 2 gélules au coucher. Cependant, si les symptômes persistent dans l'après-midi du jour 2, la patiente doit continuer la dose habituelle de deux gélules au coucher le jour 2 et au Jour 3 prendre trois gélules (une gélule le matin et deux gélules au coucher). Si ces trois gélules ne contrôlent pas suffisamment les symptômes au Jour 3, la patiente peut prendre quatre gélules à partir du Jour 4 (une gélule le matin, une gélule en milieu d'après-midi et deux gélules au coucher). La dose maximale recommandée est de quatre gélules par jour (une le matin, une autre en milieu d'après-midi et deux au coucher).

- DOXYLAMINE SUCCINATE 15 mg cp

(DONORMYL 15 mg Cpr pell séc T/10)

Prendre 1 comprimé au coucher, pendant 15 jours.

Traitement à renouveler 1 fois.

- OMEPRAZOLE 20 mg gél (µgle gastrorésis)

(MOPRAL 20 mg Gél gastro-rés FU30)

Prendre 1 gélule par jour, pendant 1 mois

- METOCLOPRAMIDE 10 mg suppos

(PRIMPERAN 10 mg Suppos séc B/10)

Prendre 1 suppositoire le matin, le midi, le soir, pendant 15 jours.

Traitement à renouveler 1 fois.

- TAIDO NAUSEA Gél B/60

Prendre 1 gélule le matin, le midi et le soir, pendant 15 jours.

Traitement à renouveler 1 fois.

- ACIDE FOLIQUE 0,4mg cp

(SPECIAFOLDINE 0,4 mg Cpr 2Plq/14 (28))

Prendre, par voie orale, 1 comprimé par jour, pendant 3 mois

6

En cas d'urgence contactez le 15
Membre d'une association de gestion agréée,
règlement des honoraires par chèque accepté.

Nous allons donc détailler le mécanisme d'action de ces médicaments ainsi que les connaissances actuelles vis-à-vis de la grossesse. Dans un second temps nous aborderons les autres spécialités couramment prescrites.

2.1. Vitamine B6

La Vitamine B6 est une vitamine pouvant être prescrite afin de soulager les nausées et vomissements gravidiques. C'est une vitamine dite essentielle, non produite par notre corps et amenée uniquement par l'alimentation. On la retrouve dans les végétaux comme les bananes, les noix, les céréales mais aussi dans la viande, la volaille et le poisson. On estime l'ANC (Apport Nutritionnel Conseillé) pour les femmes enceintes et allaitantes à 2mg par jour. Elle regroupe six formes chimiques : la pyridoxine, le pyridoxal, la pyridoxamine, ainsi que leurs formes phosphorylées. Elle est stockée sous forme liée à la phosphorylase dans les muscles, et sa demi-vie est de 15 à 20 jours.

Concernant son passage placentaire, la pyridoxine est activement transportée de la mère au fœtus, étant donné que c'est une vitamine essentielle pour les deux. Les concentrations fœtales sont plus élevées que chez la mère et ces concentrations sont proportionnelles à l'apport maternel. [51]

La vitamine B6 existe sous forme de spécialité disponible en officine en comprimés de 250mg pour traiter les carences, non remboursée et disponible sans ordonnance [52].

2.1.1. Mécanisme d'action

Elle agit comme cofacteur dans une centaine de réactions biochimiques, notamment dans le métabolisme des acides aminés (synthèse de la cystéine et de l'histamine) et des protéines (rôle de coenzyme lors de la synthèse de l'hème au sein de l'hémoglobine par exemple). De plus elle joue un rôle lors la synthèse de neurotransmetteurs comme le GABA, la dopamine, noradrénaline et adrénaline [52] ; les trois derniers étant impliqués au niveau du système vestibulaire et du centre du vomissement situé dans le bulbe rachidien. Cet effet de la pyridoxine pourrait expliquer son effet antiémétique, par une action indirecte.

2.1.2. Données grossesse

Une étude prospective en double aveugle de 1995 suggère son efficacité dans le traitement des nausées et vomissements de la grossesse à raison de 30mg par jour. Pendant une année, 342 patientes enceintes de moins de 4 mois et demi ont été réparties au hasard en deux groupes, un recevant une dose de 30mg par jour de vitamine B6, l'autre une dose de placebo. Ont été exclues les patientes ayant des troubles gastro-intestinaux et/ou pris des médicaments pouvant aggraver ou diminuer les nausées (tels que le fer et/ou des antiémétiques en comédication par exemple). Les patients incluses ont évalué en quantité et gravité leurs épisodes de vomissements pendant les 24 heures précédant la prise du comprimé ainsi que pendant les 5 jours de traitement. Les résultats ont conclu à une baisse significative de la gravité des nausées chez les sujets ayant reçu la pyridoxine, ainsi qu'une baisse du nombre moyen des vomissements pendant les trois premiers jours de traitement, l'efficacité semblant diminuer avec le temps. [53]

2.2. Antihistaminiques

Les antihistaminiques sont une classe de médicaments courants dans le traitement des nausées et vomissements. Tout d'abord, les antihistaminiques n'ayant pas d'indication dans la prise en charge des nausées et vomissements mais uniquement dans le mal des transports ne seront pas abordés.

Nous aborderons deux antihistaminiques ayant l'indication dans les nausées et vomissements :

- Le diménhydrinate qui a une indication dans la prise en charge du mal des transports mais également dans le traitement des nausées et vomissements (de façon générale et non spécifiques à la grossesse).
- La doxylamine, dont l'indication initiale était le traitement de l'insomnie occasionnelle mais qui est commercialisée depuis peu en association avec la vitamine B6 dans l'indication des NVG spécifiquement.

DCI	Spécialité	Dosage	Cibles	Tmax	Demi-vie
Diménhydrinate	Mercalm® Nausicalm®	50 à 300 mg par jour	Récepteurs H1 Récepteurs muscariniques	2,7 Heures (50mg <i>per os</i>)	5-8 heures
Doxylamine	Donormyl®	20 à 40mg par jour	Récepteurs H1 Récepteurs muscariniques	2 Heures (15mg <i>per os</i>)	10 heures

Le dimenhydrinate et la doxylamine sont des antihistaminiques appartenant à la famille chimique des éthanolamines, qui présentent un mécanisme d'action comparable. Elles passent la barrière hémato-encéphalique, et inhibent de manière compétitive et réversible les récepteurs H1 avec une forte affinité, au niveau central et périphérique. L'inhibition des récepteurs H1 au niveau central sur les centres vestibulaires, leur confère leur pouvoir antiémétique. C'est pour cela qu'ils sont souvent utilisés hors AMM afin de traiter les nausées et vomissements, notamment lors d'une grossesse.

Les antihistaminiques présentent des effets sédatifs importants, qui expliquent par ailleurs leur utilisation dans d'autres indications comme l'insomnie occasionnelle par exemple concernant la doxylamine.

Ces molécules agissent aussi sur les récepteurs muscariniques (périphériques et centraux) à des doses usuelles, ce qui cause des effets atropiniques (bouche sèche, constipation...), généralement non recherchés en thérapeutique. Ces effets peuvent être retrouvés chez le nouveau-né lors d'une exposition foetale proche du terme, en tant que manifestations néonatales. Nous reverrons ce point lors des données existantes sur l'association doxylamine et pyridoxine pendant la grossesse.

D'un point de vue pharmacocinétique :

- Le dimenhydrinate atteint son pic de concentration plasmatique en environ 2,7 heures pour la prise d'un comprimé de 50mg *per os*, cependant les effets antiémétiques se ressentent après environ 15 à 30 minutes. La molécule est largement distribuée dans les tissus, et traverse notamment le placenta [54].
- La doxylamine atteint son pic de concentration plasmatique en environ 2 heures pour la prise d'un comprimé de 15mg *per os*, les effets étant ressentis 15 à 30mn après. De plus, la molécule est connue pour traverser le placenta [55].

On retrouve la doxylamine dans les spécialités suivantes : Donormyl® et Lidène® disponibles sans ordonnance. Le dimenhydrinate est lui retrouvé dans la spécialité Nausicalm®, disponible sans ordonnance en pharmacie pour les nausées du mal des transports.

2.3. Association doxylamine / vitamine B6

Nous ne redétaillerons pas le mécanisme d'action de la vitamine B6 et des antihistaminiques.

Aujourd'hui, il existe un recul important concernant cette association dans la prise en charge des nausées et vomissements gravidiques. Sa première utilisation remonte à la mise sur le marché du Bendectin® en 1956, par la société Merrell Dow Pharmaceuticals®. Celle-ci la retirera du marché, victime du coût financier des accusations et d'une forte méfiance à la suite du scandale du Thalidomide® que la société commercialisait également.

Ainsi, un grand nombre d'études de cohorte, d'études cas témoins, ainsi de méta-analyses ont été menées. Nous allons détailler deux exemples.

En 1994, une méta-analyses [56], rassemblant 16 cohortes et 11 études cas-témoins, a estimé le risque relatif de malformations à la naissance des grossesses exposées au Bendectin® à 0,95 (IC_{95%}=[0,88-1,04]). Le tableau récapitulatif de la méta-analyse est disponible en annexe 1. Les malformations surveillées sont notamment les problèmes cardiaques, du système nerveux central, les anomalies du tube neural, l'aplasie ou hypoplasie des membres, les fentes palatines ainsi que les malformations de l'appareil génital. La méta-analyse n'a pas conclu à une augmentation de ces malformations congénitales chez les nouveaux nés exposés à Bendectin® au cours du premier trimestre de grossesse par rapport à ceux n'ayant pas été exposés.

Une étude observationnelle prospective publiée en 2001 [57] a travaillé sur 225 femmes ayant utilisé cette association pour soulager leurs nausées et vomissements gravidiques à partir de 8 semaines de grossesse. Cependant, nous n'avons pas d'informations sur d'éventuelles comédications. Un tableau récapitulatif des données de cette étude est disponible en annexe 2. Deux groupes ont été constitués :

- Un groupe ayant reçu des doses standards : 4 comprimés/j maximum, avec un arrêt du traitement à environ 25,8 semaines de grossesse
- Un groupe ayant pris des doses plus élevées, avec un arrêt du traitement plus tardif, à 28,5 semaines de grossesse. Ces dernières sont les femmes ayant eu les NVG les plus sévères. Elles ont été hospitalisées deux fois plus fréquemment pour réhydratation et ont eu des symptômes beaucoup plus tardivement (jusqu'à 31,4 semaines contre 27,4 dans le groupe contrôle des doses standards).

Un tiers des femmes ayant utilisé l'association doxylamine-pyridoxine n'a relevé que des effets indésirables tels que la somnolence ou la fatigue, qui constituent finalement une tolérance maternelle et non des conséquences pour le fœtus. L'étude conclut que les grossesses exposées à l'association Vitamine B6 – Doxylamine n'ont pas un risque accru de malformations congénitales par rapport au risque basal inhérent à chaque grossesse, pour des doses allant des doses recommandées à des doses supérieures, soit entre 0,1 et 2 mg/kg/j.

De surcroît, le recul d'utilisation est assez important, avec de nombreuses données disponibles, notamment grâce à son utilisation depuis 1958 outre-Atlantique [56], sur l'efficacité et l'innocuité de l'association doxylamine-vitamine B6.

C'est ainsi que la toute première spécialité ayant une AMM dans la prise en charge des nausées et vomissements gravidiques est disponible en France depuis 2020 : le Cariban®, délivrable uniquement sur ordonnance. Fin 2022, une nouvelle spécialité apparaît : Xonvea®.



Figure 16 Cariban® 10mg/10mg - Laboratoire EFFIK®



Figure 15 Xonvea® 10mg/10mg - Laboratoire Exeltis®


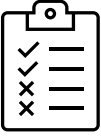

SUCCINATE DE DOXYLAMINE + CHLORYDRATE DE PYRIDOXINE		
CARIBAN® / XONVEA® <ul style="list-style-type: none"> - AMM pour les nausées et vomissements gravidiques - Existe sous forme de gélules - Sous la législation des médicaments - Sur ordonnance (Liste I) - Pas de remboursement par la Sécurité Sociale 		
	Pas d'augmentation du risque malformatif comparé au risque basal inhérent à chaque grossesse	
		<u>Par la présence d'antihistaminique dans la formulation :</u> Surveillance neurologique (risque de sédation) et digestive (effets atropiniques) si administration proche du terme

Figure 17 Les antihistaminiques en pratique

2.4. Antagonistes dopaminergiques

DCI	Spécialité	Cible	Tmax	Passage BHE	Demi-vie
Dompéridone	Motilium®	Récepteurs dopaminergiques D2	1h	---	8 heures
Métoclopramide	Primpéran®		40mn	--	5,5 heures
Métopimazine	Vogalène®		30mn	-	4,5 heures
Chlorpromazine	Largactil®		15-30mn inj IM	++	30 heures

Les antagonistes dopaminergiques ont une action au niveau du système nerveux central, notamment dans la zone chémoréceptrice CTZ, ainsi qu'au niveau périphérique sur les stimuli afférents du pharynx, estomac et intestin grêle. De par leur activité pharmacologique, ils peuvent causer certains effets indésirables neurologiques tels que des troubles extrapyramidaux de type tremblements, sédation ; ainsi que des troubles cardiaques comme un allongement de l'espace QT. Selon la molécule, ils sont plus ou moins sélectifs des récepteurs dopaminergiques (centraux ou périphériques), et peuvent avoir une action sur d'autres types de récepteurs (histaminiques, anticholinergiques...).

2.4.1. Antagoniste dopaminergiques d'action périphérique principale

Les antagonistes dopaminergiques ayant principalement une action périphérique sont ceux dont le passage à travers la barrière hématoencéphalique est le plus limité. Ceci leur confère un avantage vis-à-vis du profil d'effets indésirables neurologiques. En cas de syndrome d'imprégnation chez l'enfant, certaines dystonies ⁹aigues peuvent survenir mais restent réversibles à l'arrêt du traitement [9].

⁹ Contractions musculaires involontaires durables

2.4.1.1. La dompéridone

La dompéridone dérive de la classe des butyrophénones. Son passage à travers la barrière hématoencéphalique est très limité. D'un point de vue pharmacologique, elle possède différentes cibles :

- Une action sur l'hypophyse en provoquant la libération de prolactine, ce qui explique par ailleurs l'existence d'études pour une utilisation chez des femmes ne produisant pas assez de lait pour un allaitement [58].
- Le blocage des récepteurs dopaminergiques D2 périphériques uniquement, au niveau du tractus gastro-intestinal : elle augmente le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage, accélère la vidange gastrique et augmente la motilité de l'antrum de l'estomac au duodénum.

Ainsi, elle est indiquée pour le traitement des nausées et vomissements, non spécifiques à la grossesse, chez des patients âgés de 12 ans et plus, ne possédant pas de terrain de risque cardiovasculaire de par son profil pharmacologique d'effets indésirables (allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes, arythmie ventriculaire, anomalies électrolytiques...) et pour une durée de 7 jours maximum [59]. Elle existe sous forme de spécialité disponible en officine, le Motilium®.

D'un point de vue pharmacocinétique, la dompéridone est absorbée rapidement per os, avec un pic de concentration plasmatique à environ 1h. Elle se lie fortement aux protéines plasmatiques et se distribue largement dans les tissus, mais faiblement au niveau du cerveau. [60] La dompéridone subit un premier passage hépatique important [61] et est surtout éliminée au niveau des fèces (66%) et de l'urine (31%), avec seulement 10% de forme inchangée. Sa demi-vie est d'environ 8 heures. [62]

Concernant son passage placentaire, très peu de données sont disponibles. Une étude faite chez des rates gravides en 1980 [63] a utilisé de la dompéridone marquée par un isotope radioactif administrée par voie IV et per os à raison de 2,5mg/kg. Ainsi, la dompéridone et ses métabolites n'ont que très faiblement traversé la barrière placentaire. Cependant, M. Michiels et al. précisent que compte-tenu de ses propriétés : faible poids moléculaire (d'environ 425,9 g/mol), caractère lipophile et propriétés basiques faibles, un passage du sang maternel vers le placenta pourrait être attendu. En revanche, sa liaison aux protéines plasmatiques étant élevée, cela peut expliquer le faible passage de la barrière placentaire.

Concernant l'utilisation de la dompéridone pendant la grossesse, la tendance à sa prescription pour les NVG a diminué [3] à cause du risque cardiaque [59].

L'incidence de son utilisation pendant la grossesse est désignée comme inconnue dans le RCP [60]. Dans la littérature, nous pouvons retrouver l'étude de cohorte observationnelle publiée en 2021 [64], ayant aussi travaillé sur le métoclopramide. Trois groupes ont été étudiés, pour des utilisations au premier trimestre :

- Un groupe ayant été traité par de la dompéridone pour les NVG
- Un groupe témoin de femmes n'ayant été exposées qu'à des médicaments non tératogènes connus (antihistaminiques, pénicillines, médicament topiques sans risque...)
- Un groupe ayant été traité par du métoclopramide pour les NVG

Les résultats n'ont montré aucune différence significative entre le groupe témoin et le groupe dompéridone ($ORa=1,86;IC95\%=[0,73-4,70]$). Ainsi, cette étude suggère que l'exposition à la dompéridone au cours du premier trimestre d'une grossesse n'est pas associée à un risque accru de malformations congénitales majeures. Cette étude ne nous apporte des données que sur une utilisation au premier trimestre (période d'organogénèse, la plus à risque). Cependant, il faut noter que cela ne nous apporte pas d'informations sur le faible poids à la naissance, la prématurité et les effets néonataux lors d'une utilisation proche du terme (pour lesquels les données sont quasi-inexistantes).

En conclusion, chez la femme enceinte la prescription de la dompéridone doit être évitée en raison du risque accru de survenue de mort subite ou d'arythmies ventriculaires graves.


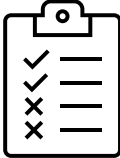

DOMPERIDONE		
MOTILIUM® <ul style="list-style-type: none"> - AMM pour les nausées et vomissements, non spécifiques à la grossesse - Existe sous forme de comprimé pelliculé, comprimé orodispersible et suspension buvable - Sous la législation des médicaments - Sur ordonnance (Liste II) - Remboursé à 15% par la Sécurité Sociale 		
	Pas d'augmentation du risque malformatif comparé au risque basal inhérent à chaque grossesse A éviter chez la femme enceinte (risque accru de survenue de mort subite ou d'arythmies ventriculaires graves)	
		<u>Si exposition proche du terme :</u> Surveillance de la fonction cardiaque du nouveau-né (Profil d'El cardiaques)

Figure 18 La dompéridone en pratique

2.4.1.2. Le métoclopramide

Le métoclopramide dérive de la classe des benzamides. Il passe plus facilement la barrière hématoencéphalique que la dompéridone, ce qui lui explique qu'il présente plus de risque d'avoir un effet dépressur du système nerveux central. Il possède diverses cibles :

- En bloquant les récepteurs dopaminergiques D2 au niveau central, mais surtout au niveau périphérique sur le tractus gastro-intestinal (de la même façon que la dompéridone)
- En stimulant les récepteurs 5-HT4 de la sérotonine au niveau périphérique sur le tractus gastro-intestinal, pour libérer l'acétylcholine conférant à la molécule une action prokinétique sur l'estomac. [11]

Ainsi, son profil pharmacologique explique son utilisation dans la prise en charge des nausées et vomissements. Il existe sous forme de spécialité disponible en officine sur ordonnance en France : le Primperan®.

D'un point de vue pharmacocinétique, le métoclopramide est bien absorbé en per os, il atteint son pic de concentration plasmatique en 40mn, ce qui est rapide et donc un fort avantage pour le soulagement des NVG [65]. Il subit une légère métabolisation par les cytochromes P450 2D6 [66]. Il se lie à environ 30% aux protéines plasmatiques et son élimination est par voie urinaire (85%) ainsi que par les fèces. On estime sa demi-vie à 5,5 heures environ. Son poids moléculaire est de 299,8 g/mol et c'est une molécule plutôt lipophile. [67]

Concernant le passage placentaire, le métoclopramide possède un poids moléculaire assez faible et son caractère lipophile font qu'il a la possibilité de traverser la barrière que représente le placenta. On sait qu'il peut traverser au terme de la grossesse, mais les concentrations plasmatiques fœtales retrouvées ne dépassaient pas les concentrations plasmatiques maternelles. Cependant, il n'y a pas encore de données sur le passage du métoclopramide vers le placenta pendant les autres stades de la grossesse. [51]

Concernant les données animales, des études chez le rat, le lapin et la souris, avec des doses utilisées jusqu'à 250 fois plus grandes que celles chez l'Humain, n'ont révélé aucun problème de fertilité ou d'atteinte fœtale lors d'une administration chez une femelle gestante. Dans une étude de 1997, 10mg de métoclopramide ont été administré par voie IV chez des brebis gravides. Ont été révélés une augmentation de la fréquence cardiaque maternelle mais aucun effet fœtal. [51]

Concernant l'utilisation du métoclopramide chez la femme enceinte pour le soulagement des NVG, il existe un recul important de données [68]. Une étude de cohorte observationnelle publiée en 2021 [64] a rassemblé les données de femmes enceintes entre 1988 et 2017. Dans cette étude, trois groupes ont été étudiés, pour des utilisations au premier trimestre :

- Un groupe ayant été traitées par de la dompéridone pour leurs NVG
- Un groupe témoin de femmes n'ayant été exposées qu'à des médicaments non tératogènes connus (antihistaminiques, pénicillines, médicament topiques sans risque...)
- Un groupe ayant été traitées par du métoclopramide pour leurs NVG

Les résultats n'ont montré aucune différence significative entre le groupe témoin et le groupe métoclopramide (ORa=2,20;IC95%=[0,69-6,98]). Ainsi, cette étude suggère que l'exposition au métoclopramide au cours du premier trimestre d'une grossesse, période d'organogénèse donc la plus à risque, n'est pas associée à un risque accru de malformations majeures. Nous n'avons pas d'informations sur une utilisation aux autres stades de la grossesse, et donc sur une potentielle incidence sur le poids à la naissance, la prématurité et de potentiels effets néonataux. Ce type de données est très peu disponible étant donné la rareté des NVG après le premier trimestre. Cependant, aucune malformation congénitale ou autre effet indésirable fœtal ou néonatal attribuable au médicament n'a été décrit. [51]

Concernant une utilisation du métoclopramide proche de l'accouchement, nous pouvons nous baser sur les paramètres pharmacocinétiques de la molécule : celle-ci serait susceptible de traverser le placenta au terme de la grossesse, et est métabolisée par les cytochromes P450 2D6, qui sont très peu développés à la naissance. Cependant, son passage de la barrière encéphalique est limité et sa demi-vie est assez courte (5,5 heures) contrairement aux autres antiémétiques, ce qui limite le risque d'observer des manifestations néonatales. Il conviendra de rester tout de même vigilant, surtout lors d'un cas de naissance prématurée, courante lorsque les NVG restent importants en fin de grossesse, dû à l'immaturité du système d'élimination du nouveau-né notamment.




METOCLOPRAMIDE		
PRIMPERAN® <ul style="list-style-type: none"> - AMM pour les nausées et vomissements, non spécifiques à la grossesse - Existe sous forme de comprimé sécable et solution buvable - Sous la législation des médicaments - Sur ordonnance (Liste I) - Remboursé à 30% par la Sécurité Sociale 		
	Pas d'augmentation du risque malformatif comparé au risque basal inhérent à chaque grossesse	
		<u>Si exposition proche du terme :</u> Surveillance neurologique du nouveau-né (Faible passage de la BHE)

Figure 19 Le métoclopramide en pratique

2.4.1.3. La métopimazine

La métopimazine appartient à la famille des phénothiazines. On estime son passage à travers la barrière hémato-encéphalique limité, ce qui tend à limiter les effets indésirables neurologiques, tout en conservant l'effet antiémétique. Son action antagoniste peu sélective lui confère plusieurs types d'effets lors d'une prise dans des conditions classiques :

- Antagoniste des récepteurs histaminiques H1 : effet sédatif
- Antagoniste des récepteurs muscariniques : effets atropiniques à type de bouche sèche, constipation, risque de glaucome...
- Antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2 avec une prédominance d'action périphérique sur le tractus gastro-intestinal (ce qui la différencie de la chlorpromazine), et une légère action centrale au niveau de l'area postrema
- Antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT2 au niveau de la zone chémoréceptrice CTZ

Ainsi, la métopimazine existe sous forme de spécialité disponible avec (Vogalène®) ou sans ordonnance (Vogalib®) en France pour traiter les symptômes de nausées et vomissements. En 2019, elle représentait 11,4% des prescriptions pour le soulagement des NVG. [69]

D'un point de vue pharmacocinétique, le pic plasmatique est obtenu rapidement : en 30 minutes après une administration per os, ce qui lui confère un fort avantage dans la prise en charge des NVG. La molécule est métabolisée en métabolite actif rapidement : l'acide de métopimazine, ayant aussi une action pharmacologique. La demi-vie d'élimination est de 4h30. [9]

Concernant le passage placentaire, la molécule a un caractère lipophile mais son poids moléculaire est assez élevé (455 g/mol), nous pourrions donc attendre un passage limité de la barrière hémato placentaire.

Concernant les données animales, certaines études ont été utilisées pour le dossier d'AMM du Vogalène®. Chez le rat, de la métopimazine per os aux doses de 1, 3 puis 10mg/kg/j la deuxième semaine de gestation n'a eu aucun effet sur l'implantation de l'œuf, la survie du fœtus ainsi que son développement. Chez le lapin, des doses de 3mg/kg/j administrées la 2^{ème} et 3^{ème} semaine de gestation n'ont montré aucun effet sur la portée. A des doses de 10 et 30mg/kg/j, il y a eu une faible incidence sur la survie des fœtus, mais pour ceux qui ont survécu, aucune conséquence n'a été notée.

Concernant la fertilité, des études sur la reproduction chez le rat femelle et mâle ont montré une diminution de la fertilité mais plus importante à la dose de 10mg/kg/j. Un accouplement de ces individus auxquels on a administré de nouveau de la métopimazine, avec d'autres sujets témoins, a plusieurs moments du cycle, n'ont montré aucun effet tératogène et sur le développement post-natal. [70]

Concernant l'utilisation de la métopimazine pendant la grossesse, le RCP mentionne l'absence de données cliniques exploitables [71]. Au sein de la littérature on retrouve peu de données, mais, compte-tenu d'un recul d'utilisation important et de l'absence de signal rapporté, il n'est pas attendu d'effet délétère lors d'une exposition *in utero*.

Une étude observationnelle et rétrospective parue en 2022 [72] a comparé deux groupes de femmes atteintes de NVG entre 2004 et 2017 : un groupe ayant pris de la métopimazine (au 1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre), face à un autre qui n'en a pas utilisé. Lors de la présente étude, ont été regardés les fausses couches et les malformations congénitales. 70% des enfants ont été suivis jusqu'à 9 mois et 50% jusqu'à 2 ans, ce qui montre un recul intéressant pour des malformations découvertes même tardivement.

- Une limite de cette étude est que l'exposition est attribuée comme l'intervalle entre la conception et la délivrance du médicament, et non la fin réelle de la prise. De plus, la délivrance du médicament est considérée comme la prise de celui-ci, même si nous n'avons pas de preuve comme quoi c'est effectivement le cas.
- Cependant, un point fort est que les données ont été collectées de façon prospective pour éviter le biais de rappel.

Les résultats de cette étude ne trouvent pas d'augmentation des malformations congénitales majeures chez le groupe d'étude pour une utilisation de la métopimazine au premier trimestre (ORa=1,06 ;IC95%=[0,92-1,23]), ni chez les femmes en ayant utilisé au deuxième et troisième trimestre, bien que moins nombreuses dans l'effectif (n_{1er trimestre} = 8463 ; n_{2ème trimestre} = 2440 ; n_{3ème trimestre} = 1231). Ainsi, l'étude suggère que la prise de métopimazine tout au long de la grossesse n'est pas associée à une augmentation du risque malformatif basal inhérent à chaque grossesse.

Concernant la prise de métopimazine à proximité du terme, en considérant les paramètres pharmacocinétiques de la molécule : une demi-vie de 4h30 relativement courte, un passage de la barrière placentaire et de la BHE limité, sont des caractéristiques limitant le risque de manifestations néonatales. Cependant il conviendra de rester prudent du fait de l'immaturation du système d'élimination et de métabolisation, notamment lors d'une naissance prématurée.




METOPIMAZINE		
VOGALENE® <ul style="list-style-type: none"> - AMM pour les nausées et vomissements, non spécifiques à la grossesse - Existe sous forme de lyophilisat, gélule, solution buvable, ampoule injectable et suppositoire - Sous la législation des médicaments - Sur ordonnance (Liste II) - Remboursé à 30% par la Sécurité Sociale (65% pour la forme suppositoire) 	VOGALIB® <ul style="list-style-type: none"> - AMM pour les nausées et vomissements, non spécifiques à la grossesse - Existe sous forme de lyophilisat - Sous la législation des médicaments - Vente libre sans ordonnance - Pas de remboursement par la Sécurité Sociale 	
	Pas d'augmentation du risque malformatif comparé au risque basal inhérent à chaque grossesse	
		<p>Si exposition proche du terme :</p> <p>Surveillance neurologique du nouveau-né (Faible passage de la BHE, risque de sédation) et digestive (effets atropiniques)</p>

Figure 20 La métopimazine en pratique

2.4.2. Antagoniste dopaminergique d'action centrale principale : la chlorpromazine

La chlorpromazine dérive de la classe des phénothiazines, tout comme la métopimazine. C'est un antipsychotique de 1^{ère} génération. Elle traverse fortement la barrière hémato-encéphalique, d'où son effet central principalement. D'un point de vue pharmacologique, elle possède de multiples récepteurs comme cible :

- Antagoniste des récepteurs alpha 1 adrénergiques : effet adrénolytique (effets cardiovasculaires)
- Antagoniste des récepteurs histaminiques : effet sédatifs
- Antagoniste des récepteurs muscariniques : effets atropiniques à type de bouche sèche, constipation, risque de glaucome...
- Antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2 avec une prédominance d'action centrale (ce qui la différencie de la métopimazine) notamment sur l'area postrema, d'où son effet sur les nausées et vomissements, mais aussi une action périphérique
- Antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT2 au niveau de la zone chémoréceptrice CTZ

Ainsi, ses effets neuroleptiques sont importants [73], elle est d'ailleurs utilisée chez l'adulte en tant qu'antipsychotique pour les phases aiguës et chroniques, ainsi que chez l'enfant pour les troubles graves du comportement avec agitation et agressivité, en tant que spécialité sous ordonnance : le Largactil®. [74] Son utilisation dans les nausées et vomissements est donc moins fréquente que la métopimazine, mais les cas d'exposition fœtale ne sont pas rares.

D'un point de vue pharmacocinétique, sa demi-vie est bien plus longue que la métopimazine, elle est de 30 heures. Elle est fortement métabolisée par les cytochromes P450 2D6 au niveau du foie en métabolites actifs et inactifs, qui eux possèdent une demi-vie de plus de 4 semaines. Son élimination est assurée principalement par les voies urinaires et biliaires. [74]

Concernant le passage placentaire de la molécule, étant donné la caractéristique lipophile et le poids moléculaire de la chlorpromazine (320 g/mol environ), elle pourrait facilement traverser le placenta. [51]

Concernant les données animales, des études qui ont été menées sur des rongeurs ont rapporté un potentiel effet embryotoxique, une augmentation de la mortalité néonatale ainsi qu'une diminution des capacités intellectuelles des descendances. Ainsi, les données ne permettent pas d'exclure le risque d'effets délétères sur l'embryon chez l'animal. [51]

La chlorpromazine est utilisée chez la femme enceinte en tant qu'antiémétique et antipsychotique depuis les années 60 [75], le recul de son utilisation pendant la grossesse est donc important.

Une étude publiée en 2009 a évalué la sécurité des traitements antipsychotiques pendant la grossesse [75]. Celle-ci a travaillé notamment sur la chlorpromazine, en effectuant des recherches à partir de base de données scientifiques. C'est à partir de deux études différentes que les conclusions ont été données :

- Une étude de cohorte publiée en 1982 [76] ayant évalué les risques de l'exposition à la chlorpromazine au cours du premier trimestre pendant la grossesse avec de faibles doses. Les auteurs n'ont pas conclu à une augmentation des malformations congénitales chez les fœtus exposés à la chlorpromazine.

Ainsi, d'après les données disponibles, et l'absence de signal malformatif pour une utilisation pendant la grossesse, la chlorpromazine peut être utilisée, sans risque d'augmentation du risque de malformations congénitales. Cependant, il faudra limiter la proximité avec le terme pour éviter les effets néonataux.

- Une étude publiée en 1971 [77] a travaillé sur des femmes traitées par de la chlorpromazine comme antipsychotique pendant leur grossesse, avec de fortes doses (de 150 à 250mg par jour). La conclusion met en évidence des symptômes de sevrage ainsi que des syndromes extrapyramidaux chez les nouveau-nés ayant été exposés, dont certains quelques semaines après la naissance.

En effet, concernant les patientes ayant ce traitement chronique pour des troubles psychiatriques, comme dans l'étude citée ci-dessus [77], on retrouve des données concernant des syndromes extrapyramidaux observés chez les nouveau-nés à type de somnolence, tremblement, akinésie et hypertonie. Le traitement avait été maintenu proche du terme : les effets s'expliquent donc par le passage possible de la molécule au niveau placentaire et de la BHE, ainsi que par la demi-vie très longue de la chlorpromazine et de ses métabolites.

La plupart des études dans la littérature concluent que les symptômes néonataux sont résolutifs généralement en quelques jours ou quelques semaines. Ainsi, de par le recul existant sur l'utilisation de cette molécule pendant la grossesse, elle apparaît comme être un traitement de choix si l'utilisation d'un traitement antipsychotique et antiémétique était nécessaire. [51]


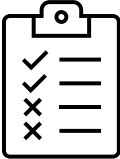
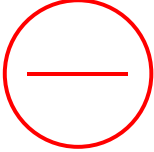

CHLORPROMAZINE		
LARGACTIL® <ul style="list-style-type: none"> - Utilisation hors AMM pour les nausées et vomissements - Existe sous forme de comprimé sécable, solution buvable et solution injectable - Sous la législation de médicament - Sur ordonnance (Liste I) - Remboursement à 65% par la Sécurité Sociale 		
	Pas d'augmentation du risque malformatif comparé au risque basal inhérent à chaque grossesse	
		Pas d'administration proche du terme dans la mesure du possible
		<u>Si exposition proche du terme :</u> Surveillance neurologique du nouveau-né (Fort passage de la BHE, risque de sédation) et digestive (effets atropiniques)

Figure 21 La chlorpromazine en pratique

DEUXIEME SITUATION : CAS SPECIFIQUES DE SITUATIONS DE NAUSEES ET VOMISSEMENTS PATHOLOGIQUES

Nous avons précédemment traité une situation physiologique pouvant être l'occasion : d'un conseil hygiéno-diététique au comptoir, d'une discussion autour des méthodes non médicamenteuses, d'un conseil pour une automédication ou au sujet d'une prescription.

Nous allons maintenant décrire deux situations pathologiques spécifiques. En effet, certaines situations cliniques n'entrent pas dans le cadre de la prise en charge des NVG « classiques » et peuvent justifier le recours à d'autres traitements.

A. L'hyperémèse gravidique

Aujourd'hui, 0,5 à 1,5% des femmes enceintes souffrent d'une forme sévère, *l'hyperemesis gravidarum* ou hyperémèse gravidique [1]. Celle-ci comprend [13] :

- Vomissements intenses et incoercibles
- Hypersialorrhée avec impossibilité d'avaler la salive et les crachats
- Perte de poids de plus de 5% du poids pré gestationnel
- Déshydratation
- Perturbation hydroélectrolytique
- Cétonémie et cétonurie

Ainsi, ces femmes sont souvent amenées à être hospitalisées, par nécessité de devoir les réhydrater en urgence afin d'éviter tout risque pour le fœtus.

Pour poser le diagnostic d'hyperémèse gravidique, il faudra écarter les diagnostics différentiels tels que les infections bactériennes ou virales, les atteintes du système digestif, les torsions des ovaires, les troubles métaboliques, l'hypertension intracrânienne, les causes iatrogéniques... qui peuvent être déclencheurs de fortes nausées et vomissements, mais qui ne sont pas causés par la grossesse.

Les causes de l'hyperémèse gravidique sont aujourd'hui connues à l'état d'hypothèse. Un taux anormalement élevé de β -HCG (lors d'une grossesse multiple par exemple), une hyperthyroïdie sous-jacente ainsi qu'un déficit en vitamine B6 sont notamment décrits [78].

Une hypothèse d'anomalie génétique a été évoquée en 2018, concernant les gènes GDF15 et IGFBP7, impliqués notamment dans l'appétit et la cachexie [79].

De nouvelles pistes émergent notamment en rapport avec les recherches florissantes sur le microbiote intestinal et leur population. Certaines études aujourd'hui se concentrent sur le lien entre l'hyperémèse gravidique et l'infection chronique à *Helicobacter Pylori*. [80]

Helicobacter Pylori est une bactérie à gram négatif. On estime que 50% de la population mondiale est touchée par une infection chronique à *H. Pylori*. Cependant, celle-ci colonise la plupart du temps pendant l'enfance et engendre une infection asymptomatique, rendant son diagnostic plus difficile. Lorsque l'infection s'active, la bactérie colonise l'estomac, causant ainsi d'importantes carences nutritionnelles notamment en vitamine B12 et en fer. Les modifications physiologiques hormonales et immunologiques de la grossesse peuvent être un facteur d'activation de l'infection. Or, ces carences nutritionnelles peuvent engendrer une anémie ferriprive, une thrombocytopénie, ainsi qu'un relargage de cytokines pro-inflammatoires et le stress oxydatif qu'engendre l'infection elle-même. Le risque pour la grossesse est multiple : pré-éclampsie, retard de croissance fœtal, fausse couche...

Une méta-analyse rétrospective a rassemblé 14 études cas-témoins, avec des données entre 1988 et 2006, de femmes associant un diagnostic clinique d'hyperémèse gravidique et d'infection à *Helicobacter Pylori* lors d'une grossesse. Il a été considéré que l'infection date d'avant le début de la grossesse, en raison du peu de chance qu'elle ait été contractée pendant le court intervalle entre le début de l'hyperémèse gravidique et le diagnostic de l'infection. Au total 1 732 femmes enceintes ont été impliquées. 10 études sur 14 arrivent à une association significative entre les deux, ainsi, la méta-analyse conclue à une prévalence plus importante d'hyperémèse gravidique chez les femmes positives à *Helicobacter Pylori* que chez les femmes non infectées (OR=4,45;IC95%=[2,31-8,54]). Cependant, il faut relever l'hétérogénéité de ces études ainsi que le côté multifactoriel de cette pathologie. [81]

B. Situation de nausées et vomissements dus à la chimiothérapie pendant la grossesse

1. Epidémiologie

On estime le nombre de femmes enceintes touchées par le cancer (gynécologique principalement) entre 25 et 27 sur 100 000 grossesses [82]. Les chimiothérapies sont proscrites au premier trimestre étant donné le risque tératogène. Cependant, dans certaines situations relevant d'une urgence, il peut être proposé une interruption thérapeutique de grossesse. Au deuxième et troisième trimestre, l'administration de chimiothérapies est possible dans des conditions précises. Parfois, la naissance peut être également déclenchée en avance.

Dans les cas où la chimiothérapie est débutée pendant la grossesse, de forts effets émétisants peuvent être ressentis. Selon l'Observatoire des Médicaments, Dispositifs Médicaux et Innovations Thérapeutiques (OMEDIT), les agents cytotoxiques ont un pouvoir émétisant variable, en termes de délai d'apparition et de durée des symptômes. Cependant, lors d'une association de différentes molécules, un fort pouvoir émétique est quasi systématiquement ressenti, jusqu'à avoir des vomissements incoercibles.

Si ce type de situation reste heureusement rare, il peut arriver au comptoir de l'officine d'être confronté à une patiente dans cette situation.

2. Cas clinique

Pour exemple, voici un cas de cancer gynécologique lors une grossesse ayant fait l'objet d'une demande de renseignement au CPRV de Montpellier.

Mme X est une femme qui a 37 ans au moment des faits. On lui diagnostique le 17/01/2022 un carcinome canalaire infiltrant du sein droit, de grade III, triple négatif. Elle est alors enceinte de 6SA+4 (DDG ¹⁰: 14/12/2021). Tout d'abord on lui prévoit une tumorectomie le 03/02/2022 à 9SA, sous anesthésie générale (administration de sufentanil, lidocaïne, propofol, dexaméthasone) avec une analgésie post-opératoire à base de paracétamol, néfopam, morphine. Lors de la tumorectomie, une métastase carcinomateuse ganglionnaire avec rupture capsulaire est retrouvée.

Une chimiothérapie est alors débutée le 18/03/2022 alors qu'elle est à 15SA+3. Le protocole comprend quatre cures d'épirubicine et cyclophosphamide 100 (EC100) toutes les trois semaines suivies de douze cures de Taxol® (Paclitaxel) toutes les semaines.

En plus de la chimiothérapie, Mme X reçoit des traitements antiémétiques tels que de l'Emend® (aprépitant), du Zophren® (ondansétron), du Primpéran® (métoclopramide) ; ainsi que des corticoïdes tels que du Solumedrol® (prednisone) et du Solupred® (prednisolone).

3. Chimiothérapie

Le protocole EC est l'un des plus utilisés pour combattre les cancers du sein et ce notamment pendant la grossesse car c'est celui pour lequel on a le plus de données dans la littérature scientifique :

- Concernant l'épirubicine, c'est une anthracycline, son but est donc de se lier à l'ADN et d'inhiber l'action des polymérase des acides nucléiques. D'un point de vue pharmacologique, son poids moléculaire est assez élevé et est fortement liée aux protéines plasmatiques. De ce fait, son passage placentaire est attendu modéré.

¹⁰ DDG : Date des dernières règles

- Concernant le cyclophosphamide c'est un agent alkylant qui interagit directement sur l'ADN en formant des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles. Ainsi, la transcription et la réplication de l'ADN sont inhibées. Concernant le passage placentaire, la molécule est hydrophile et son poids moléculaire est faible, cela laisser penser à un passage placentaire effectif.

A la suite du protocole EC, a été administré du paclitaxel, faisant partie du groupe des taxanes. C'est une molécule cytotoxique inhibant la réorganisation des microtubules, phénomène indispensable au fonctionnement vital de la cellule lors de l'interphase et de la méiose. Concernant son passage placentaire, il est détectable 3h après une cure au niveau des tissus fœtaux. De plus, le poids moléculaire est élevé et la molécule est fortement liée aux protéines plasmatiques. On peut ainsi le considérer comme faiblement attendu. [83]

De façon générale, pour une utilisation au premier trimestre, leur action cytotoxique cause une augmentation du risque malformatif. Une utilisation au deuxième et troisième trimestre est en revanche possible mais il est recommandé de débiter à partir de 20SA, une fois la période clé du développement du système nerveux central passée.

Il existe un recul important de données concernant une utilisation pendant la grossesse après le premier trimestre. Cependant, certaines études rapportent une toxicité potentielle placentaire de ces molécules. Parmi les effets décrits, on retrouve un risque de retard de croissance intra-utérin et de faible poids à la naissance, notamment du à l'effet anti-angiogénique pouvant amener à une plus faible perfusion du placenta et à terme une insuffisance placentaire. [84] De plus, les anthracyclines ont un effet direct sur la vascularisation et la fonction placentaire. [85]

Enfin, il convient d'éviter un accouchement près d'une cure de chimiothérapie, et d'attendre environ trois semaines afin que les lignées sanguines maternelles se renouvellent. En effet, pendant l'accouchement, un mélange de sang fœtal/maternel peut induire un passage du médicament chez le nouveau-né, qui peut avoir des conséquences néfastes. Un nouveau-né, et davantage un prématuré, ont des capacités de métabolisation et d'élimination immatures vis-à-vis des toxiques, d'autant plus que le risque de naissance à prématurité, bien que souvent induite, y est plus important que dans la population générale.

C. Antiémétiques disponibles dans ces situations spécifiques

Certains antiémétiques sont de choix lors d'un contexte de nausées et vomissements chez une femme enceinte atteinte d'hyperémèse gravidique en échec de traitement avec les antiémétiques classiques, ou bien en cours de chimiothérapie. En effet, les antiémétiques utilisés lors de cas de NVG « classiques » ne sont parfois pas suffisants afin de soulager les symptômes. Se pose alors la question inévitable de l'utilisation des sétrons, molécules controversées pour une utilisation chez la femme enceinte ; ainsi que des antagonistes de la substance P, pour qui nous avons peu de données.

1. Sétrons

DCI	Dosage	Cible	Tmax	Demi-vie
Ondansétron	Fonction de la surface corporelle ou du poids Dose max : 32mg/j	Récepteurs 5-HT3	1,5h	3h

1.1. Mécanisme d'action

L'ondansétron est un antagoniste hautement sélectif et puissant des récepteurs de la sérotonine 5-HT3. On retrouve ces récepteurs dans la zone chémoréceptrice CTZ au niveau de l'area postrema, ainsi qu'au niveau périphérique dans le tractus digestif [10]. Son mode d'action précis est mal connu, mais l'inhibition de la sur-stimulation de ces récepteurs seraient à l'origine de son action antiémétique. En effet, un excès de libération de sérotonine dans l'intestin grêle lors des chimiothérapies et radiothérapies par exemple, ainsi que dans l'area postrema au niveau du quatrième ventricule du système nerveux central pourraient induire cette sur-stimulation [86]. Ainsi, en bloquant l'action de la sérotonine dans le centre du vomissement et sur les récepteurs le long des fibres du nerf vague, le réflexe émétique se retrouverait inhibé.

Les molécules de la famille des sétrons trouvent donc leur place en prévention dans les nausées et vomissements aigus et retardés (post-opératoires) induits par les chimiothérapies cytotoxiques et les radiothérapies. Elles n'ont pas d'AMM dans les nausées et vomissements de la grossesse en France, mais ont été utilisées pour cela depuis plusieurs années, notamment dans les pays anglo-saxons [87].

D'un point de vue pharmacocinétique, l'ondansétron est absorbé en 1,5 heures pour une administration per os de 8mg. Ainsi, son absorption rapide représente un avantage dans la prise en charge des NVG. En revanche, il est fortement métabolisé au niveau hépatique par les cytochromes P450 1A2, 3A4/5, ainsi que légèrement par les CYP450 2D6 et la glycoprotéine P. De ce fait, en cas d'administration proche du terme, il faudra être vigilant vis-à-vis des capacités de métabolisation par les cytochromes fœtaux immatures. Cependant, la demi-vie de la molécule est assez rapide (environ 3h), et devrait donc être éliminée relativement vite, comparé à d'autres antiémétiques [88].

Concernant le passage placentaire de l'ondansétron, la molécule possède un poids moléculaire assez faible (296 g/mol environ) et un caractère lipophile. De ce fait, elle pourrait traverser facilement le placenta [89]. Une étude observationnelle prospective publiée en 2006 [90] a étudié ce passage chez 41 femmes ayant une volonté d'interrompre leur grossesse pour des raisons psychosociales au cours du premier trimestre par une chirurgie. Lors de leur admission, elles ont eu trois administrations d'ondansétron : deux doses la veille de l'intervention et une le lendemain. La concentration d'ondansétron a été relevée au niveau du sang maternel, du tissu fœtal et du liquide amniotique notamment. La concentration au niveau des tissus fœtaux était significativement plus élevée que dans le liquide amniotique. De plus, le rapport entre la concentration au niveau fœtal et maternel était de 0,41. Ainsi, ces mesures montrent le passage de l'ondansétron au niveau du sang maternel vers la barrière placentaire et *in fine* au niveau des tissus fœtaux.

1.2. Données grossesse

Concernant les données sur l'utilisation de l'ondansétron lors d'une gestation animale, citons notamment une étude chez le lapin et le rat. On leur a administré pendant l'organogénèse des doses de 6 à 24 fois la dose orale maximale recommandée chez l'Homme (24mg/j). Les résultats ne rapportent pas d'effets délétères sur le fœtus [51].

Concernant l'utilisation de l'ondansétron pendant la grossesse, les données de la littérature sont contradictoires. En effet, il était utilisé jusqu'en 2019 pour traiter les cas les plus sévères de NVG, l'hyperémèse gravidique, ainsi que les nausées et vomissements chimio-induits. Cependant, après la publication de plusieurs études concluant à une augmentation du risque de malformations orofaciales (fentes labiales et palatines) lors d'une exposition *in utero* au premier trimestre, l'ondansétron a été désigné comme non-utilisable au premier trimestre de grossesse.

a. Etudes concluant à une augmentation risque de fentes orales

Une étude cas-témoins américaine parue en 2012 [91] a travaillé sur le risque de développement de malformations congénitales lors de prises de médicaments pour soulager les NVG chez 22 381 grossesses entre 1997 et 2014. 75 molécules dont l'ondansétron ont été étudiées. Les résultats de l'étude sont disponibles en annexe 5. Celle-ci suggère que l'exposition à l'ondansétron au cours du premier trimestre de grossesse augmente de façon significative l'apparition de fentes palatines chez les fœtus exposés. En effet, parmi les grossesses étudiées, 55 ont été exposées à de l'ondansétron au premier trimestre, où 11 cas de fentes palatines ont été relevés, soit 20%. Cependant, il est important de relever le fait que le nombre de grossesses exposées est faible par rapport au nombre de grossesses étudiées. De plus, les données ont été recueillies de façon rétrospective par des entretiens téléphoniques, ce qui implique un biais de rappel (oubli d'informations importantes par les patientes) et des personnes perdues de vue. Enfin, les chiffres indiqués par médicament ne sont pas exclusifs, on ne sait pas si le sujet a été exposé uniquement à l'ondansétron ou à d'autres molécules. Cependant, l'étude ne met pas en évidence d'augmentation du risque de fente labiale, d'anomalie du tube neural et d'hypospadias lors d'une exposition à l'ondansétron, comparé au risque basal inhérent à chaque grossesse.

Une étude de cohorte rétrospective parue en 2018 [92] a travaillé sur 1 816 414 grossesses entre 2000 et 2013 au sein de la base de données Medicaid. Celle-ci contient des données notamment médicales (hospitalisations, soins...) et médicamenteuses (médicaments sur ordonnance) de plusieurs Etats. Parmi ces femmes, 4,9% ont été exposées à de l'ondansétron, l'exposition étant considérée comme possession d'au moins deux ordonnance au cours du premier trimestre de grossesse (on considère que si une patiente a reçu une deuxième ordonnance c'est qu'elle a eu l'utilité de la première). Les malformations recherchées étaient les malformations cardiaques (anomalies septales notamment) et les fentes orales (labiales et palatines), diagnostiquées dans les 3 mois après l'accouchement. Après ajustement des résultats avec la méthode des scores de propension¹¹ :

- L'utilisation de l'ondansétron chez la femme enceinte au premier trimestre a été associé à une légère augmentation du risque de développer des fentes orales, de 3 cas supplémentaires sur 10 000 grossesses exposées.
- L'utilisation de l'ondansétron n'a pas été associé avec une augmentation statistiquement significative du risque de développement d'une malformation cardiaque ou une malformation congénitale globale.

Cette étude présente des points forts, comme sa puissance du fait de l'important effectif, et son affranchissement du biais de rappel par l'utilisation d'une base de données comme source (mais qui peut cependant être incomplète, au niveau des médications et de l'historique pathologique). Néanmoins, elle présente néanmoins certaines limites. Tout d'abord l'existence du biais de sélection, malgré l'application du score de propension, qui attribue dans le groupe exposé toute femme ayant eu une ordonnance d'ondansétron remplie par un médecin, ce qui ne garantit pas une prise effective. De plus, ont été regardées uniquement les naissances vivantes, cela ne prend donc pas en compte les malformations majeures pouvant avoir entraîné une mort fœtale ou un avortement thérapeutique anticipé (car concernant les fentes orales, celles-ci n'entraînent pas de fausse-couche et sont rarement la cause d'une interruption de grossesse) [93].

¹¹ Outil statistique utilisé dans les études observationnelles afin d'imiter une randomisation impossible à effectuer à l'échelle de l'étude, et ainsi limiter les biais de sélection et rendre la cohorte comparable à la population ciblée.

b. Etudes concluant à une augmentation du risque de malformations cardiaques

Certaines études semblent identifier un lien significatif entre des malformations cardiaques (anomalies cardiovasculaires, anomalies septales...) et l'exposition à l'ondansétron *in utero*. Cette hypothèse pourrait venir de l'action de la molécule sur les canaux potassiques [94], pouvant engendrer un risque de trouble du rythme, et plus rarement d'allongement de l'intervalle QT. Or, l'arythmie étant un facteur de risque d'hypoxie [95], une baisse des apports d'oxygène au niveau du fœtus pourrait entraîner un développement anormal pouvant aboutir à des malformations congénitales [94].

En 2014, une vaste étude suédoise [96] a comparé l'issue de 1 501 434 grossesses entre 1998 et 2012. Parmi elles, environ 0,09% des femmes enceintes ont pris de l'ondansétron au premier trimestre de grossesse. Les données sur la prise de médicaments ont été récoltées lors d'entretiens avec des sage-femmes notamment, ainsi qu'au sein des registres suédois des prescriptions et des naissances. Les données sur les malformations congénitales ont été récoltées par trois sources : diagnostic médical au sein du registre des naissances, registre des anomalies congénitales, diagnostics de sortie d'hospitalisation. Des tableaux récapitulatifs de l'étude sont disponibles en annexe 6. Les résultats ont montré que 2,9% des fœtus exposés *in utero* présentaient une malformation définie comme majeure dont 1% concernaient une anomalie cardiovasculaire et 0,7% une anomalie du septum cardiaque (atrial, ventriculaire ou les deux). L'augmentation des anomalies cardiaques étant statistiquement significative. Ainsi, l'étude suggère que l'exposition à l'ondansétron *in utero* augmenterait le risque d'anomalies cardiaques congénitales par rapport au risque basal inhérent à chaque grossesse, et préconise de ne pas utiliser le médicament pour des nausées et vomissements lors des premiers trimestres de grossesse en attendant d'autres données. Les points forts de cette étude à noter sont notamment son effectif très vaste, avec une grande période de données. Cependant, cette étude se base aussi sur des registres, donc le manque d'informations possible reste existant (absence de diagnostic d'une pathologie par exemple).

c. Etude ne mettant pas en évidence d'augmentation du risque malformatif

Une des premières études à s'être penchée sur l'impact de l'utilisation d'ondansétron pendant une grossesse est parue en 2005 [97]. C'est une étude canadienne observationnelle et prospective qui a suivi 3 groupes de 176 femmes chacun pendant 2 ans :

- Un groupe ayant eu des NVG traitées par de l'ondansétron au premier trimestre de grossesse (entre 5 et 9 semaines de grossesse pour la plupart)
- Un groupe ayant eu des NVG traitées par d'autres antiémétiques,
- Un groupe n'ayant pas eu de NVG et exposé à d'autres médicaments non tératogènes ou n'ayant pris aucun médicament

Un point fort de cette étude est l'aspect prospectif qui permet de limiter les biais, notamment concernant la prise d'autres médicaments car les données sont recueillies par des questionnaires remplis par les patientes elles-mêmes. Cependant, il existe un risque de perte de vue des patientes. En effet, celle-ci est peu puissante du fait du petit effectif de personnes exposées. De plus, nous n'avons pas d'informations supplémentaires sur les autres antiémétiques utilisés, par exemple si cela concerne des médicaments à risque tératogène ou bien pour qui il existe peu de données publiées lors d'une prise pendant la grossesse. Les résultats de cette étude sont disponibles sous forme de tableau en annexe 3. L'étude n'a pas conclu à une différence significative dans les trois groupes en termes d'issue de la grossesse (fausse couche, avortement thérapeutique, mortalité), de poids de naissance ou d'âge gestationnel. De plus, concernant les anomalies congénitales majeures voilà la répartition :

- 6 dans le groupe exposé (trois hypospadias¹² ; un double système collecteur de l'urine ; une atrésie duodénale)
- 3 dans le groupe non exposé (un hypospadias ; deux anomalies cardiaques sans davantage de précisions)

Ainsi, l'étude conclue à l'absence d'augmentation statistiquement significative des anomalies congénitales dans le groupe exposé à l'ondansétron : Elles représentent 3,5% des nouveau-nés exposés à l'ondansétron et 1,8% des nouveau-nés non-exposés.

¹² Malformation de la verge

Une vaste étude de cohorte rétrospective au Danemark plus récente a été publiée en 2013 [98]. Sa répartition est disponible en annexe 4. Elle s'est intéressée à 608 385 grossesses entre 2004 et 2011. Au sein de l'étude, 441 511 grossesses ont été regardées concernant le risque de malformation congénitale majeure : 1 233 grossesses ont été exposées à de l'ondansétron au premier trimestre, et 440 278 non exposées. Les malformations congénitales majeures recensées sont listées en annexe 4. On remarque notamment l'absence de fente orale. Les résultats suggèrent qu'après ajustement, il n'y pas d'augmentation du risque de malformations congénitales majeures dans le groupe des grossesses exposées à l'ondansétron. Concernant les fausses couches, la mortinatalité, le faible poids et la naissance prématurée, les résultats sont les mêmes. Cette étude reste une des plus puissantes actuellement publiées. Tout d'abord, elle est assez vaste : elle compte un grand nombre de grossesses et a été étendue sur plusieurs années. De plus, elle prend en compte les facteurs pouvant influencer sur le résultat : âge maternel, antécédents médicaux de la mère... notamment le diabète sucré qui peut augmenter le risque d'apparition d'anomalies cardiaques congénitales [99]. Cependant deux points faibles sont à noter :

- Les données de cette étude ont été récoltées à partir de registres (registre national des ordonnances et données de l'hôpital). Ainsi, ont été considérées comme exposées à l'ondansétron toute femme enceinte ayant eu une délivrance à la pharmacie : cela biaise donc la date d'exposition (qui ici est considérée comme la date de la délivrance) et la prise effective ou non, malgré l'utilisation du score de propension par l'étude pour limiter le biais.
- L'exposition à l'ondansétron varie entre 4 et 10 semaines de grossesse, mais reste majoritaire vers 10SG. Cela représente la période où les nausées et vomissements sont les plus fréquents. Cependant, on se rapproche de la fin de la période de l'organogénèse. Ceci peut donc constituer un biais pour établir la relation entre l'exposition à l'ondansétron et l'apparition de malformations congénitales majeures.

d. Discussion

Ainsi, les données de la littérature demeurent contradictoires. Concernant les malformations orofaciales (fentes labiales et palatines), les données ont conduit l'ANSM à recommander de ne pas utiliser l'ondansétron au premier trimestre par mesure de précaution, lors d'une lettre adressée aux professionnels de santé en 2019 [100]. Ce risque est désormais mentionné dans le RCP du ZOPHREN® et de ses génériques.

Concernant le 2^e et 3^e trimestre de grossesse, un traitement par l'ondansétron peut être envisagé en fonction du bénéfice thérapeutique attendu, dans la prévention des nausées et vomissements chimio-induits, il s'agit d'une de ses indications. De plus, hors AMM, il peut être utilisé dans la prise en charge de l'hyperémèse gravidique, sachant qu'Outre-Atlantique c'est une pratique déjà effectuée depuis plusieurs années. Cependant, en France, il n'existe aucune spécialité ayant une AMM pour cette pathologie. Sur le continent Américain, elle fait l'objet de plus d'études et la prise en charge comprend des outils plus vastes, de l'utilisation d'antihistaminiques à celle des sétrons, pour qui l'HG fait l'objet d'une indication officielle.

Il existe plusieurs cas de femmes enceintes en échec de traitement pour leurs NVG à qui l'on a administré de l'ondansétron, qui ont connu une amélioration significative de leur état, sans répercussions sur le fœtus ou l'issue de la grossesse. Pour exemple, une femme de 29 ans a été admise à l'hôpital à 8SG, atteinte d'hyperémèse gravidique sévère avec perte de 20% de son poids initial, déshydratation et tachycardie [101]. Après une réhydratation par voie intraveineuse et administration de divers traitements (prométhazine¹³, prochlorpérazine¹⁴, métoclopramide), la patiente n'a pas été soulagée et a été réadmise à l'hôpital à 12 semaines de grossesse. Ainsi, 8mg d'ondansétron par voie intraveineuse ont été administré deux fois par jour. Il a suffi d'une seule dose pour que les vomissements s'arrêtent, malgré des nausées toujours présentes. Le traitement a été continué par 4mg *per os*, une à deux fois par jour après sa sortie d'hôpital. Dès que le traitement était arrêté les vomissements reprenaient. Les nausées ont duré jusqu'à la fin de la grossesse, mais la patiente a pu la poursuivre chez elle, en pouvant se nourrir normalement pour maintenir son poids. En tout, elle a utilisé de l'ondansétron entre le 14^{ème} et la 33^{ème} semaine de gestation. Le nouveau-né est né à 39 SG, sans aucune anomalie ou malformation congénitale.

¹³ Neuroleptique de la famille des phénothiazines, à fort effet antihistaminique

¹⁴ Neuroleptique de la famille des phénothiazines, à fort effet antipsychotique

Ce « case-report » rappelle le bénéfice thérapeutique qui peut être attendu avec l'ondansétron dans la prise en charge de nausées et vomissements sévères, quand il y a eu échec des autres thérapeutiques. En effet, toute prescription d'un traitement pendant la grossesse doit également prendre en compte le bénéfice thérapeutique attendu, et les possibles conséquences délétères de la pathologie sur le fœtus.


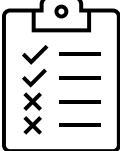
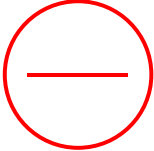

ONDANSETRON		
ZOPHREN® ; SETOFILM® <ul style="list-style-type: none"> - AMM pour les nausées et vomissements - Existe sous forme de lyophilisat, comprimé pelliculé, sirop, solution injectable IV - Sous la législation des médicaments, statut de médicament d'exception - Sur ordonnance (Liste I) - Remboursement à 65% par la Sécurité Sociale 		
	« L'ondansétron ne doit pas être utilisé au cours du premier trimestre de la grossesse » (AMM révisée le 07/02/2023)	
		Administration d'ondansétron en concomitance avec des médicaments à risque cardiaque
		Surveillance échographique régulière notamment au niveau de la face et du cœur, en cas d'exposition au premier trimestre

Figure 22 L'ondansétron en pratique

2. Antagonistes de la substance P

DCI	Spécialité	Dosage	Cible	Tmax	Demi-vie
Aprépitant	Emend®	125mg à J1 80mg à J2 et J3	Récepteur NK1	4h	9 à 13h

2.1. Mécanisme d'action

L'aprépitant est un antagoniste sélectif à forte affinité des récepteurs de la substance P : un neuropeptide émétique appartenant à la famille des tachykinines, se liant à la famille de récepteurs NK1. Ils sont présents au niveau du système nerveux central ainsi que périphérique dans le tractus gastro-intestinal, sur les fibres afférentes du nerf vague. [102] Au niveau du système nerveux central, la substance P est associée à la régulation de l'humeur, anxiété, des nausées, de la douleur et du rythme respiratoire. Au niveau périphérique, elle agit comme neurotransmetteur émétique. [9]

Ainsi, en se liant aux récepteurs NK1, l'aprépitant empêche la substance P d'exercer un effet émétique. L'aprépitant existe sous forme de spécialité disponible sur ordonnance en officine : l'Emend®. On l'utilise classiquement dans le cadre d'un schéma thérapeutique pour les nausées et vomissements retardés induits par les chimiothérapies, associé à un corticostéroïde et à un antagoniste 5-HT3. [103]

D'un point de vue pharmacocinétique, le pic plasmatique de l'aprépitant est obtenu après environ 4 heures. Les métabolites de l'aprépitant sont excrétés par voie urinaire et par voie biliaire, et sa demi-vie varie entre 9 et 13 heures.

La molécule est fortement métabolisée au niveau du foie par les cytochromes P450 3A4 majoritairement, ainsi qu'1A2 et 2C19 [103]. Ainsi, la vigilance sera de rigueur en cas d'administration concomitante avec une molécule de la famille des sétrons, situation fréquente lors des protocoles de chimiothérapie. En effet, ces molécules sont métabolisées par des cytochromes en commun, même si pour le moment aucun impact clinique n'a été rapporté sur la prise d'antagonistes de la substance P et d'antagonistes 5-HT3.

En ce qui concerne le passage placentaire, celui-ci n'est pas connu. Cependant nous savons que l'aprépitant est très fortement lié aux protéines plasmatiques (97% en moyenne) [103]. De

plus, son poids moléculaire assez élevé (534 g/mol environ) et sa forte liaison aux protéines plasmatiques sont des caractéristiques limitant le passage placentaire de la molécule, bien qu'un passage actif à travers des transporteurs ne puisse être exclu. En effet, on peut retrouver au sein de la littérature des données d'utilisation de l'aprépitant chez des rats et lapins [51]. Bien que celles-ci aient été obtenues avec des posologies inférieures à celles utilisées à échelle humaine, la saturation d'absorption de l'aprépitant étant atteinte à des doses < 80mg, celles-ci suggèrent un passage placentaire effectif chez ces animaux.

2.2. Données grossesse

Nous n'avons pas identifié de données publiées sur l'utilisation de l'aprépitant pendant la grossesse, mais aucun effet malformatif n'a été décrit. Ainsi, lorsqu'il n'existe pas de données publiées sur lesquelles s'appuyer, on se tourne vers le mécanisme d'action de la molécule pour identifier de potentiels risques pour la grossesse.

Compte tenu des données animales sur le rôle de la substance P lors du développement foetal (relaxation des artères de l'utérus) ainsi que des récepteurs NK1 (régulation du travail et physiologie post-partum) [104], il semblerait que l'aprépitant pourrait exercer un rôle vasoconstricteur. Ceci peut avoir une incidence lors de la prise d'aprépitant pendant la grossesse sur le développement foetal normal ainsi que lors d'une utilisation proche du terme sur le déroulement du travail.

De plus, l'aprépitant est métabolisé au niveau du foie par les cytochromes P450 3A4 et 1A2. Ces fonctions étant immatures chez le nouveau-né et d'autant plus chez les prématurés (situation fréquente, même si provoquée, lors d'une chimiothérapie pendant une grossesse), cela peut avoir un impact sur la pharmacocinétique du médicament si celui-ci a été pris proche du terme (métabolisation et ralentissement de son élimination).


APREPITANT	
<p>EMEND®</p> <ul style="list-style-type: none"> - AMM pour les nausées et vomissements - Existe sous forme de gélule et poudre pour suspension buvable - Sous la législation des médicaments, statut de médicament d'exception - Sur ordonnance (Liste I) - Remboursement à 65% par la Sécurité Sociale 	
	<p>A éviter par manque de données concernant l'utilisation de l'aprépitant pendant la grossesse</p>

Figure 23 L'aprépitant en pratique

Discussion / Conclusion

Concernant la prise en charge des nausées et vomissements gravidiques « classiques », c'est à dire hors situations pathologiques, la situation peut être fréquemment rencontrée au comptoir de l'officine. En effet, le pharmacien est réparti sur l'ensemble du territoire et est facilement disponible, sans rendez-vous, notamment dans les déserts médicaux. Il y a donc un fort enjeu à pouvoir conseiller une femme enceinte qui souffrirait de NVG. Heureusement, ce sont des situations qui, pour la plupart, vont répondre à des propositions thérapeutiques allant des conseils hygiéno-diététiques au recours aux médicaments. Ces derniers comprennent des molécules ayant une AMM dans l'indication des nausées et vomissements classiques (allant des antihistaminiques aux antagonistes dopaminergiques : métoclopramide ; métopimazine...) ou de façon plus spécifique dans les NVG (Association doxylamine + Vitamine B6). On dispose donc aujourd'hui d'un grand panel de molécules avec un recul d'utilisation important, permettant de trouver pour l'immense majorité des femmes un traitement efficace sans augmentation du risque notamment malformatif pour l'enfant à naître.

Les situations spécifiques dans le cas d'une hyperémèse gravidique ou pour la prise en charge de nausées et vomissements en lien avec des traitements de chimiothérapies pendant la grossesse sont heureusement beaucoup plus rares. Dans ces situations médicalement complexes, il est important de pouvoir obtenir des informations actualisées sur les données disponibles lors d'une prise médicamenteuse au cours de la grossesse afin de proposer une prise en charge conciliant la nécessité de traiter la patiente et un risque minimal pour la grossesse. Dans l'hyperémèse gravidique par exemple, la mise en jeu du pronostic vital de la mère et du fœtus sont possibles. Dans de très rares cas, certaines patientes souffrent d'une morbidité psychosociale importante, causée par cette hyperémèse gravidique, pouvant aller jusqu'à une interruption de grossesse. [105]

Concernant les méthodes dites « naturelles », non médicamenteuses, comme la phytothérapie et l'aromathérapie, elles mériteraient davantage de recherches afin de prouver une réelle innocuité vis-à-vis de la grossesse. Ainsi, l'information au comptoir que « naturel » ne signifie pas nécessairement « sans danger » reste une des missions indispensables du pharmacien d'officine vis-à-vis de l'ensemble de ces patients, et particulièrement les femmes enceintes.

De plus, au comptoir de l'officine, on constate de plus en plus de femmes en âge de procréer avec des pathologies chroniques. Ces patientes sont amenées à prendre des médicaments au

quotidien, et il est important de leur conseiller de prendre contact avec leur médecin prescripteur en cas de désir de grossesse. Cela peut être un traitement par psychotropes, mais également pour des pathologies comme l'épilepsie, le lupus ou encore plus récemment la mucoviscidose avec la mise à disposition des « -caftors ».

Aujourd'hui il existe des solutions acceptables à la fois pour la femme et l'enfant à naître pour une majorité de pathologies. Il est dommage de voir des prises en charge tardives, où la patiente est déjà enceinte, avec des médicaments non-optimaux du point de vue de la grossesse ou bien des arrêts intempestifs de traitement lors de la découverte d'une grossesse. Ceci montre l'importance au comptoir de l'officine d'une information et d'une orientation précoce des patientes vers le professionnel prescripteur.

L'intérêt de solliciter le Centre Régional de Pharmacovigilance lorsqu'une question se pose pour une patiente enceinte ou ayant un désir de grossesse, est d'obtenir une réponse individuelle, adaptée au contexte de la patiente, de ses pathologies et de ses traitements. Ceci relève donc de l'importance d'une prise en charge personnalisée. Au sein du CRPV de Montpellier, entre 450 et 500 demandes concernant la « reproduction » (grossesse, allaitement ou question sur la spermatogénèse) sont traitées chaque année. Le raisonnement est au cas par cas pour chaque grossesse, afin de donner une réponse adaptée à la situation de la patiente. Une bonne prise en charge signifie la bonne molécule au bon moment pour ne pas mettre en danger la grossesse, mais ne signifie pas « aucun médicament ».

Enfin, faire appel aux CRPV afin d'avoir des renseignements pour une prise en charge optimale, permet également la collecte de données sur l'issue de la grossesse et ainsi d'enrichir les données disponibles pour aider à traiter de futures questions et éventuellement faire émerger de nouveaux signaux de pharmacovigilance puisque les femmes enceintes sont généralement une population exclue des essais cliniques.

En conclusion, les messages simples à retenir en officine concernant les femmes avec un désir d'enfant ou enceintes sont : anticiper lorsque cela est possible la grossesse avec son médecin, ne pas faire d'automédication, ne pas arrêter seule un traitement.

« Enceinte, les médicaments c'est pas n'importe comment ».

Annexes

Annexe 1 : Données de l'étude de McKeigue P. & al. [56]

TABLE 3. Pooling analysis for association between Bendectin and all malformations¹

First author	Year	Number in each category ²				Odds ratio	Confidence limits	% malformed in unexposed group
		a	b	c	d			
Bunde	1963	11	21	2,207	2,197	0.52	0.24–1.08	1.0
GPRG	1963	2	20	68	547	0.80	0.12–3.05	3.5
Milkovich	1976	5	148	623	9,429	0.51	0.18–1.16	1.6
Greenberg	1977	76	760	88	748	0.85	0.61–1.17	NA
Newman	1977	6	70	1,186	6,671	0.48	0.19–1.05	1.0
Smithells	1978	27	8	1,595	644	1.36	0.63–3.21	1.2
Michaelis	1980	20	175	931	11,192	1.37	0.84–2.15	1.5
Heinonen	1980	63	3,185	937	46,097	0.97	0.75–1.25	6.5
Fleming	1981	8	291	475	13,910	0.81	0.37–1.56	2.1
Gibson	1981	78	245	1,607	5,526	1.09	0.84–1.42	4.3
Jick	1981	24	56	2,231	4,526	0.87	0.53–1.40	1.2
Eskenazi	1982	44	659	78	1,634	1.40	0.95–2.04	NA
Morelock	1982	8	30	367	1,285	0.93	0.40–2.00	2.3
Aselton	1985	30	75	1,550	4,854	1.25	0.81–1.91	1.5
Shiono	1989	51	520	2,720	28,273	1.02	0.76–1.35	1.8
Erickson	1991	559	4,304	380	2,614	0.89	0.78–1.03	NA
Pooled		1,012				0.95	0.88–1.04	

¹Breslow-Day test for heterogeneity of the odds ratio: Chi-square = 19.0, $P = 0.21$. GPRG, General Practitioner Research Group; NA, not applicable to a case-control study.

²Categories: (a) malformed at birth and exposed to Bendectin; (b) malformed at birth and not exposed to Bendectin; (c) not malformed at birth and exposed to Bendectin; (d) not malformed at birth and not exposed to Bendectin.

Tableau 1 Tableau récapitulatif tiré de l'étude de McKeigue P. & al. [56]

Annexe 2 : Données de l'étude de Atanackovic G. & al. [57]

	Groupe contrôle	Groupe d'étude
	123	102
Temps moyen de prise de Diclectin	17,2 semaines de grossesse	15,4 semaines de grossesse
NV sévères	68,0%	85,4%
NV modérés	27,7%	12,5%
NV légers	4,2%	48,0%
Nombre d'hospitalisations (moyenne)	0,5	1,3
Proportion d'hospitalisations (réhydratation)	21,1%	46,1%
Durée des NV	21,7 semaines de grossesse	25,3 semaines de grossesse
Nombre de semaines où les NV ont continué	27,5	31,4
Prise de poids pendant la grossesse	14,5kg	14,4kg
Début de prise du traitement	8 semaines de grossesse	
Dose de Diclectin prise	Standard = maximum 4 comprimés par jour, soit 40mg de Doxylamine + 40 mg de Vitamine B6	Elevée = de 1 à 12 comprimés par jour, soit jusqu'à 120mg de Doxylamine + 120mg de Vitamine B6
Dose moyenne	0,5 +/- 0,15 mg/kg/j	0,9 +/- 0,2 mg/kg/j
Intervalle de doses	0,1 à 2 mg/kg/j	
Durée du traitement	17,2 semaines de grossesse	15,4 semaines de grossesse
Arrêt du Diclectin	25,8 semaines de grossesse	28,5 semaines de grossesse
Malformations	2 : Microencéphalie et défaut ventriculaire ayant nécessité une chirurgie	0
Patientes ayant eu des effets indésirables	35%	32%

Tableau 2 Tableau récapitulatif tiré de l'étude de Atanackovic G. & al. [57]

Annexe 3 : Données sur l'étude de Einarson A. & al. [97]

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
N	176	176	176
Naissances vivantes	169		
Fausse couches	5		
Age gestationnel moyen	38,7		
Poids moyen à la naissance	3362g		
Cas de malformations congénitales			
Hypospadias ¹⁵	3		1
Double système collecteur urinaire	1		
Sténose pulmonaire	1		
Atrésie duodénale	1		
Hydrocéphalie + anomalie rénale + sténose aortique		1	
Anomalie cardiaque			2

Tableau 3 Tableau récapitulatif des résultats de l'étude de Einarson A. & al. [97]

Groupe 1 : Exposé à l'ondansétron

Groupe 2 : Exposé à d'autres antiémétiques

Groupe 3 : N'ayant pas eu de NVG, exposé à d'autres médicaments non tératogènes ou n'ayant pris aucun médicament

¹⁵ Malformation de la verge

Annexe 4 : Données sur l'étude de Pasternak B. & al. [98]

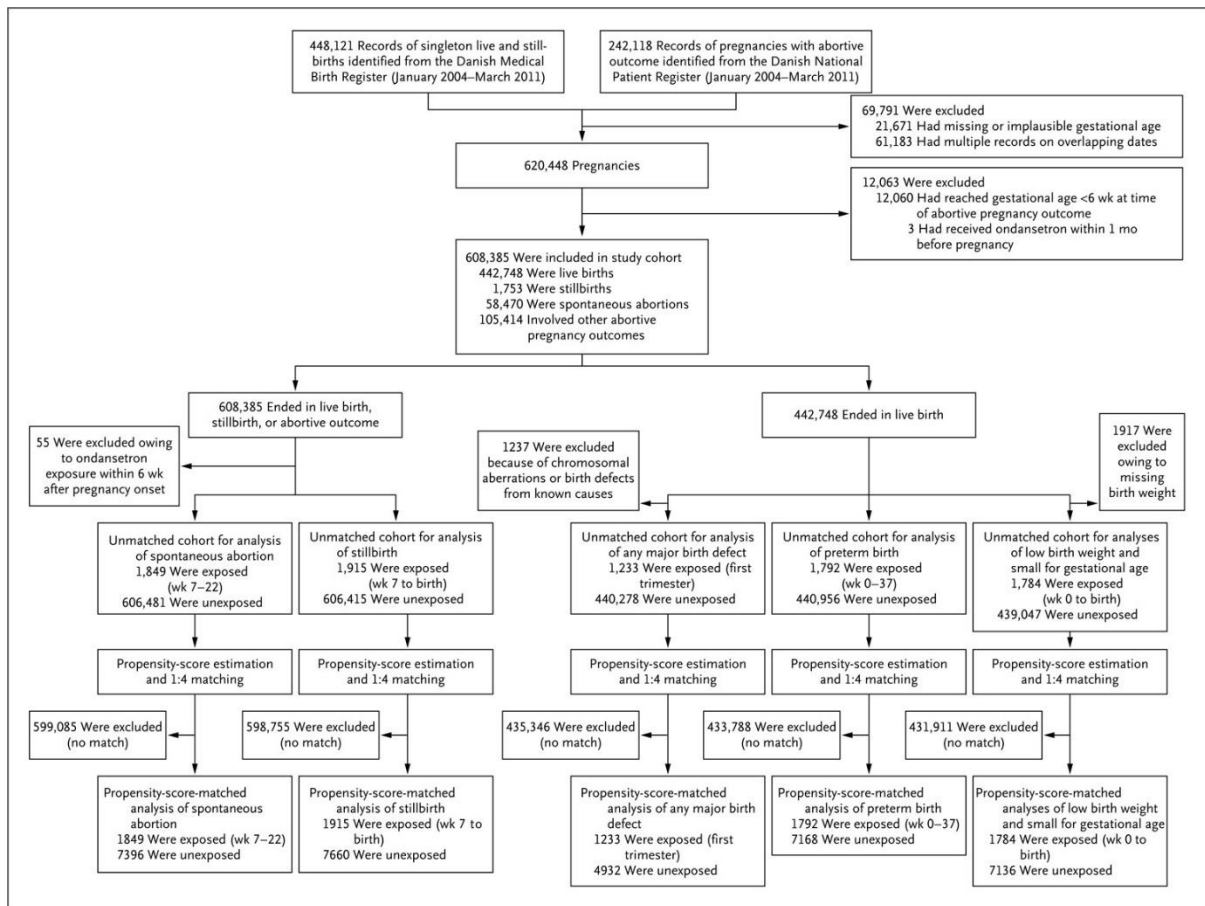


Figure 24 Tirée de Pasternak. B & al. [98]

Exposed (n=1233)		Unexposed (n=4932)	
	No.		No.
Nervous system			
		Congenital hydrocephalus	2
		Spina bifida	2
		Microcephaly	1
Eye			
Congenital glaucoma	1	Congenital glaucoma	1
Congenital cataract	1	Congenital cataract	3
Congenital ptosis	1	Congenital malformation of anterior segment of eye	2
		Congenital ptosis	1
Ear, face, and neck			
Other specified malformation of face and neck	1	Other specified congenital malformations of ear	1
Cardiac			
Ventricular septal defect	6	Ventricular septal defect	17
Atrial septal defect	4	Atrial septal defect	18
Atrioventricular septal defect	1	Atrioventricular septal defect	1
Congenital pulmonary valve stenosis	1	Congenital pulmonary valve stenosis	2
Double inlet ventricle	1	Discordant ventriculoarterial connection	1
		Atresia of pulmonary artery	1
		Stenosis of pulmonary artery	1
		Congenital malformation of heart, unspecified	6
		Coarctation of aorta	3
Respiratory			
Chondromalacia of larynx	1	Chondromalacia of larynx	1
		Choanal atresia	1
Orofacial clefts			
Cleft lip with or without cleft palate	3	Cleft lip with or without cleft palate	11
		Cleft palate	2
Digestive			
		Congenital malformations of intestinal fixation	1
		Congenital absence, atresia and stenosis of anus without fistula	1
		Congenital malformation of intestine, unspecified	1
		Atresia of oesophagus without fistula	1
		Congenital absence, atresia and stenosis of small intestine, part unspecified	1
		Congenital diaphragmatic hernia	1
Abdominal wall			
		Gastroschisis	2
Urinary			
Congenital hydronephrosis	2	Congenital hydronephrosis	10
Renal agenesis	1	Renal agenesis	1
Accessory kidney	1	Epispadias	1
		Malformation of urachus	1
Genital			
Hypospadias	4	Hypospadias	10
		Other congenital malformations of penis	2
Limb			
Club foot	3	Club foot	8
Syndactyly	2	Polydactyly	5
Unspecified congenital malformation of limb(s)	1	Congenital deformity of hand	1
		Syndactyly	3
		Congenital deformity of feet, unspecified	2
		Unspecified congenital malformation of limb(s)	2
		Reduction defect of upper limb	2
Other			
Craniosynostosis	1	Craniosynostosis	3
		Other malformation of skin	3
		Osteogenesis imperfecta	1

Tableau 4 Tableau des malformations congénitales majeures chez les nourrissons exposés et non exposés à l'ondansétron au cours du premier trimestre de la grossesse, tiré de l'étude de Pasternak B. & al. [98]

Table 2. Propensity-Score–Matched Analyses of Adverse Fetal Outcomes Associated with Ondansetron Exposure in Pregnancy.*

Outcome	Exposed	Unexposed	Measure of Association† (95% CI)	
			Unadjusted	Adjusted
<i>no. with outcome/total no. (%)</i>				
Spontaneous abortion (gestational wk)				
7–12	15/1345 (1.1)	200/5380 (3.7)	0.30 (0.18–0.51)	0.49 (0.27–0.91)
13–22	17/1739 (1.0)	122/6889 (1.8)	0.55 (0.33–0.91)	0.60 (0.29–1.21)
Stillbirth	6/1915 (0.3)	27/7660 (0.4)	0.90 (0.37–2.19)	0.42 (0.10–1.73)
Any major birth defect	36/1233 (2.9)	141/4932 (2.9)	1.02 (0.70–1.48)	1.12 (0.69–1.82)
Preterm delivery	111/1792 (6.2)	374/7168 (5.2)	1.20 (0.96–1.49)	0.90 (0.66–1.25)
Low birth weight	73/1784 (4.1)	265/7136 (3.7)	1.11 (0.85–1.44)	0.76 (0.51–1.13)
Small for gestational age	185/1784 (10.4)	656/7136 (9.2)	1.14 (0.96–1.36)	1.13 (0.89–1.44)

* All measures of association are from propensity-score–matched analyses that included women who were exposed to ondansetron and those who were not exposed in a 1:4 ratio. Measures of association were adjusted for hospitalization for hyperemesis gravidarum or nausea and vomiting and exposure to antiemetics other than ondansetron within the respective exposure time window. Spontaneous abortion was defined as fetal loss between 7 and 22 weeks of gestation and stillbirth as fetal loss after 22 weeks of gestation. The category of major birth defects did not include infants with chromosomal abnormalities (e.g., Down’s syndrome) and those with known causes (e.g., fetal alcohol syndrome). Preterm delivery was defined as delivery before 37 completed gestational weeks, low birth weight as less than 2500 g, and infant born small for gestational age as the lowest 10th percentile of the gestational age–specific birth weight within the cohort.

† For the outcomes of spontaneous abortion and stillbirth, the reported measures of association are hazard ratios; for all other outcomes, the reported measures of association are prevalence odds ratios.

Tableau 5 Association des résultats fœtaux à l'exposition à l'ondansétron pendant la grossesse, tiré de l'étude Pasternak. B & al. [98]

Outcome	Adverse Fetal Outcomes no. with outcome/total no. (%)	Measure of Association (95% CI)†	
		Unadjusted	Adjusted
Any major birth defect, ondansetron exposure in gestational wk 4–10			
Ondansetron	25/820 (3.0)	1.07 (0.69–1.65)	1.34 (0.80–2.26)
Unexposed	141/4932 (2.9)	1.00	1.00
Any major birth defect, cases from induced abortions and stillbirths included			
Ondansetron	38/1241 (3.1)	0.95 (0.66–1.36)	1.12 (0.70–1.77)
Unexposed	160/4964 (3.2)	1.00	1.00
Spontaneous abortion, ondansetron vs. antiemetic antihistamine			
Ondansetron	19/1192 (1.6)	0.68 (0.38–1.22)	0.72 (0.38–1.34)
Antihistamine	29/1192 (2.4)	1.00	1.00
All adverse outcomes, according to no. of filled prescriptions for ondansetron			
Spontaneous abortion			
1 prescription	22/1812 (1.2)	0.51 (0.33–0.79)	0.68 (0.41–1.13)
≥2 prescriptions	10/1164 (0.9)	0.27 (0.14–0.50)	0.36 (0.18–0.72)
Unexposed	322/9245 (3.5)	1.00	1.00
Stillbirth			
1 prescription	3/1876 (0.2)	1.31 (0.40–4.31)	0.64 (0.13–3.07)
≥2 prescriptions	3/1196 (0.3)	0.69 (0.21–2.28)	0.30 (0.06–1.53)
Unexposed	27/7660 (0.4)	1.00	1.00
Any major birth defect			
1 prescription	14/368 (3.8)	1.34 (0.77–2.35)	1.41 (0.75–2.62)
≥2 prescriptions	22/865 (2.5)	0.89 (0.56–1.40)	0.98 (0.56–1.72)
Unexposed	141/4932 (2.9)	1.00	1.00
Preterm delivery			
1 prescription	35/627 (5.6)	1.07 (0.75–1.53)	0.85 (0.56–1.28)
≥2 prescriptions	76/1165 (6.5)	1.27 (0.98–1.64)	0.94 (0.66–1.35)
Unexposed	374/7168 (5.2)	1.00	1.00
Low birth weight			
1 prescription	24/625 (3.8)	1.04 (0.68–1.59)	0.75 (0.46–1.24)
≥2 prescriptions	49/1159 (4.2)	1.14 (0.84–1.56)	0.77 (0.49–1.19)
Unexposed	265/7136 (3.7)	1.00	1.00
Small for gestational age			
1 prescription	65/625 (10.4)	1.15 (0.88–1.50)	1.14 (0.84–1.54)
≥2 prescriptions	120/1159 (10.4)	1.14 (0.93–1.40)	1.13 (0.86–1.49)
Unexposed	656/7136 (9.2)	1.00	1.00

* Baseline characteristics of pregnancies in the analysis of birth defects in which induced abortions and stillbirths were included and in the analysis of spontaneous abortion in which exposure to ondansetron was compared with exposure to an antiemetic antihistamine are shown in Tables S9 and S10 in the Supplementary Appendix, respectively. In women who were exposed to ondansetron and who had induced abortions or stillbirths, there were 36 infants with birth defects among 1233 live births, 0 cases among 3 stillbirths, and 2 cases among 5 induced abortions.

† For the outcomes of spontaneous abortion and stillbirth, the reported measures of association are hazard ratios; for all other outcomes, the reported measures of association are prevalence odds ratios. Measures of association were adjusted for hospitalization for hyperemesis gravidarum or nausea and vomiting and for exposure to antiemetics other than ondansetron within the respective exposure time window, apart from the hazard ratio for spontaneous abortion in the analysis of ondansetron versus antiemetic antihistamine, which was adjusted for hospitalization for hyperemesis gravidarum or nausea and vomiting.

Tableau 6 Analyse de la sensibilité de l'estimation de l'exposition à l'ondansétron, tiré de l'étude Pasternak. B & al. [98]

Annexe 5 : Données sur l'étude de Anderka & al. [91]

	Exposé		Non exposé		Ora IC95%
	Cas	Contrôles	Cas	Contrôles	
Exposition à l'ondansétron	7	44	926	3965	0,88 ; IC95% = [0,38-2,00]

Tableau 7 Résultats d'apparition de fente labiale (avec ou sans fente palatine) chez les fœtus exposés à l'ondansétron au premier trimestre de grossesse [92]

	Exposé		Non exposé		Ora IC95%
	Cas	Contrôles	Cas	Contrôles	
Exposition à l'ondansétron	11	44	514	3965	2,37 ; IC95% = [1,18-4,76]

Tableau 8 Résultats d'apparition de fente palatine chez les fœtus exposés à l'ondansétron au cours du premier trimestre [92]

	Exposé		Non exposé		Ora IC95%
	Cas	Contrôles	Cas	Contrôles	
Exposition à l'ondansétron	4	44	707	3872	0,60 ; IC95% = [0,21-1,68]

Tableau 9 Résultats d'apparition d'anomalies du tube neural chez les fœtus exposés à l'ondansétron au premier trimestre [92]

	Exposé		Non exposé		Ora IC95%
	Cas	Contrôles	Cas	Contrôles	
Exposition à l'ondansétron	5	18	650	1938	0,57 ; IC95% = [0,20-1,60]

Tableau 10 Résultats d'apparition des hypospadias chez les fœtus exposés à l'ondansétron au premier trimestre [92]

Annexe 6 : Données sur l'étude de Danielsson B. & al. [96]

Semaine de grossesse	Nombre de cas
< 5 SG	7
5	10
6	34
7	109
8	142
9	187
10	145
11	169
12	136

Tableau 11 Tableau récapitulatif des expositions à l'ondansétron en fonction du stade de la grossesse [97]

Malformation congénitale	Nombre de cas
Syndrome de la queue de cheval	1
Malformation du septum ventriculaire	12
Malformation du septum atrial	1
Malformation des septum ventriculaire et atrial	1
Malformation du septum ventriculaire et sténose de la valvule pulmonaire	1
Tétralogie de Fallot ¹⁶	1
Coarctation de l'aorte ¹⁷	1
Trachéomalacie ¹⁸	1
Fente labiale/palatine unilatérale	1
Atrésie de l'œsophage	1
Sténose du pylore	1
Atrésie de l'iléon et du colon	1
Atrésie anale	1
Dilatation du colon	1
Malformation intestinale non spécifiée	1
Hypospadias	3
Malformation du tractus urinaire et déformation au niveau des pieds	1
Malformation musculosquelettique non spécifiée	1
Polydactylie ¹⁹	1
Radius de petite taille	1
Malformation au niveau de la peau non spécifiée	1
Malformation au niveau des ongles	1
Syndrome de Down ²⁰	1

Tableau 12 Tableau récapitulatif des malformations congénitales relevées [97]

¹⁶ Malformation cardiaque

¹⁷ Rétrécissement de la lumière aortique

¹⁸ Relâchement de la trachée induisant une oxygénation insuffisante

¹⁹ Présence de plusieurs doigts ou orteils sur chaque membre

²⁰ Anomalie congénitale du chromosome 21 (ou Trisomie 21)

Bibliographie

- [1] Ducarme G, Dochez V, (2015), "Vomissements incoercibles de la grossesse : mise au point" *Presse medicale*, vol. 44,12, p.1226-1234
- [2] Miller F, (2002), "Nausea and vomiting in pregnancy: the problem of perception - is it really a disease?" *American journal of obstetrics and gynecology*, vol. 186,5, suppl. 2, p.182-183
- [3] Hurault-Delarue C et al, (2021), "What changes in prescription patterns of antiemetic medications in pregnant women in France? ", *Fundamental & Clinical Pharmacology*, vol. 35,6, p.1159-1167
- [4] Kefauver-Harris Amendments Public Law, (1962), 87-781, 76 Stat. 780
- [5] <http://fr.ap-hm.fr/site/crpv-mc/pharmacovigilance/historique>, consulté le 12/04/23
- [6] Journal officiel n°126, (1984), p.1686-1696
- [7] CSP, (1995), Article R.5144-19 du décret n°95-278
- [8] ANSM, (2022), Les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance
- [9] Maillard L, (2019), "Les anti-émétiques", Département de Chimie Thérapeutique, Faculté de Pharmacie de Montpellier
- [10] Basak S et al, (2019), "Molecular mechanism of setron-mediated inhibition of full-length 5-HT3A receptor" *Nature communications*, vol. 10,3225
- [11] Gamblin V, (2013) "Physiopathologie des nausées/vomissements - traitements pharmacologiques", Unité soins palliatifs du COL à Lille, Congrès SFAP
- [12] Idelman S, Verdetti J, (2000), "Endocrinologie et communications cellulaires" Edit. EDP Sciences, 587 p.
- [13] Nizard J, Dumitru L, (2012), "Nausées et vomissements gravidiques", Groupe hospitalier Pitié Salpêtrière

- [14] Bobet-Fix T, (2014), "Nausées et vomissements de début de grossesse : prise en charge et satisfaction des patientes", Université de Toulouse, 75 p.
- [15] Borson-Chazot F, Caron P, (2017), "Thyroïde et grossesse" *Médecine Clinique Endocrinologie & Diabète*, vol.86, p.35-39
- [16] Lagiou P et al, (2003), "Nausea and vomiting in pregnancy in relation to prolactin, estrogens, and progesterone: a prospective study", *Obstetrics & Gynecology*, vol. 101,4, p.639-644
- [17] Elefant E, (2012), "Le passage placentaire des immunoglobulines" *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, vol.196,8, p. 1601-1612
- [18] Corsello G, Giuffrè M, (2012), "Congenital malformations." *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*, vol. 25, suppl. 1, p. 25-29
- [19] Choi JS, Koren G, Nulman I, (2013), "Pregnancy and isotretinoin therapy", *Canadian Medical Association Journal*, vol.185,5, p.411-413
- [20] ANSM, (2021), "Traitement contre l'acné sévère avec isotrétinoïne orale : l'ANSM informe d'un risque potentiel de troubles neuro-développementaux en cas d'exposition pendant la grossesse"
- [21] Macfarlane A, Greenhalgh T, (2018), "Sodium valproate in pregnancy: what are the risks and should we use a shared decision-making approach?." *BMC pregnancy and childbirth* vol. 18,200
- [22] Résumé des caractéristiques du produit (2023) - DEPAKINE 500 mg, comprimé gastro-résistant - Base de données publiques des médicaments
- [23] ANSM, (2021), "Mycophénolate : l'ANSM rappelle les conditions de sa prescription et de sa délivrance car son utilisation pendant la grossesse persiste"
- [24] Résumé des caractéristiques du produit (2013) - CELLCEPT 500mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments
- [25] Malki S et al, (2008), "La prostaglandine D2: nouveaux rôles dans la gonade embryonnaire et pathologique", *Medecine sciences*, vol. 24,2, p.177-183

- [26] Gallouédec L, Delpech-Dunoyer G, Leven C, (2022) "Perception du risque lié aux AINS en cours de grossesse", *Sages-Femmes*, vol. 21, p. 45-49
- [27] Résumé des caractéristiques du produit (2013) - VALSARTAN BIOGARAN 80 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments.
- [28] Roger, N et al, (2007), "Toxicité foetale des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. A propos d'un cas", *Gynécologie, obstétrique & fertilité*, vol. 35,6, p. 556-560
- [29] INSERM, (2022), "Enquête nationale périnatale : résultats 2021"
- [30] Juárez-Olguín H, Buendía-Soto E, Lares-Asseff I, (2015), "Farmacología del feto y el recién nacido", *Gaceta Médica de México*, vol.151,3, p.387-395
- [31] DES France, <https://www.des-france.org/distilbene-consequences-par-generation/> , Consulté le 12/11/22
- [32] Brochet MS, (2017), "Nausées et vomissements ou hyperemesis gravidique", CHU Sainte-Justine
- [33] Arora R, (2010), "Herbal Medicine: A Cancer Chemopreventive and Therapeutic Perspective" Edit. Arora Rajesh, 668 p.
- [34] Zhuang H-Y et al, (2013), "History of acupuncture research" *International Review of Neurobiology*, vol.111, p.1-23
- [35] INSERM, (2014), "Évaluation de l'efficacité et de la sécurité de l'acupuncture"
- [36] OMS, (2017), "Recommandations de l'OMS concernant les soins prénatals pour que la grossesse soit une expérience positive"
- [37] Smith C, Crowther C, Beilby J, (2002), "Pregnancy outcome following women's participation in a randomised controlled trial of acupuncture to treat nausea and vomiting in early pregnancy", *Complementary Therapies in Medicine*, vol.10,2, p.78-83

- [38] Dubois C, (2011), "L'homéopathie comme alternative ou complément aux thérapeutiques classiques en maternité : enquête et état des lieux dans 36 maternités françaises", Mémoire, Université de Lorraine, École de Sages-femmes Albert Fruhinsholz
- [39] Stanisiere J, Mousset P-Y, Lafay S, (2018) "How Safe Is Ginger Rhizome for Decreasing Nausea and Vomiting in Women during Early Pregnancy?." *Foods*, vol. 7,50
- [40] Nordeng H, Havnen G, (2004), "Use of herbal drugs in pregnancy: a survey among 400 Norwegian women", *Pharmacoepidemiology and drug safety*, vol. 13,6, p. 371-380
- [41] Eid AM, Jaradat N, (2020), "Public Knowledge, Attitude, and Practice on Herbal Remedies Used During Pregnancy and Lactation in West Bank Palestine." *Frontiers in pharmacology*, vol.11,46
- [42] Palatty PL et al, (2013), Ginger in the Prevention of Nausea and Vomiting: A Review, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, vol.53,7, p.659-669
- [43] Ernst E, Pittler M-H, (2000), "Efficacy of ginger for nausea and vomiting: a systematic review of randomized clinical trials" *British journal of anaesthesia*, vol. 84,3, p.367-371
- [44] Vasala P-A, (2004), Chap. "Ginger" In : "Handbook of Herbs and Spices" Edit. KV Peter, vol.1, p.195-206
- [45] Lindblad AJ, Koppula S, (2016), "Le gingembre contre la nausée et les vomissements de la grossesse" *Canadian Family Physician*, vol. 62,2, p.76-77
- [46] Abdel-Aziz H et al, (2006), "Mode of action of gingerols and shogaols on 5-HT₃ receptors: binding studies, cation uptake by the receptor channel and contraction of isolated guinea-pig ileum", *European Journal of Pharmacology*, vol.530,1-2, p.136-143
- [47] Weidner M-S, Sigwart K, (2001), "Investigation of the teratogenic potential of a zingiber officinale extract in the rat." *Reproductive toxicology*, vol. 15,1, p.75-80

- [48] Heitmann K, Nordeng H, Holst L, (2013), "Safety of ginger use in pregnancy: results from a large population-based cohort study." *European journal of clinical pharmacology*, vol. 69,2, p. 269-277
- [49] Rubin D, Patel V, Dietrich E, (2019), "Effects of Oral Ginger Supplementation on the INR." *Case reports in medicine*, vol.2019,8784029
- [50] Bartaire C, (2021), "Aromathérapie et grossesse : étude descriptive auprès de 104 femmes", *Médecine humaine et pathologie*
- [51] Briggs G et al, (2021), "Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation" Edit. Wolters Kluwer Health, 1461 p.
- [52] Résumé des caractéristiques du produit (2014) - VITAMINE B1 B6 BAYER, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments
- [53] Vutyavanich T, Wongtra-ngan S, Ruangsri R, (1995), "Pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial" *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol.173,3, p.881-884
- [54] Sandoz Canada, (2017), Dimenhydrinate Intramuscular and Intravenous Injection, Patient medication information
- [55] Résumé des caractéristiques du produit (2021) - CARIBAN 10mg/10mg, gélule à libération modifiée - Base de données publique des médicaments
- [56] McKeigue P-M et al, (1994), "Bendectin and birth defects: I. A meta-analysis of the epidemiologic studies." *Teratology* vol. 50,1, p.27-37
- [57] Atanackovic G et al, (2001), "The safety of higher than standard dose of doxylamine-pyridoxine (Diclectin) for nausea and vomiting of pregnancy." *Journal of clinical pharmacology*, vol. 41,8, p.842-845
- [58] Wan EWX et al, (2008), "Dose-effect study of domperidone as a galactagogue in preterm mothers with insufficient milk supply, and its transfer into milk." *British journal of clinical pharmacology*, vol. 66,2, p.283-289
- [59] ANSM, (2019), "Dompéridone (Motilium et génériques) : bénéfique/risque défavorable chez l'enfant de moins de 12 ans et rappel du bon usage"

- [60] Résumé des caractéristiques du produit (2023) - DOMPERIDONE BIOGARAN 10 mg, comprimé pelliculé - Base de données publiques des médicaments
- [61] Youssef AS et al, (2013), "Identification of domperidone metabolites in plasma and urine of gastroparesis patients with LC-ESI-MS/MS." *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems*, vol. 43,12, p.1073-1083
- [62] Radoubé F, (2016), "Dompéridone et troubles extrapyramidaux : étude observationnelle des cas notifiés dans la base nationale de pharmacovigilance et identification des facteurs de risque associés", Thèse, Université de Picardie Jules Verne
- [63] Michiels M et al, (1981), "On the pharmacokinetics of domperidone in animals and man II. Tissue distribution, placental and milk transfer of domperidone in the Wistar rat." *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*, vol. 6,1, p. 37-48
- [64] Hishinuma K et al, (2021), "Pregnancy outcome after first trimester exposure to domperidone-An observational cohort study." *The journal of obstetrics and gynaecology research*, vol. 47,5, p.1704-1710
- [65] Résumé des caractéristiques du produit (2020) - MIGPRIV, poudre pour solution buvable en sachet - Base de données publique des médicaments
- [66] Zeruesenay D et al, (2002), "The gastroprokinetic and antiemetic drug metoclopramide is a substrate and inhibitor of cytochrome P450 2D6." *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, vol. 30,3, p.336-343
- [67] Mishra S, Soni H, (2019), "Preformulation Studies of Metoclopramide Hydrochloride: Fundamental Part of Formulation Design", *EAS Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 1,6
- [68] Résumé des caractéristiques du produit (2023) - PRIMPERAN 10 mg, comprimé sécable - Base de données publiques des médicaments
- [69] Comité Scientifique Permanent - Reproduction Grossesse Allaitement de l'ANSM, (2019), "Compte rendu de la séance du 01 octobre 2019"

- [70] Arnould J, (2004), "Place de la métopimazine dans la prévention et le traitement des nausées et vomissement retardés chimio-induits", Thèse, Université Joseph Fourier, Faculté de Pharmacie de Grenoble
- [71] Résumé des caractéristiques du produit (2021) - VOGALENE LYOC 7,5 mg, lyophilisat oral - Base de données publique des médicaments
- [72] Vabre C et al, (2022), "Initial data on the safety of metopimazine during pregnancy and the risk of major birth defects and pregnancy loss - An observational study using the EFEMERIS database", *Thérapie*, vol.77,4, p.405-412
- [73] Leucht Set al, (2013), "Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis." *Lancet*, vol. 382,9896, p.951-962
- [74] Résumé des caractéristiques du produit (2023) - LARGACTIL 25 mg/5 ml, solution injectable en ampoule - Base de données publiques des médicaments
- [75] Einarson A, Boskovic R, (2009), "Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy.", *Journal of psychiatric practice*, vol. 15,3, p.183-192
- [76] Hannah RS, Roth SH, Spira AW, (1982), "The effects of chlorpromazine and phenobarbital on vasculogenesis in the cerebellar cortex." *Acta neuropathologica*, vol. 57,4, p.306-308
- [77] Koren G, Levichek Z, (2002), "The teratogenicity of drugs for nausea and vomiting of pregnancy: perceived versus true risk." *American journal of obstetrics and gynecology* vol. 186,5, suppl. 2, p.248-252
- [78] Charles AS, (2016), "Hyperémèse gravidique : vécu des conditions d'hospitalisation", Mémoire, Académie de Paris 6, Ecole de Sage-Femme Saint Antoine
- [79] Fejzo MS et al, (2018), "Placenta and appetite genes GDF15 and IGFBP7 are associated with hyperemesis gravidarum." *Nature communications* vol. 9,1,1178
- [80] Cardaropoli S, Rolfo A, Todros T, (2014), "Helicobacter pylori and pregnancy-related disorders" *World J Gastroenterol*, vol.20,3, p.654-664

- [81] Golberg D et al, (2007), "Hyperemesis gravidarum and Helicobacter pylori infection: a systematic review." *Obstetrics and gynecology*, vol. 110,3, p.695-703
- [82] Maggen C et al, (2020), "Pregnancy and Cancer: the INCIP Project." *Current oncology reports*, vol. 22,2,17
- [83] Van Calsteren K et al, (2011), "Substantial variation in transplacental transfer of chemotherapeutic agents in a mouse model." *Reproductive sciences*, vol. 18,1, p.57-63
- [84] Saura C, (2021), "Etude sur 12 patientes traitées par une anthracycline, la doxorubicine, associée au cyclophosphamide et dans la moitié des cas à un taxane", *Cancers*
- [85] Bar-Joseph H et al, (2020), "Cancer During Pregnancy: The Role of Vascular Toxicity in Chemotherapy-Induced Placental Toxicity." *Cancers*, vol.12,5,1277
- [86] Rapoport BL, (2017), "Differential pharmacology and clinical utility of rolapitant in chemotherapy-induced nausea and vomiting." *Cancer management and research* vol.2017,9, p.41-50
- [87] Coulm B, (2021), "Nausées et vomissements gravidiques : quelle place pour l'ondansétron ? " *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, vol.49,12, p.947-950
- [88] Résumé des caractéristiques du produit (2023) - ZOPHREN 8mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments
- [89] Moustafa A et al, (2016), "Comparative study between nalbuphine and ondansetron in prevention of intrathecal morphine-induced pruritus in women undergoing cesarean section." *Anesthesia, essays and researches*, vol. 10,2, p.238-244
- [90] Siu SSN et al, (2006), "Placental transfer of ondansetron during early human pregnancy." *Clinical pharmacokinetics*, vol. 45,4, p.419-423
- [91] Anderka M et al, (2012), "Medications used to treat nausea and vomiting of pregnancy and the risk of selected birth defects." *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology*, vol. 94,1, p.22-30

- [92] Huybrechts KF et al, (2018), "Association of Maternal First-Trimester Ondansetron Use With Cardiac Malformations and Oral Clefts in Offspring." *JAMA* vol. 320,23, p.2429-2437
- [93] Stephansson O et al, (2013), "Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of stillbirth and infant mortality." *JAMA*, vol. 309,1, p.48-54
- [94] Danielsson BR et al, (2007), "Embryonic cardiac arrhythmia and generation of reactive oxygen species: common teratogenic mechanism for IKr blocking drugs." *Reproductive toxicology*, vol. 24,1, p.42-56
- [95] Mwansa JC et al, (2018), "Etude des anomalies du rythme cardiaque foetal observées à l'examen cardiotocographique à Lubumbashi: cas suivis aux Cliniques Universitaires de Lubumbashi et à l'Hôpital Général du Cinquanteenaire Karavia", *The Pan African medical journal*, vol. 30,278
- [96] Danielsson B et al, (2014), "Use of ondansetron during pregnancy and congenital malformations in the infant" *Reprod Toxicol*, vol.50, p.134-137
- [97] Einarson A et al, (2004), "The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study." *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, vol. 111,9, p.940-943
- [98] Pasternak B et al, (2013), "Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes." *The New England journal of medicine*, vol. 368,9, p.814-823
- [99] Mohsin F, et al, (2016), "Neonatal management of pregnancy complicated by diabetes." *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, vol. 66,9, suppl. 1, p81-84.
- [100] ANSM, (2019), "Ondansétron (Zophren® et génériques) : nouvelles données sur le risque de malformations congénitales après exposition in utero au cours du premier trimestre de grossesse"
- [101] Tincello DG, Johnstone MJ, (1996), "Treatment of hyperemesis gravidarum with the 5-HT3 antagonist ondansetron (Zofran)." *Postgraduate medical journal*, vol. 72,853, p.688-689

- [102] Comité de l'évolution des pratiques en oncologie, Direction de la lutte contre le cancer, (2008), "Utilisation de l'aprépitant (EmendMC) pour la prévention des nausées et des vomissements consécutifs à l'administration d'une chimiothérapie émétisante"
- [103] Résumé des caractéristiques du produit (2023) - EMEND 80mg, gélule - Base de données publique des médicaments
- [104] Heath MJ et al, (1995), "Functional expression of the tachykinin NK1 receptor by floor plate cells in the embryonic rat spinal cord and brainstem." *The Journal of physiology*, vol. 486,1, p.139-148
- [105] Wijayasinghe S et al, (2018), "Nausées et vomissements chez la femme enceinte" *Revue médicale suisse*, vol. 14,614, p.1397-1400

L'université n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses.

Les opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

Vu et permis d'imprimer

Montpellier, le

P/ le Présent de l'Université de Montpellier et par délégation

Le Directeur d'U.F.R.

Résumé de la thèse en français

Parmi les situations pouvant être fréquemment rencontrées en officine, la question de la prise en charge - notamment médicamenteuse - des nausées et vomissements gravidiques nécessite de connaître les spécialités autorisées dans cette indication. Par ailleurs, certaines spécialités sont également utilisées bien qu'elles ne disposent pas d'une Autorisation de Mise sur le Marché pour la prise en charge des nausées et vomissements gravidiques. Enfin, le pharmacien d'officine peut également être confronté –bien qu'il s'agisse de situations exceptionnelles – à la prise en charge de nausées et vomissements chez des patientes traitées par chimiothérapie et enceinte, ou encore à la prise en charge d'une hyperémèse gravidique. Ces deux situations illustrent l'importance de disposer d'une information précise et actualisée sur les risques décrits lors d'une prise au cours de la grossesse à mettre en regard du bénéfice thérapeutique attendu dans des situations médicales complexes. L'une des missions des Centres Régionaux de Pharmacovigilance est la réponse aux demandes de renseignements concernant les médicaments, notamment pour des populations spécifiques comme les femmes enceintes. Dans ces situations médicales complexes, les centres peuvent être sollicités pour fournir une évaluation précise et individualisée des risques en lien avec les traitements de la mère, afin de fournir des informations au spécialiste lui permettant une prescription optimale pour la mère et l'enfant à naître.

Titre de la thèse en anglais

The nausea's and vomiting's treatments during pregnancy : States of knowledge about the embryonic and fetal risk using two clinical situations.

Mots-clés

Pharmacovigilance – Tératovigilance - Grossesse – Nausées et vomissements gravidiques – Médicaments – Femme enceinte