



HAL
open science

Nausées et vomissements gravidiques : quelle place pour l'ondansétron ?

Bénédicte Coulm

► **To cite this version:**

Bénédicte Coulm. Nausées et vomissements gravidiques : quelle place pour l'ondansétron ?. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 2021, 49 (12), pp.947-950. 10.1016/j.gofs.2021.10.009 . hal-04052021

HAL Id: hal-04052021

<https://hal.science/hal-04052021>

Submitted on 22 Jul 2024

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 4.0 International License

Nausées et vomissements gravidiques : quelle place pour l'ondansétron ?

Nausea and vomiting in pregnancy : a place for ondansetron?

Titre court français: Ondansétron dans les vomissements gravidiques

Bénédicte COULM 1* (benedicte.coulm@aphp.fr)

1 Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)
DMU ESPRIT (Épidémiologie et biostatistique, Santé publique, Pharmacie, Pharmacologie,
Recherche, Information médicale, Thérapeutique et médicaments)
GHU APHP Sorbonne Université - Site Trousseau 26 av Dr Netter - 75571 Paris cedex 12
www.lecrat.fr

*L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

Introduction

Les nausées et vomissements gravidiques (NVG) font partie des troubles fonctionnels les plus fréquemment rapportés par les femmes enceintes, concernant près de 70% à 80% d'entre elles (1,2). Ces troubles apparaissent le plus souvent entre 6 et 9 SA, avec un pic vers 11 SA, et disparaissent généralement à la fin du 1^{er} trimestre de grossesse. Le plus souvent bénins, classifiés parmi ce que l'on appelle familièrement les « petits maux de la grossesse », ils peuvent néanmoins être invalidants, avec un impact non négligeable sur la qualité de vie des femmes (3). Ils doivent alors être explorés minutieusement afin d'exclure une pathologie sous-jacente, et il peut être souhaitable dans ces situations de proposer aux femmes une prise en charge pharmacologique adaptée.

En France, il n'existe pas de recommandation pour la pratique clinique relative à la prise en charge des nausées et vomissements gravidiques, mais il en existe dans d'autres pays (4–6).

Au sein des stratégies thérapeutiques recommandées, l'ondansétron (Zophren®, Setofilm®), proposé en traitement de seconde ligne dans les nausées et vomissements gravidiques sévères, a fait la preuve de son efficacité : si ce dernier est peu prescrit en France en cours de grossesse (0,1 % des femmes enceintes entre 2010 et 2018), il est à l'inverse largement utilisé aux Etats-Unis, avec selon les études entre 5 et 10 % des femmes enceintes exposées en cours de grossesse (7–9).

En novembre 2019, à la suite d'une évaluation des données de la littérature et celles issues de la pharmacovigilance, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a procédé à une modification du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des spécialités à base d'ondansétron, considérant que celui-ci « ne doit pas être utilisé au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse », en raison « d'une augmentation présumée du risque de fentes orales, de l'ordre de 3 cas additionnels pour 10 000 femmes traitées » (c'est-à-dire une prévalence de 0,11% contre 0,08% en population générale) et de « résultats contradictoires concernant une augmentation du risque de malformations cardiaques » (10). Ces informations ont été diffusées en France auprès des professionnels de santé (11).

Sur quelles bases cette décision a-t-elle été prise ? Faut-il évincer l'ondansétron de la stratégie thérapeutique chez les femmes présentant des nausées et vomissements gravidiques sévères ? Nous nous proposons ici de faire un point.

Le risque tératogène de l'ondansétron : analyse des données publiées de la littérature

Les données publiées relatives à un éventuel risque tératogène de l'ondansétron sont relativement nombreuses et disparates en termes de qualité méthodologique. Nous ne reviendrons pas en détail sur celles-ci : elles ont été incluses dans une méta-analyse publiée récemment, qui concluait à une absence d'association significative entre une exposition au 1^{er} trimestre à l'ondansétron et une augmentation du risque global de malformations majeures. Cependant, elle mettait en évidence une légère augmentation du risque de fentes orales et de malformations cardiaques à type de communications interventriculaires (CIV) (12). Dans cette méta-analyse, étaient notamment incluses les deux publications qui ont présidé à la position récente de l'EMA et que nous détaillerons ci-dessous : l'étude de Huybrecht et col., et l'étude de Zambelli-Weiner et col. (9,13)

51
52 Publiés en décembre 2018, les résultats de Huybrecht et col. ont porté sur une cohorte de plus
53 de 1,8 millions de femmes enceintes assurées sociales aux USA entre 2000 et 2013, parmi
54 lesquelles 88 467 (4,9%) avaient été exposées à l'ondansétron au 1^{er} trimestre de leur
55 grossesse et qui avaient donné naissance à un enfant vivant (9).
56 Bien conduite sur le plan méthodologique, basée sur un échantillon en population de grande
57 taille, excluant de manière classique les grossesses exposées à des agents tératogènes connus
58 et les enfants porteurs d'anomalies chromosomiques, tenant compte d'un nombre important
59 de facteurs de confusion potentiels via un ajustement sur un score de propension, les auteurs
60 ne retrouvaient pas d'augmentation du risque global de malformation majeure en cas
61 d'exposition à l'ondansétron au 1^{er} trimestre de la grossesse (par rapport à des patientes non
62 exposées, ainsi que lorsque le groupe de comparaison était constitué de femmes exposées à un
63 autre antiémétique). Par rapport à près de 1,7 millions de femmes non exposées, ils ne
64 mettaient pas non plus en évidence d'augmentation de la probabilité de malformation
65 cardiaque (risque relatif ajusté RRA de 0,99 (IC à 95 % 0,96-1,06). Néanmoins, une légère
66 augmentation du risque de fentes orales (labiales, palatines, ou labio-palatines) était retrouvée,
67 avec un RRA de 1,24 (IC à 95 % 1,03-1,48). En d'autres termes, l'augmentation du risque de
68 fentes orales serait de l'ordre de 3 cas additionnels pour 10 000 naissances vivantes exposées,
69 soit une prévalence de 0,11% contre 0,08% en population générale, c'est-à-dire au demeurant
70 restant très faible.
71
72 Dans l'étude de Zambelli-Weiner et col. publiée en janvier 2019, un peu plus de 860 000
73 paires mère-enfant ont été incluses entre 2000 et 2014, identifiées rétrospectivement au sein
74 d'une base nord-américaine collectant des données de remboursement de compagnies
75 médicales d'assurance (13). Il s'agissait d'enfants nés vivants, sans anomalie chromosomique,
76 et de femmes sans antécédent familial de malformation qui n'avaient pas reçu d'autre
77 antiémétique que l'ondansétron. Parmi ces femmes, 76 330 (8,8%) avaient bénéficié d'une
78 prescription d'ondansétron au 1^{er} trimestre de grossesse, et 5557 (0,64%) en avaient reçu lors
79 d'une hospitalisation. Identifiant dans leur base de données les nouveau-nés et nourrissons
80 présentant une malformation congénitale majeure (diagnostiquée la 1^{ère} année de vie), les
81 auteurs ont conduit une analyse de type cas-témoin. Après ajustement, notamment sur l'âge
82 maternel, les antécédents médicaux (dont l'obésité et le diabète), et d'autres médicaments
83 prescrits au 1^{er} trimestre, une association à la limite de la significativité était mise en évidence
84 entre une exposition à l'ondansétron au 1^{er} trimestre (prescription ou administration à
85 l'hôpital) et la survenue d'une anomalie congénitale cardiaque, avec un Odds Ratio ajusté
86 ORa de 1,04 (IC 95 % 1,00-1,08). Ces cardiopathies congénitales étaient quasi exclusivement
87 des malformations septales (3069/3099 malformations cardiaques au total dans le groupe
88 exposé à l'ondansétron, contre 58 666/29 001 dans le groupe non exposé). L'association avec
89 les fentes orofaciales n'était pas significative (ORa 1,12 IC 95 % (0,95-1,33).
90 Restreignant le groupe exposé aux seules femmes ayant reçu de l'ondansétron à l'hôpital,
91 l'association avec la présence d'une malformation cardiaque était renforcée, avec un ORa de
92 1,43 (1,28-1,61).
93 Plusieurs éléments méthodologiques interrogent ici la validité des résultats publiés.
94 Premièrement, le renforcement de l'association lorsque l'analyse est restreinte aux seules
95 administrations d'ondansétron à l'hôpital. Sachant que les auteurs indiquent que dans la
96 majorité des cas, ces femmes n'ont reçu qu'une seule injection d'ondansétron, conclure quant
97 à une probabilité augmentée de malformations septales après une administration unique est
98 questionnant.
99 Par ailleurs, la prévalence des cardiopathies congénitales, particulièrement importante dans
100 l'étude, interroge sur la possibilité d'identifier adéquatement les malformations dans la base

101 de données administrative utilisée : 3,7 % de malformations cardiaques chez les non exposés
102 et 4 % chez les exposés, alors que la prévalence estimée en population générale est plutôt de
103 l'ordre de 0,5 à 1% des naissances vivantes. Les auteurs indiquaient d'ailleurs qu'il était
104 usuel, dans certain cas, qu'un code « malformation » soit indiqué par un médecin en dehors de
105 toute atteinte malformative afin de justifier le remboursement d'un examen médical tel qu'un
106 électrocardiogramme.

107 Enfin, des facteurs tels que la sévérité des vomissements gravidiques ne sont pas pris en
108 compte dans l'analyse.

109

110 Depuis ces deux publications et les recommandations de l'EMA, 5 nouvelles études se sont
111 intéressées à l'éventuel effet tératogène de l'ondansétron.

112 Parmi celles-ci, Lemon et col., retrouvaient dans une étude de cohorte rétrospective
113 monocentrique publiée en 2020, conduite aux USA, une augmentation du risque de CIV chez
114 les nouveau-nés exposés à l'ondansétron au 1^{er} trimestre (selon la méthode d'ajustement
115 retenue, ORa de 1,7 à 2,1, avec des bornes allant de 1 à 4 pour l'IC à 95%) (14). À noter qu'il
116 s'agissait ici d'anomalies cardiaques constatées à la naissance, sans prise en compte de la
117 sévérité et de l'évolution spontanée de ces CIV. Sachant que jusqu'à 80 % des petites CIV
118 musculaires et jusqu'à 30-50% des pérимembraneuses se ferment spontanément au cours de la
119 1^{ère} année de vie, une surestimation du nombre de « vraies » malformations majeures est ici
120 possible.

121 Venant renforcer ces propos, Sakran et col. rapportaient en 2021 que sur les 5 anomalies
122 septales cardiaques identifiées dans leur étude (4 dans le groupe exposé à l'ondansétron et 1
123 dans un groupe de femmes exposées au métoclopramide, différence non statistiquement
124 significative), 3 s'étaient spontanément fermées dans les 13 premiers mois de l'enfant (15).
125 En 2020, Huybrecht et col. ont conduit une analyse complémentaire à leur précédent travail,
126 en restreignant cette fois leur population d'étude aux femmes ayant reçu de l'ondansétron en
127 intraveineux (IV) au 1^{er} trimestre : aucune association n'était mise en évidence ni pour le
128 risque global malformation majeure, ni pour les malformations cardiaques, ni pour les fentes
129 orofaciales (à noter que près de 49% des femmes traitées par ondansétron IV bénéficiaient par
130 la suite d'un traitement per os)(16).

131 Les deux dernières études ne mettaient pas en évidence d'augmentation du risque malformatif
132 en lien avec une exposition à l'ondansétron au 1^{er} trimestre (17,18).

133

134 **Le point de vue du CRAT**

135

136 En synthèse de cette analyse bibliographique, si un risque augmenté de fente orofaciale ne
137 peut être formellement écarté en cas d'exposition à l'ondansétron au 1^{er} trimestre de la
138 grossesse, celui-ci serait s'il existe très faible, avec une prévalence de l'ordre de 0,11% chez
139 les fœtus exposés in utero, contre 0,08% en population générale. Au sujet des cardiopathies
140 congénitales et d'un risque augmenté de CIV, les limites méthodologiques des études
141 actuellement disponibles ne permettent pas de retenir une augmentation de ce risque
142 (problème d'identification adéquate des malformations majeures notamment).

143

144 Sur la base de ces données, les préconisations qui conduisent à écarter formellement
145 l'ondansétron de la stratégie thérapeutique des vomissements gravidiques sévères au 1^{er}
146 trimestre de la grossesse ne nous paraissent pas opportunes. Cet avis est par ailleurs partagé
147 par d'autres experts en vigilance pré et postnatale membres du réseau ENTIS (European
148 Network of Teratology Information Services) (19).

149

150 En pratique, il semble raisonnable qu'une prescription d'ondansétron puisse être envisagée
151 chez une femme enceinte présentant des vomissements gravidiques sévères, en cas d'échec
152 des traitements de 1^{ères} lignes tels que la doxylamine seule ou en association à la vitamine B6
153 ou encore le métopimamide, et cela d'autant plus après 10 semaines d'aménorrhée (fin de
154 l'organogénèse) (20). Si par mesure de prudence on pourrait préférer ne pas utiliser
155 l'ondansétron avant 10 SA, une exposition avant ce terme ne devrait néanmoins pas conduire
156 à inquiéter la patiente : tout au plus on pourra de principe envisager une surveillance
157 échographique fœtale de bonne qualité ciblée sur le massif facial.

158
159 Dans l'objectif de préciser au mieux un risque éventuel de ce médicament en cours de
160 grossesse, et ainsi informer au mieux les professionnels de santé et les femmes enceintes, le
161 CRAT s'attachera à mettre régulièrement à jour l'état des connaissances sur ce médicament et
162 la grossesse, à la lumière des nouvelles publications (20).

163
164
165
166

Encadré numéro 1 :

167 L'ondansétron est un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ à la sérotonine, celle-ci étant
168 impliquée dans les phénomènes de réflexe émétique. Il est indiqué dans la prévention des
169 vomissements post-opératoires ou chimio-induits, et sa prescription doit être effectuée sur une
170 ordonnance spécifique de « médicament d'exception », à 4 volets. À ce jour, bien qu'il ait fait
171 preuve de son efficacité dans les nausées et vomissements gravidiques (essais cliniques chez
172 les femmes enceintes), il ne dispose pas d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)
173 dans cette indication.

174
175

Encadré numéro 2 :

177 **Nausées et vomissements gravidiques : Quelles molécules privilégier en cours de**
178 **grossesse ?**

179
180 Sur la base de données d'efficacité (essais cliniques chez la femme enceinte) et de sécurité, on
181 préférera en première intention soit la doxylamine, seule (Donormyl®, Lidène®) ou en
182 association à la vitamine B6 (Cariban®), soit le métopimamide (Anausin®, Primpéran®,
183 Prokinyl®). Si ces options ne conviennent pas, l'utilisation de l'ondansétron (Sétofilm®,
184 Zophren®) est envisageable, si possible par précaution après 10 SA.

185
186 Dans certains pays d'autres molécules sont proposées, mais leur utilisation n'a pas toujours
187 été évaluée dans cette indication (pour en savoir plus, consulter la page dédiée du site du
188 CRAT « antiémétiques et grossesse » (20).

189
190 Volontairement, nous ne proposons pas d'utiliser le métopimazine (Vogalène®, Vogalib®),
191 bien que le recours à cet antiémétique soit extrêmement fréquent en France et quasi
192 exclusivement français: au premier trimestre, 8,2 % des femmes enceintes ont une
193 prescription, soit plusieurs centaines de milliers de grossesses exposées au 1^{er} trimestre entre
194 2010 et 2018 (7). En effet, il n'y a pour ce médicament aucune étude d'efficacité dans les
195 nausées et/ou vomissements spécifiques à la grossesse, ni sur des issues de grossesse de
196 femmes enceintes traitées. Toute prescription devant idéalement reposer sur l'évaluation de la
197 balance bénéfique risque pour chaque molécule, le recours actuellement important à cet
198 antiémétique pose question.

199

200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239

Références

1. Einarson TR, Piwko C, Koren G. Quantifying the global rates of nausea and vomiting of pregnancy: a meta analysis. *J Popul Ther Clin Pharmacol J Ther Popul Pharmacol Clin.* 2013;20(2):e171-183.
2. Lacroix R, Eason E, Melzack R. Nausea and vomiting during pregnancy: A prospective study of its frequency, intensity, and patterns of change. *Am J Obstet Gynecol.* avr 2000;182(4):931-7.
3. Tan A, Lowe S, Henry A. Nausea and vomiting of pregnancy: Effects on quality of life and day-to-day function. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* juin 2018;58(3):278-90.
4. Campbell K, Rowe H, Azzam H, Lane CA. The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC.* 2016;38(12):1127-37.
5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum.* 2016.
6. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 189: Nausea And Vomiting Of Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;131(1):e15-30.
7. Meyer A, Fermaut M, Drouin J, Carbonnel F, Weill A. Drug use for gastrointestinal symptoms during pregnancy: A French nationwide study 2010-2018. *PloS One.* 2021;16(1):e0245854.
8. Parker SE, Van Bennekom C, Anderka M, Mitchell AA, National Birth Defects Prevention Study. Ondansetron for Treatment of Nausea and Vomiting of Pregnancy and the Risk of Specific Birth Defects. *Obstet Gynecol.* août 2018;132(2):385-94.
9. Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Straub L, Gray KJ, Zhu Y, Paterno E, et al. Association of Maternal First-Trimester Ondansetron Use With Cardiac Malformations and Oral Clefts in Offspring. *JAMA.* 18 2018;320(23):2429-37.
10. Updated Signal assessment report on birth defects following in-utero exposure during the first trimester of pregnancy arising from recent publications with ondansetron. 11 juillet 2019. Disponible en ligne : https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/updated-signal-assessment-report-birth-defects-following-utero-exposure-during-first-trimester_en.pdf.
11. Ondansétron (Zophren et génériques) ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse pour traiter les nausées et vomissements post-opératoires ou liés à une chimiothérapie. Agence Nationale de sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). 13 décembre 2019. Disponible en ligne : <https://ansm.sante.fr/actualites/ondansetron-zophren-et-generiques-ne-doit-pas-etre-utilise-pendant-le-premier-trimestre-de-la-grossesse-pour-traiter-les-nausees-et-vomissements-post-operatoires-ou-lies-a-une-chimiotherapie>.

- 240 12. Picot C, Berard A, Grenet G, Ripoche E, Cucherat M, Cottin J. Risk of malformation
241 after ondansetron in pregnancy: An updated systematic review and meta-analysis. *Birth*
242 *Defects Res.* août 2020;112(13):996-1013.
- 243 13. Zambelli-Weiner A, Via C, Yuen M, Weiner DJ, Kirby RS. First trimester ondansetron
244 exposure and risk of structural birth defects. *Reprod Toxicol Elmsford N. janv*
245 *2019;83:14-20.*
- 246 14. Lemon LS, Bodnar LM, Garrard W, Venkataramanan R, Platt RW, Marroquin OC, et al.
247 Ondansetron use in the first trimester of pregnancy and the risk of neonatal ventricular
248 septal defect. *Int J Epidemiol.* 1 avr 2020;49(2):648-56.
- 249 15. Sakran R, Shechtman S, Arnon J, Diav-Citrin O. Pregnancy outcome following in-utero
250 exposure to ondansetron: A prospective comparative observational study. *Reprod*
251 *Toxicol Elmsford N. janv 2021;99:9-14.*
- 252 16. Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S, Straub L, Gray KJ, Zhu Y, Mogun H, et al.
253 Intravenous Ondansetron in Pregnancy and Risk of Congenital Malformations. *JAMA.*
254 *28 janv 2020;323(4):372-4.*
- 255 17. Bérard A, Sheehy O, Gorgui J, Zhao J-P, Soares de Moura C, Bernatsky S. New
256 evidence for concern over the risk of birth defects from medications for nausea and
257 vomiting of pregnancy. *J Clin Epidemiol.* déc 2019;116:39-48.
- 258 18. Dormuth CR, Winqvist B, Fisher A, Wu F, Reynier P, Suissa S, et al. Comparison of
259 Pregnancy Outcomes of Patients Treated With Ondansetron vs Alternative Antiemetic
260 Medications in a Multinational, Population-Based Cohort. *JAMA Netw Open.* 1 avr
261 *2021;4(4):e215329.*
- 262 19. Damkier P, Kaplan YC, Shechtman S, Diav-Citrin O, Cassina M, Weber-Schoendorfer
263 C, et al. Ondansetron should never be used in pregnancy: Against: Ondansetron in
264 pregnancy revisited. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* janv 2021;128(1):111-2.
- 265 20. CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte
266 [Internet]. [cité 21 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/>
- 267