



Patientes enceintes gênées par des nausées-vomissements modérés

En cas de nausées-vomissements chez une femme enceinte, ou qui pourrait l'être ou le devenir, connaître l'effet des médicaments sur l'enfant à naître et sur la grossesse est utile (lire pages 595-600). Mieux vaut aussi savoir quelles sont les causes, l'évolution naturelle, et quels sont les traitements dont la balance bénéfices-risques est favorable en cas de nausées-vomissements chez une femme non enceinte. Qu'est-ce que la grossesse change aux causes et au risque de complications de nausées-vomissements ?

Nous avons rassemblé ici les principaux éléments de décision, fondés sur une recherche documentaire dont les principes sont rappelés page 600 et pages 591-592.

Éléments décisifs en dehors de la grossesse

Les nausées, associées ou non avec des vomissements, sont le plus souvent symptomatiques d'affections bénignes, notamment une gastroentérite aiguë ; une crise de migraine ; une ingestion importante de nourriture ; un mal des transports ; etc. Dans d'autres cas, il s'agit de symptômes d'intoxication, par exemple une intoxication alcoolique.

Les nausées-vomissements sont parfois le signe d'une affection grave, en particulier appendicite, obstruction digestive, ulcération digestive haute. Des douleurs ou une distension abdominale, de la fièvre, la présence de sang dans les vomissements sont des signes d'alerte.

Les vomissements sévères entraînent parfois des déshydratations, des hypokaliémies, des acidoses métaboliques.

Des nausées-vomissements sont un effet indésirable de très nombreux médicaments (1à3).

Des mesures diététiques d'abord. Des mesures diététiques simples sont au premier plan de la prise en charge des nausées-vomissements bénins. Les médicaments sont rarement utiles.

Quand un médicament contre les nausées-vomissements est estimé souhaitable, certains antihistaminiques H1 ont parfois une efficacité, notamment dans les nausées-vomissements liés au mal des transports : le *diménhydrinate*, la *diphénhydramine* et la *méclozine* (1).

Certains neuroleptiques sont utilisés comme antiémétiques : d'abord le *métoclopramide* avec un long recul d'utilisation. L'*alizapride* et la *métopimazine* n'apportent pas d'avantage sur le *métoclopramide*. La *dompéridone* expose à un risque de mort subite (1,3à5).

Pendant la grossesse

Les nausées et les vomissements liés à la grossesse sont fréquents. Des nausées surviennent chez 50 % à 90 % des femmes enceintes et des vomissements chez environ la moitié d'entre elles, surtout au cours du premier trimestre de grossesse. Dans la plupart des cas, les symptômes débutent au cours du premier mois de la grossesse, et en général avant 8 semaines d'aménorrhée. Un début plus tardif

évoque une autre cause que la grossesse (6à8).

Pour 50 % à 80 % des femmes, les symptômes disparaissent progressivement vers 12 à 14 semaines d'aménorrhée ; dans certains cas, ils cessent brutalement. Certaines femmes continuent d'avoir des symptômes au-delà de la 14^e semaine d'aménorrhée : environ 10 % au deuxième trimestre de la grossesse et 3 % au troisième trimestre. Les vomissements survenant après le premier trimestre de la grossesse sont parfois un des symptômes de prééclampsie (6à8).

Le plus souvent sans gravité. La cause des nausées-vomissements liés à la grossesse n'est pas connue. Ces troubles sont le plus souvent modérés et sans gravité. Ils ne sont pas en rapport avec une évolution défavorable de la grossesse (6à8).

Dans de rares cas (0,3 % à 2 % de l'ensemble des grossesses), des vomissements sévères dits incoercibles sont à l'origine de complications : déshydratations, troubles électrolytiques et métaboliques, carences nutritionnelles, avec parfois un effet sur le développement foetal (6à8).

D'abord des mesures diététiques. Dans la plupart des cas de nausées-vomissements modérés liés à la grossesse, des mesures non médicamenteuses suffisent : adapter les prises alimentaires ; choisir des aliments appétissants et éviter les autres ; prendre des petits repas fréquents au cours de la journée ; boire en petites quantités et souvent ; préférer des repas riches en sucres, lents ou rapides, et pauvres



en graisses. Quelques essais ont montré que l'acupressure (pression exercée par un doigt) et l'acupuncture d'une zone dite point P6 réduisent modestement les nausées liées à la grossesse (9).

Les traitements homéopathiques, à dilution supérieure à 12 CH, sont sans danger pour la mère ou pour l'enfant à naître, mais sans effet démontré au-delà de l'effet placebo (9).

Choix d'un médicament : prudence. Chez une femme enceinte, ou qui pourrait l'être, quand un

traitement non médicamenteux de nausées-vomissements n'est pas suffisant, et qu'un médicament paraît souhaitable, mieux vaut écarter les médicaments dangereux soit pour la mère soit pour l'enfant, éviter les médicaments d'efficacité incertaine ou aux effets mal connus dans un contexte de grossesse, et choisir un médicament éprouvé pendant la grossesse (lire pages 595-600).

En traitement des nausées-vomissements modérés chez une femme enceinte, le premier choix est la *doxylamine*, un antihistaminique H1,

dont les effets sédatifs et atropiniques sont parfois mal tolérés. Une autre option est le *métoclopramide*, un neuroleptique antiémétique, mais il expose la femme à des effets extrapyramidaux, et cardiovasculaires, mais semble-t-il moins marqués qu'avec la *dompéridone* (9 à 14).

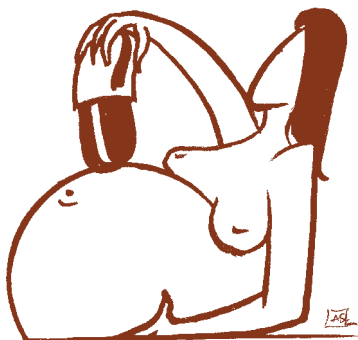
La *dompéridone* est à écarter des soins, car elle expose à des effets indésirables cardiaques graves (9).

©Prescrire

La bibliographie se trouve dans ce numéro page 600.

Femmes enceintes et médicaments oraux des nausées-vomissements modérés

La prise d'un médicament par une femme enceinte expose simultanément la mère et l'enfant à naître à des effets indésirables. Chez une femme enceinte, quand un traitement non médicamenteux de nausées-vomissements n'est pas suffisant, et qu'un médicament paraît souhaitable, autant choisir un médicament éprouvé pendant la grossesse.



Doxylamine : un antihistaminique H1, antiémétique de premier choix

Plusieurs essais cliniques sont globalement en faveur d'une efficacité antiémétique des antihistaminiques H1 pendant la grossesse (9).

La *doxylamine* est un antihistaminique H1 sédatif et atropinique, non phénothiazinique. C'est le médicament qui a le plus de recul d'utilisation dans les nausées et vomissements liés à la grossesse : on estime que plusieurs dizaines de millions de femmes enceintes dans le monde ont utilisé de la *doxylamine* (9, 11 à 14).

En France, les résumés des caractéristiques (RCP) des spécialités à base de *doxylamine* (comprimés dosés à 15 mg) ne mentionnent pas d'indication dans les nausées-vomissements. Au Canada, la posologie recommandée d'une spécialité à base de *doxylamine* dans les nausées-vomissements est de 20 mg de *doxy-*

lamine le soir au coucher. La dose quotidienne est augmentée si nécessaire jusqu'à 40 mg, avec une prise supplémentaire de 10 mg le matin et une dans l'après-midi (3, 9).



Profil d'effets indésirables de la doxylamine. Le profil d'effets indésirables de la *doxylamine* est celui des antihistaminiques H1 sédatifs et atropiniques, avec surtout : somnolences et effets atropiniques (constipations, bouches sèches, rétentions urinaires).

Les profils d'effets indésirables des antihistaminiques H1 sédatifs et atropiniques sont divers du fait de l'hétérogénéité de cette famille, et sont principalement constitués de :

- sédations, troubles de l'équilibre, troubles de la mémoire et de la concentration, confusions, incoordinations motrices ;
- effets atropiniques périphériques : mydriases, visions troubles liées à un trouble de l'accommodation, bouches sèches, nausées, constipations ►►



- ▶ voire iléus, difficultés à uriner, diminutions de la transpiration, bradycardies transitoires suivies de tachycardies, et parfois crises de glaucome aigu par fermeture de l'angle ;
- effets atropiniques centraux : confusions, désorientations, hallucinations visuelles, agitations, irritabilités, délires, troubles mnésiques, agressivités ;
- tremblements ;
- convulsions avec la plupart des antihistaminiques H1 sédatifs ;
- excitations centrales paradoxales avec agitations, tremblements, hallucinations avec les antihistaminiques H1 sédatifs, surtout chez les enfants ;
- rares réactions d'hypersensibilité ;
- photosensibilisations (10).

Premier trimestre : des données nombreuses sans signal notable.

Au premier trimestre, on dispose de nombreuses données, sans signal notable chez plusieurs dizaines de milliers de femmes enceintes exposées à divers antihistaminiques (11 à 14).

Les études chez l'Animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de la *doxylamine* aux doses utilisées en thérapeutique (11 à 14).

L'évaluation de la *doxylamine* au cours du premier trimestre de la grossesse, en général associée avec la *pyridoxine* (alias *vitamine B6*), a porté

sur plusieurs dizaines de milliers de femmes incluses dans près d'une vingtaine d'études de cohortes et onze études cas/témoins. Elles n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de malformations chez les enfants exposés in utero (3,9,11 à 14).

Deuxième et troisième trimestres. Aux deuxième et troisième trimestres de grossesse, le fœtus est exposé aux effets indésirables de la *doxylamine*. L'effet atropinique fait prévoir l'accélération du rythme cardiaque et expose à des effets indésirables neurologiques : agitations, tremblements, qui ne sont pas perceptibles chez le fœtus. Les effets sédatifs de la *doxylamine* ne font pas prévoir de risques particuliers chez le fœtus en cas d'exposition au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse.

Cependant, la *doxylamine* est un psychotrope et il y a peu de données à long terme quant au développement des enfants exposés in utero. On dispose d'une seule étude prospective réalisée chez de jeunes enfants (nombre et âge non précisés) exposés in utero à la *doxylamine*. Il n'a pas été mis en évidence de troubles cognitifs ou comportementaux (11 à 14).

Proximité de la naissance : surveiller le nouveau-né. En cas d'exposition proche de l'accouchement à un antihistaminique H1 atropinique et sédatif, ses effets sont parfois observés chez le nouveau-né imprégné : des effets sédatifs, retentissant parfois sur la succion ; des effets atropiniques, à type de troubles neurologiques tels qu'agitations ou tremblements, retards d'évacuation du méconium, distensions abdominales voire iléus ; et des symptômes de sevrage (10 à 14).

Des symptômes de sevrage ont été aussi observés chez des nouveau-nés qui avaient été exposés en fin de grossesse à ces antihistaminiques (11 à 14).

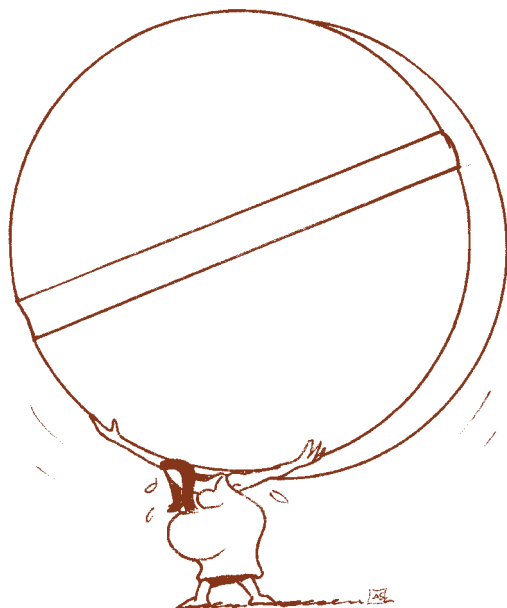
En pratique. La *doxylamine* est le médicament de choix des nausées-vomissements liés à la grossesse. Les données sont nombreuses et il n'est pas apparu d'augmentation des malformations en cas d'utilisation au cours du premier trimestre de la grossesse. Mais son utilisation induit parfois une somnolence. En cas d'utilisation en fin de grossesse jusqu'à l'accouchement, mieux vaut informer les soignants afin de surveiller le nouveau-né et assurer une prise en charge adaptée.

Autres antihistaminiques H1 : moins bien connus que la doxylamine

Le *diménhydrinate*, la *diphénhydramine* et la *méclozine* sont des antihistaminiques H1 sédatifs et atropiniques utilisés comme antiémétiques, en particulier dans les nausées-vomissements liés au mal des transports (3).

Le profil d'effets indésirables de ces antihistaminiques H1 est similaire à celui de la *doxylamine* (10).

Au premier trimestre, on dispose de nombreuses données qui n'ont pas montré de risque notable chez plusieurs dizaines de milliers de femmes enceintes exposées à divers antihistaminiques (9,11 à 14).





À écarter aussi pendant la grossesse : un antiémétique dangereux

Certains médicaments exposent les femmes enceintes ou leur enfant à naître à des effets indésirables disproportionnés. Mieux vaut les écarter des soins.

Dompéridone : effets indésirables cardiaques graves et morts subites

La *dompéridone* expose aux nombreux effets indésirables des neuroleptiques avec, notamment, des effets sédatifs et des effets extrapyramidaux. Le risque de troubles du rythme ventriculaire graves et de mort subite induit par la *dompéridone* est étayé. Sa balance bénéfices-risques est défavorable. La *dompéridone* est à écarter (3).

La *dompéridone* est tératogène chez le rat, à très fortes doses : anomalies vasculaires, oculaires et anomalies du squelette (11à14).

Au premier trimestre de la grossesse, on dispose de peu de données. On dispose seulement d'une étude de cohorte réalisée chez une cen-

taine de femmes enceintes exposées, qui n'a pas montré de signal notable (11à14).

Aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse et à proximité de la naissance, le fœtus et le nouveau-né sont exposés aux effets indésirables de la *dompéridone*, en particulier à des symptômes extrapyramidaux (hypertonies, tremblements, mouvements anormaux), à des troubles du rythme cardiaque graves et à des morts subites (3,5,9).

En cas d'exposition proche de l'accouchement, les neuroleptiques exposent à des hypotensions artérielles maternelles, avec des conséquences pour la mère et le fœtus. Ils exposent les nouveau-nés imprégnés à des symptômes extrapyramidaux (hypertonies, tremblements, mouvements anormaux). Des hypotensions, des léthargies, des symptômes de sevrage ont été observés chez des nouveau-nés exposés en fin de grossesse (3,5,11à14).

L'association d'un neuroleptique avec d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT de l'électro-

cardiogramme augmente le risque de troubles du rythme cardiaque. Par exemple : avec l'*oxytocine*, ou un bêta-2 stimulant, utilisés parfois près de l'accouchement (3,5).

En pratique. La *dompéridone* n'a pas sa place dans le traitement des nausées et vomissements. Elle est à écarter en dehors de la grossesse et au cours de la grossesse.

En cas d'exposition à la *dompéridone* par méconnaissance d'une grossesse au cours du premier trimestre, les doutes quant aux anomalies squelettiques sont faibles. Mieux vaut partager cette information avec la patiente et organiser une surveillance des anomalies squelettiques par échographie morphologique en cas de prise de *dompéridone* au cours du premier trimestre.

©Prescrire

La bibliographie se trouve dans ce numéro page 600.

Le *diménhydrinate* et la *diphénhydramine* ne sont pas tératogènes chez l'Animal. La *méclozine* (alias *méclizine*) est tératogène chez une espèce animale à des doses jusqu'à 175 fois supérieures à celles utilisées en thérapeutique (11à14).

Les études réalisées chez environ 400 femmes enceintes exposées au *diménhydrinate* au cours du premier trimestre de la grossesse n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de malformations (11à14).

On dispose des résultats d'essais cliniques et d'études de cohortes chez

au total environ 2 500 femmes enceintes exposées au cours du premier trimestre à la *diphénhydramine*, qui n'ont pas montré d'augmentation du risque global de malformations. Des études cas/témoins réalisées ont abouti à des résultats discordants (11à14).

Plusieurs études de cohortes ayant inclus au total environ 20 000 femmes exposées au cours du premier trimestre de la grossesse à la *méclozine* n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de malformations (11à14).

Pendant les deuxième et troisième trimestres de grossesse et à proximité de la naissance, le fœtus est exposé aux effets indésirables des antihistaminiques H1, similaires à ceux de la *doxylamine* (10,11à14).

Le *diménhydrinate*, la *diphénhydramine*, et la *méclozine* sont des psychotropes et il y a peu de données à long terme quant au développement des enfants exposés in utero (11à14).

En pratique. Le *diménhydrinate*, la *diphénhydramine* et la *méclozine* ne sont ni plus efficaces, ni mieux ►►



► tolérés que la *doxylamine*. Ils ont été étudiés au cours de la grossesse, mais moins que la *doxylamine*. Autant en rester à la *doxylamine*.

En cas d'exposition au *diménhydrinate*, à la *diphénhydramine* ou à la *méclozine* par méconnaissance d'une grossesse au cours du premier trimestre, il n'y a pas de donnée montrant un risque particulier, mais quelques inconnues.

En cas d'utilisation à proximité de la naissance, mieux vaut informer les soignants et surveiller le nouveau-né pour assurer une prise en charge adaptée.

Métoclopramide : neuroleptique, une autre option antiémétique

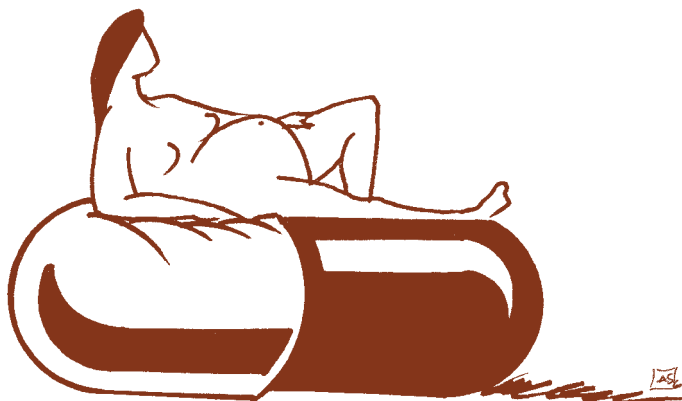
Le *métoclopramide* est un neuroleptique de la famille des benzamides. Il est très utilisé depuis les années 1960 dans divers pays, dont la France, dans les nausées-vomissements liés à la grossesse (9).



Profil d'effets indésirables du métoclopramide. Le profil d'effets indésirables du *métoclopramide* est celui des neuroleptiques :

- sédations ;
 - effets extrapyramidaux : dystonies et dyskinésies, syndromes parkinsoniens, akathisies, dyskinésies tardives ;
 - accélérations du transit digestif.
- Et rarement :
- hypotensions artérielles (par effet alphabloquant) ;
 - troubles de la régulation thermique, avec hypothermie lors d'exposition au froid, et hyperthermie en cas d'exposition à la chaleur ;
 - convulsions ;
 - allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme et troubles du rythme cardiaque ventriculaire graves, dont des torsades de pointes ;
 - incontinences urinaires (5).

Premier trimestre : pas d'effet tératogène. Les études réalisées chez



l'Animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène du *métoclopramide*.

Cinq études de cohortes ont porté sur environ 4 000 grossesses exposées au *métoclopramide* au premier trimestre. Ces études n'ont pas montré d'augmentation du risque global de malformations par rapport aux grossesses non exposées. Une étude cas/témoins n'a pas montré de lien entre des malformations à type de fentes orales ou d'hypospadias et l'exposition in utero au *métoclopramide* (3,9,11à14).

Deuxième et troisième trimestres de grossesse : surveiller le rythme cardiaque fœtal. Aux deuxième et troisième trimestres de grossesse, le fœtus est exposé aux effets indésirables des neuroleptiques, ce qui fait prévoir notamment des troubles du rythme cardiaque et des troubles extrapyramidaux : hypertonies, tremblements, mouvements anormaux qui ne sont pas perceptibles chez le fœtus (5).

Le *métoclopramide* est un psychotrope. Notre recherche documentaire n'a pas recensé de donnée à long terme sur le développement des enfants exposés in utero (11à14).

Près de la naissance : surveiller le nouveau-né. En cas d'exposition près de la naissance, le *métoclopramide* expose le nouveau-né à des symptômes extrapyramidaux (hypertonies, tremblements, mouvements anormaux), des effets sédatifs, des troubles de la régulation thermique,

des convulsions (5). Des symptômes de sevrage ont été observés chez des nouveau-nés exposés en fin de grossesse (11à14).

En pratique. Les études réalisées chez l'Animal et le suivi de plusieurs milliers de femmes enceintes exposées ne montrent pas de signal notable quant à un effet malformatif du *métoclopramide*. En cas d'effets indésirables mal supportés de la *doxylamine*, en particulier sédatifs, le *métoclopramide* constitue une alternative pour soulager les nausées-vomissements liés à la grossesse. En cas d'exposition en fin de grossesse, mieux vaut informer les soignants et surveiller le nouveau-né pour assurer une prise en charge adaptée.

Alizapride, métopimazine : éviter ces neuroleptiques aux effets mal connus

L'*alizapride*, un neuroleptique benzamide substitué proche du *métoclopramide*, et la *métopimazine*, un neuroleptique phénothiazinique proche de la *chlorpromazine*, n'ont pas été étudiés dans les nausées-vomissements de la grossesse (5).

L'*alizapride* et la *métopimazine* ne sont pas tératogènes chez l'Animal. Notre recherche documentaire n'a pas recensé d'étude épidémiologique chez des femmes enceintes exposées à l'*alizapride* ou à la *métopimazine* (3,11à14).

Leur profil d'effets indésirables et



les risques liés à une exposition pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse et près de la naissance, sont ceux des autres neuroleptiques (5).

En pratique. L'alizapride et la métopimazine n'ont quasiment pas été étudiés dans les nausées-vomissements de la grossesse : mieux vaut éviter de les utiliser chez des femmes enceintes.

En cas d'exposition par méconnaissance d'une grossesse à l'alizapride ou à la métopimazine au cours du premier trimestre, il n'y a pas de donnée montrant un risque particulier, mais beaucoup d'inconnues.

En cas d'utilisation à proximité de l'accouchement, mieux vaut informer les soignants et assurer une surveillance adaptée du nouveau-né.

Sétrons : à éviter, car peu étudiés

Les sétrons n'ont pas d'efficacité démontrée pour le soulagement des vomissements de la grossesse modérés (9).

Le profil d'effets indésirables des sétrons est surtout constitué de : constipations, troubles du rythme cardiaque, convulsions, troubles extrapyramidaux (4).

Les études chez l'Animal n'ont pas montré d'effet tératogène du granisétron, de l'ondansétron et du palonosétron, ni du tropisétron (11 à 14).

Les études épidémiologiques réalisées au cours de la grossesse reposent sur environ 1 500 femmes enceintes exposées à l'ondansétron au premier trimestre. Elles n'ont pas mis en évidence de signal notable pour l'enfant à naître (11 à 14, 15).

Notre recherche documentaire n'a pas recensé d'étude épidémiologique chez des femmes enceintes exposées au granisétron, au palonosétron ou au tropisétron (3, 11 à 14).

Aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse et à proximité de la naissance, le fœtus et le nouveau-né sont exposés au profil d'effets in-

désirables des sétrons qui fait prévoir notamment des troubles du rythme cardiaque graves, des convulsions et des troubles extrapyramidaux : hypertonies, tremblements, mouvements anormaux (4).

L'association des sétrons avec d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT de l'électrocardiogramme augmente le risque de troubles du rythme cardiaque : par exemple, avec l'oxytocine, ou un bêta-2 stimulant, utilisés parfois près de l'accouchement (4).

En pratique. Les sétrons ont été trop peu étudiés dans la grossesse. Mieux vaut éviter d'y exposer les femmes enceintes : il existe des options dont les bénéfices et les risques sont mieux connus.

En cas d'exposition par méconnaissance d'une grossesse à un sétron au cours du premier trimestre, il n'y a pas de donnée montrant un risque particulier, mais beaucoup d'inconnues.

Quand un sétron est poursuivi jusqu'à l'accouchement, mieux vaut en informer les soignants pour assurer une surveillance et une prise en charge adaptées du nouveau-né.

Vitamine B6, alias pyridoxine : sans efficacité démontrée

La vitamine B6, alias pyridoxine, n'a pas d'efficacité démontrée dans les nausées-vomissements de la grossesse (9).

Le profil d'effets indésirables de la pyridoxine comporte surtout des neuropathies, notamment, quand elle est utilisée à fortes doses (3).

Notre recherche documentaire n'a pas recensé d'étude de tératogénèse de la pyridoxine chez l'Animal. La pyridoxine a été largement étudiée en association avec la doxylamine dans le traitement des nausées-vomissements de la grossesse chez plusieurs dizaines de milliers de grossesses exposées : il n'y a pas de signal notable quant à un risque malformatif (3, 11 à 14).

En pratique. La pyridoxine n'a pas d'efficacité démontrée contre les nausées-vomissements de la grossesse : inutile d'exposer les femmes enceintes à ses effets indésirables.

En cas d'exposition à la pyridoxine par méconnaissance d'une grossesse au cours du premier trimestre, il n'y a pas de donnée montrant un risque particulier.

Gingembre

Chez des femmes enceintes, la poudre de gingembre a vraisemblablement une efficacité modeste sur les nausées, mais pas d'efficacité démontrée sur les vomissements (16).

Les études de tératogénèse chez l'Animal sont discordantes : certaines ont mis en évidence un effet androgénique et des pertes embryonnaires plus fréquentes que dans le groupe témoin (11 à 14).

On dispose seulement de deux études, portant au total sur un peu plus de 300 femmes ayant pris du gingembre en début de grossesse pour soulager des nausées et des vomissements. Ces études n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène du gingembre (11 à 14).

En pratique. Le gingembre n'a pas d'efficacité démontrée sur les vomissements de la grossesse et il est moins étudié au cours de la grossesse que la doxylamine. Autant en rester à la doxylamine.

En cas d'exposition au gingembre en début de grossesse, aux doses utilisées dans ce trouble, il n'y a pas de donnée montrant un risque particulier, mais beaucoup d'inconnues. Par ailleurs, l'utilisation de cet ingrédient alimentaire répandu n'a pas montré de signal notable.

Synthèse élaborée collectivement par la Rédaction, sans aucun conflit d'intérêts ©Prescrire





Recherche documentaire
et méthode d'élaboration

Notre recherche documentaire a reposé sur le suivi mis en œuvre au sein du centre de documentation Prescrire, sur la consultation systématique d'ouvrages de base (Briggs Drugs in pregnancy and lactation, Martindale The complete drug reference, UpToDate), sur l'interrogation systématique des bases de données Reprotox, Shepard's catalog of teratogenic agents et Teris, ainsi que sur la consultation des sites internet des organismes suivants : ANSM, CRAT, EMA, FDA, pour la dernière fois le 26 mars 2013. Les données issues de ces diverses sources ont été compilées pour chaque substance, permettant, entre autres, d'estimer le nombre de femmes enceintes exposées et suivies par trimestre de grossesse.

Les procédures d'élaboration de cette synthèse ont suivi les méthodes habituelles de Prescrire : notamment, vérification des sources et de leur analyse, relecture externe, contrôles de qualité multiples.

- 1- Prescrire Rédaction "métopimazine hors prescription (Vogalib®). Pas de progrès pour répondre aux plaintes de nausées et de vomissements à l'officine" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (255) : 730-731.
- 2- Longstreth GF et coll. "Approach to the adult with nausea and vomiting" (mise à jour mars 2013) UpToDate, Waltham 2013 ; version 21.4 : 13 pages.
- 3- "Martindale the complete drug reference" The Pharmaceutical Press, London. Site www.medicinescomplete.com consulté le 5 avril 2013.
- 4- Prescrire Rédaction "1-1. Patients sous anticancéreux" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (350 suppl. interactions médicamenteuses).
- 5- Prescrire Rédaction "19-1. Patients psychotiques" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (350 suppl. interactions médicamenteuses).
- 6- Prescrire Rédaction "Nausées et vomissements liés à la grossesse, en bref" Idées-Forces Prescrire mises à jour août 2012 : 2 pages.
- 7- Smith JA et coll. "Treatment and outcome of nausea and vomiting of pregnancy" (mise à jour mars 2013) UpToDate, Waltham 2013 ; version 21.4 : 19 pages.
- 8- Refuezo JS et coll. "clinical feature and evaluation of nausea and vomiting of pregnancy" (mise à jour mars 2013) UpToDate, Waltham 2013 ; version 21.4 : 10 pages.
- 9- Prescrire Rédaction "Nausées et vomissements liés à la grossesse : traitement" Idées-Forces Prescrire mises à jour juin 2011 : 5 pages.
- 10- Prescrire Rédaction "24-1. Patients allergiques" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (350 suppl. interactions médicamenteuses).
- 11- "Briggs Drugs in pregnancy and lactation" Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2011.
- 12- "Reprotox" Micromedex Healthcare Series. Site www.thomsonhc.com consulté le 4 mars 2013.
- 13- "Teris. Teratogen Information System". Site depts.washington.edu/terisweb/teris consulté le 4 mars 2013.
- 14- "Shepard's catalog of teratogenic agents". Site depts.washington.edu/terisweb/teris consulté le 4 mars 2013.
- 15- Pasternak B et coll. "Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes" *N Engl J Med* 2013 ; **368** (9) : 814-823.
- 16- Prescrire Rédaction "Gingembre et nausées de la grossesse. Efficacité modeste, innocuité mal garantie" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (301) : 849-850.

Et si elle était enceinte ?

Ribavirine chez les hommes et les femmes :
risque tératogène durable ?



La *ribavirine* est un nucléoside, analogue structural de la guanine, utilisée comme antiviral, en association avec l'*interféron alfa 2* (pégylé ou non) chez les patients infectés par le virus de l'hépatite C (1). Elle induit souvent des hémolyse (1).

La *ribavirine*, même à faibles doses, est tératogène dans quasiment toutes les espèces animales et provoque des anomalies du sperme (1,2). La demi-vie d'élimination plasmatique de la *ribavirine* est longue, jusqu'à 12 jours environ en cas de prises répétées. La *ribavirine* persiste environ 6 mois dans les compartiments extra-plasmatiques, comme les globules rouges (2,3,4).

On dispose de très peu de données d'exposition à la *ribavirine* au cours du premier trimestre de la grossesse (2,5). Le suivi d'environ 300 grossesses issues de pères exposés à la *ribavirine* n'a pas mis en évidence de malformations particulières (6).

Aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse et à proximité de la naissance, le fœtus et le nouveau-né sont exposés aux hémolyse.

En pratique. Mieux vaut évoquer avec les patients éventuellement amenés à prendre de la *ribavirine* qu'un projet de grossesse conduit à choisir entre ce projet et le traitement. Les patients qui prennent de la *ribavirine*

ont intérêt à utiliser de manière systématique un préservatif en cas de rapport hétérosexuel, et à inviter leur partenaire à utiliser une contraception efficace. Pour les patientes prenant de la *ribavirine*, il est important d'avoir une contraception efficace. Ces mesures de contraception sont à prendre durant tout le traitement et plusieurs mois après son arrêt. La durée souhaitable de la contraception après arrêt du traitement n'est pas consensuelle, étant donné les inconnues : 4 mois à 6 mois chez une femme, et 6 mois à 7 mois chez un homme (2à6).

©Prescrire

- 1- Prescrire Rédaction "11-5-3. Patients sous ribavirine" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (350 suppl. interactions médicamenteuses).
- 2- "Ribavirin". In : Briggs GG et coll. "Drugs in pregnancy and lactation" 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2011 : 3 pages.
- 3- "Ribavirin". In : "Martindale The complete drug reference" The Pharmaceutical Press, London. Site www.medicinescomplete.com consulté le 19 avril 2013 : 12 pages.
- 4- US Food and Drug Administration "Label - Copegus" 6 février 2013. Site www.fda.gov consulté le 17 mars 2013 : 28 pages.
- 5- Jonville-Béra AP et Vial T "Médicaments et grossesse : prescrire et évaluer le risque" Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux 2012 : 296 pages.
- 6- Commission européenne "RCP-Rebetol" 30 mai 2012 : 87 pages.

Les correspondances entre noms des médicaments en dénomination commune internationale (DCI) et noms commerciaux se trouvent dans le tableau pages 637-638.