

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – Paul SABATIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2013

2013 TOU3 1102

## **THÈSE**

### **POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE SPÉCIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE**

Présentée et soutenue publiquement le 19 Novembre 2013

Par

**Hélène ROCHE**

<p><b>LA PRESCRIPTION MÉDICAMENTEUSE CHEZ LA FEMME ENCEINTE : ENQUÊTE DE PRATIQUES AUPRÈS DE 139 MÉDECINS GÉNÉRALISTES DE MIDI-PYRÉNÉES</b></p>
---

DIRECTEURS DE THÈSE :

Docteur Brigitte ESCOURROU, Docteur Christine DAMASE-MICHEL

JURY :

M. le Professeur Jean-Louis MONTASTRUC  
M. le Professeur Jean-Christophe POUTRAIN  
M. le Professeur Pierre MESTHÉ  
Mme le Docteur Christine DAMASE-MICHEL  
Mme le Docteur Brigitte ESCOURROU

Président  
Assesseur  
Assesseur  
Assesseur  
Assesseur

**TABLEAU du PERSONNEL HU**  
**des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier**  
**au 1<sup>er</sup> septembre 2013**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	Mme PUEL J
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. GOUZI
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire associé	M. DUTAU
Professeur Honoraire	M. CLAUX	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. PASCAL
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. SARRASIN	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. GUILHEM	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. RIBOT
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. RAILHAC

**Professeurs Émérites**

Professeur JUSKIEWENSKI	Professeur JL. ADER
Professeur LARROUY	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur ALBAREDE	Professeur L. LARENG
Professeur CONTÉ	Professeur F. JOFFRE
Professeur MURAT	Professeur J. CORBERAND
Professeur MANELFE	Professeur B. BONEU
Professeur LOUVET	Professeur H. DABERNAT
Professeur SARRAMON	Professeur M. BOCCALON
Professeur CARATERO	Professeur B. MAZIERES
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur E. ARLET-SUAU
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur J. SIMON

**P.U. - P.H.**

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR J.	Thérapeutique
M. ARNE J.L. (C.E)	Ophthalmologie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVILLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT D.	Neurologie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie
M. CARRIE D.	Cardiologie
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DEGUINE O.	O. R. L.
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale
M. LANGIN D.	Nutrition
M. LAUQUE D.	Médecine Interne
M. LIBLAU R.	Immunologie
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie
M. MALVAUD B.	Urologie
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique
Mme MOYAL E.	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PERRET B (C.E)	Biochimie
M. POURRAT J	Néphrologie
M. PRADERE B.	Chirurgie générale
M. QUERLEU D (C.E)	Cancérologie
M. RASCOL O.	Pharmacologie
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie
M. RIVIERE D. (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile
M. SALLES J.P.	Pédiatrie
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON N.	Médecine Légale
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie

**P.U. - P.H.**

2ème classe

Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BUREAU Ch	Hépto-Gastro-Entéro
M. CALVAS P.	Génétique
M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. CHAIX Y.	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. LAUWERS F.	Anatomie
M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE J.	Neurologie
M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. PAUL C.	Dermatologie
M. PAYOUX P.	Biophysique
M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. PERON J.M.	Hépto-Gastro-Entérologie
M. RECHER Ch.	Hématologie
M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. SANS N.	Radiologie
Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie

**P.U.**

M. OUSTRIC S.	Médecine Générale
---------------	-------------------

**P.U. - P.H.**

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Ph.	Pédiatrie
M. ALRIC L.	Médecine Interne
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL J.F.	Physiologie
Mme BERRY I.	Biophysique
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
M. BUSCAIL L.	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie
M. DELABESSE E.	Hématologie
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER A.	Pneumologie
M. ESCOURROU J. (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie
M. FOURTANIER G. (C.E)	Chirurgie Digestive
M. GALINIER M.	Cardiologie
M. GERAUD G.	Neurologie
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiol. Eco. de la Santé et Prévention
Mme HANAIRE H.	Endocrinologie
M. LAGARRIGUE J. (C.E)	Neurochirurgie
M. LARRUE V.	Neurologie
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie
M. LEVADE T.	Biochimie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses
M. PESSEY J.J. (C.E)	O. R. L.
M. PLANTE P.	Urologie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile
M. REME J.M.	Gynécologie-Obstétrique
M. RITZ P.	Nutrition
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie
M. ROSTAING L (C.E).	Néphrologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU H.	Radiologie
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie
M. SAMII E K. (C.E)	Anesthésiologie Réanimation
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD J.M.	Pharmacologie
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.
M. SOULIE M.	Urologie
M. SUC B.	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie

**P.U. - P.H.**

2ème classe

M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. BERRY A.	Parasitologie
M. BONNEVILLE F	Radiologie
M. BROUCHET L.	Chir. Thoracique et cardio-vasculaire
M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. COURBON	Biophysique
M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadaptation
M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STÓWHAS I.	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GOURDY P.	Endocrinologie
M. GROLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. HUYGHE E.	Urologie
M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. OTAL Ph.	Radiologie
M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. TACK I.	Physiologie
M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. VERGEZ S.	O.R.L.
Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H	
M. APOIL P. A	Immunologie	Mme ABRAVANEL F.	Bactério. Virologie Hygiène
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie	Mme ARCHAMBAUD M.	Bactério. Virologie Hygiène
M. BIETH E.	Génétique	M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
Mme BONGARD V.	Epidémiologie	M. CAMBUS J.P.	Hématologie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition	Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CASSAING S.	Parasitologie	Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation	Mme CASSOL E.	Biophysique
M. CONGY N.	Immunologie	Mme CAUSSE E.	Biochimie
M. CORRE J.	Hématologie	M. CHASSAING N	Génétique
Mme COURBON	Pharmacologie	Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
Mme DAMASE C.	Pharmacologie	M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie	Mme COLLIN L.	Cytologie
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORRE J.	Hématologie
Mme DE-MAS V.	Hématologie	M. DEDOUIT F.	Médecine Légale
M. DUBOIS D.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale	M. EDOUARD T	Pédiatrie
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique	Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
M. DUPUI Ph.	Physiologie	Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme FAUVEL J.	Biochimie	Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme FILLAUX J.	Parasitologie	Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
M. GANTET P.	Biophysique	M. GASQ D.	Physiologie
Mme GENNERO I.	Biochimie	Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GENOUX A.	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
M. HAMDI S.	Biochimie	Mme INGUENEAU C.	Biochimie
Mme HITZEL A.	Biophysique	M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. IRIART X.	Parasitologie et mycologie	M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale	M. LEPAGE B.	Biostatistique
M. KIRZIN S	Chirurgie générale	M. MARCHEIX B.	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie	Mme MAUPAS F.	Biochimie
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique	M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail	Mme PERIQUET B.	Nutrition
M. LOPEZ R.	Anatomie	Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
M. MONTOYA R.	Physiologie	M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme MOREAU M.	Physiologie	M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme SOMMET A.	Pharmacologie
M. PILLARD F.	Physiologie	M. TKACZUK J.	Immunologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie	M. VALLET P.	Physiologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie	Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie
Mme RAGAB J.	Biochimie		
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène		
Mme SABOURDY F.	Biochimie		
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie		
M. SOLER V.	Ophthalmologie		
M. TAFANI J.A.	Biophysique		
M. TREINER E.	Immunologie		
Mme TREMOLLIERES F.	Biologie du développement	M. BISMUTH S.	M.C.U. Médecine Générale
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique	Mme ROUGE-BUGAT ME	Médecine Générale
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire		

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr STILLMUNKES A.  
Dr BRILLAC Th.  
Dr ABITTEBOUL Y.

Dr ESCOURROU B  
Dr BISMUTH M.  
Dr BOYER P.  
Dr ANE S.

## REMERCIEMENTS

**A notre président de jury, M. le Professeur Jean-Louis MONTASTRUC.**

*Professeur de Pharmacologie Clinique à la Faculté de Médecine de Toulouse*

*Pharmacologue des Hôpitaux de Toulouse*

*Directeur du Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance et d'Informations sur le Médicament*

*Membre Correspondant de l'Académie Nationale de Médecine*

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de notre respect et de notre reconnaissance.

**A M. le Professeur Jean-Christophe POUTRAIN.**

*Professeur Associé de Médecine Générale*

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail et pour votre engagement en faveur de la Médecine Générale.

**A M. le Professeur Pierre MESTHÉ.**

*Professeur Associé de Médecine Générale*

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à ce jury et pour l'investissement dont vous faites preuve pour la Médecine Générale.

**A Mme le Docteur Christine DAMASE-MICHEL.**

*Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier de Pharmacologie clinique*

Merci pour votre gentillesse et votre disponibilité. Vous m'avez fait confiance pour ce travail et je vous en remercie, en espérant que celui-ci soit à la hauteur de vos attentes.

**A Mme le Docteur Brigitte ESCOURROU.**

*Maître de Conférences Associé de Médecine Générale*

Merci pour la confiance que tu m'as témoignée en me confiant ce travail... et tes patients. Pour ton enseignement, ton humanité et pour l'énergie que tu déploies au service de tes patients et de tes internes, sois assurée de mon profond respect et de ma gratitude.

A mon Papa. Qu'il est loin le temps des tables de multiplication... Tu m'as transmis le goût d'apprendre et l'envie de faire toujours mieux. Merci d'avoir toujours été là pour moi.

A ma Maman. J'aurais tant voulu que tu sois là pour voir que tu n'avais pas supporté mes jérémiades de PCEM en vain. Tu me manques.

A Julie et Noam, à qui je souhaite tout le bonheur du monde. « Parce que mon docteur c'est Tatie ! »

A Cédric. Merci pour ton soutien durant toutes ces années et ton coaching efficace ces derniers mois. La route fut longue et semée d'embûches, mais nous y sommes arrivés. Et ça vaut le coup ! Merci de me connaître si bien. Je t'aime.

Aux Corrégiens.

A David, dont le genou reste une énigme médicale, et Élodie, qui aura quand même réussi à lui faire danser la salsa. Ah, l'amour...

A Élise, et nos siestes au coin du feu ou sous le cerisier, sans oublier la petite Anna. Hey Tonio, ...

A Steph et Anne, le rythme dans la peau,

A Xa l'homme-orchestre et Élo le chef d'orchestre.

Loin des yeux mais toujours près du cœur. A toutes nos aventures passées, et aux nombreuses à venir !

A Sabi, Zuzu et Tom mignon.

A Anna, avec qui j'ai partagé pour la première fois une coloc, un télésiège, un plancher de cabane, un lever de soleil en face de l'ouverture de la tente (la classe !). Toujours de belles aventures et surtout une belle amitié.

A Marine, partenaire de chant, de danse et de piste bleue hors pair.

Et oui, Adrien, je danse mieux que toi !

A Malo. L'été prochain, je t'amène chasser les rapiettes.

A Myriam, Boris et ????????

Je suis toujours ravie d'enrichir votre vocabulaire. Maintenant que la thèse est passée, je vais enfin pouvoir me consacrer à ce fameux lexique corrézien que vous attendez tant ;-)

A Diane et Sylvain, Oriane et Gaël. Derniers arrivés et non des moindres.

Aux globe-trotteurs Laura, Rosalie et Benjamin.

A Emma, Jeff le régateur nocturne et leurs deux pitchounes.

A Katia et Damien.

Aux Internes gloutons du CHIVA : Diane et ses fistons pas à moitié gersois, Steph et ses autoroutes sphénoïdales, Lise l'aventurière. Quand l'appétit va, tout va !

A Benjamin, futur Dr PC et pourtant Mac addict for ever.

A Laurie, Donatien, Noémie, Cécile, Amélie, Anne-Lise.

A Delphine, Claire, Victor, François.

Aux Carbonnais : Philippe, Sophie, Lara et Éric. Il y a 4 ans déjà que je poussais pour la première fois la porte du cabinet. Et depuis elle ne s'est jamais refermée. Merci pour tout ce que vous m'avez apporté, tant sur le plan humain que professionnel.

Merci au Dr Michel Bismuth pour son aide.

Merci aux médecins organisateurs des formations et à tous les médecins ayant participé à notre enquête, qui ont permis la réalisation de ce travail.

## TABLE DES MATIÈRES

<b>ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>03</b>
<b>1. INTRODUCTION</b> .....	<b>04</b>
<b>2. MATÉRIEL ET MÉTHODES</b> .....	<b>05</b>
2.1. Matériel.....	05
2.2. Méthodes.....	05
<b>3. RÉSULTATS</b> .....	<b>06</b>
3.1. Taux de participation .....	06
3.2. Caractéristiques des médecins généralistes .....	06
3.3. Difficultés rencontrées par les médecins généralistes avec la prescription médicamenteuse à la femme enceinte .....	07
3.4. Sources d'information.....	07
3.5. Mme A., enceinte de 28 SA, consulte pour une lombalgie aiguë commune persistante malgré traitement par Paracétamol et kinésithérapie. Que lui prescrivez-vous ? .....	08
3.6. Mme B., enceinte de 9 SA, consulte pour des nausées matinales invalidantes. Votre examen clinique est normal. Quel traitement lui prescrivez-vous ? .....	09
3.7. Mme C., enceinte de 34 SA, consulte pour un reflux gastro-oesophagien persistant malgré les mesures hygiéno-diététiques. Quel traitement lui proposez- vous ?.....	10
3.8. Mme E., enceinte de 6 SA, consulte pour une cystite. Elle n'en a jamais fait auparavant. Quel traitement lui prescrivez-vous ? .....	11
3.9. Mme G., bientôt au terme de sa grossesse, a du mal à trouver le sommeil. Ceci dure depuis plusieurs semaines et elle est épuisée. Elle voudrait « quelque chose pour pouvoir récupérer » avant l'accouchement. Que faites-vous ? .....	12
3.10. Mme I., enceinte de 38 SA, consulte pour une rhinite persistante. Elle fait des lavages de nez avec du sérum physiologique, mais ne voit pas d'amélioration. Elle est toujours gênée, surtout la nuit. Que pouvez-vous lui prescrire ?.....	13
3.11. Mme J., enceinte de 10 SA, consulte pour une toux fébrile avec des expectorations purulentes. Quelle est votre prescription ? .....	15
3.12. Mme K., hypertendue connue et traitée par Ramipril 5 mg, consulte pour son renouvellement de traitement et vous annonce qu'elle souhaite arrêter sa contraception en vue d'une grossesse. Pensez-vous qu'il est nécessaire de changer son traitement antihypertenseur ? Si oui, pour quel autre médicament ? .....	16

3.13. Mme L., asthmatique, consulte pour le renouvellement de son traitement par corticoïde inhalé. Elle vous annonce qu'elle est enceinte. Allez-vous modifier votre ordonnance ? Si oui, comment ? .....	17
3.14. Mademoiselle M., vient d'arriver dans notre région pour se rapprocher de son ami qui travaille dans la banlieue toulousaine. Ils envisagent de fonder une famille. Elle est épileptique traitée par Dépakine® depuis l'âge de 10 ans et vous demande d'être son médecin traitant. Pensez-vous qu'il est nécessaire de modifier son traitement ? Si oui, que proposez-vous ? .....	18
3.15. Mme N., enceinte de 25 SA, vient vous voir avec son résultat d'écho doppler objectivant une phlébite surale droite. Quel traitement envisagez-vous ? .....	19
<b>4. DISCUSSION .....</b>	<b>20</b>
4.1. A propos de la méthodologie .....	20
4.2. A propos des résultats .....	20
4.2.1. Participation et représentativité des répondants	
4.2.2. Réalisation de consultations chez la femme enceinte	
4.2.3. Difficultés rencontrées par les médecins avec la prescription	
4.2.4. Les sources d'information	
4.3. Étude des prescriptions .....	22
4.3.1. Des prescriptions multiples et variées	
4.3.2. Les pratiques en accord avec notre référentiel	
4.3.3. Des pratiques à risque minoritaires mais existantes, en aigu comme en chronique	
4.3.4. Une prescription trop importante de principes peu ou pas évalués	
4.3.5. Une pratique à part : la non-prescription	
4.3.6. Médecines non conventionnelles et grossesse.	
4.3.7. Concernant les posologies et les durées de prescription	
4.4. Synthèse et perspectives .....	29
<b>5. CONCLUSION .....</b>	<b>30</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>31</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>35</b>
ANNEXE 1 : Questionnaire distribué aux médecins généralistes .....	35
ANNEXE 2 : Situations dans lesquelles les médecins généralistes rencontrent des difficultés de prescription .....	38
ANNEXE 3 : Données actuelles disponibles concernant l'utilisation au cours de la grossesse des médicaments cités dans les questionnaires .....	40
ANNEXE 4 : Exemple de fiche-mémo .....	63

## ABRÉVIATIONS

- AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- AINS : Anti-Inflammatoire Non-Stéroïdien
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- ARA-2 : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine 2
- AVK : Anti-Vitamines K
- BCB : Banque Claude Bernard
- CH : Centésimale Hahnemannienne
- CIM-10 : Classification Internationale des Maladies 10<sup>ème</sup> révision
- CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
- CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance
- DH : Décimale Hahnemannienne
- ECBU : Examen CytoBactériologique des Urines
- EFEMERIS : Évaluation chez la Femme Enceinte des Médicaments et de leurs RISques
- FMC : Formation Médicale Continue
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire
- HTA : Hypertension Artérielle
- IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
- IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Protons
- RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin
- RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
- RGO : Reflux Gastro-Oesophagien
- QI : Quotient Intellectuel
- SA : Semaines d'Aménorrhée
- UI : Unité Internationale

## 1. INTRODUCTION.

*Primum non nocere.*

Toute prescription médicamenteuse doit découler de l'évaluation de la balance bénéfice-risque pour le patient.

Au cours de la grossesse, cette préoccupation est double car elle concerne à la fois la mère et l'enfant à naître.

Et si le prescripteur redouble de prudence devant le risque embryo-fœtal, il le fait parfois au détriment du bénéfice maternel.

Il est vrai que peu de médicaments ont été évalués au cours de la grossesse, car la réalisation d'essais cliniques chez les femmes enceintes n'est pas éthiquement envisageable. Nous disposons parfois de données animales mais celles-ci sont difficilement extrapolables à l'espèce humaine.

En Haute-Garonne de 2007 à 2008, 94,3% des femmes enceintes se sont vues prescrire au moins un médicament au cours de leur grossesse<sup>1</sup>.

Le médecin généraliste, de par son rôle d'acteur de soins de premier recours et le nombre décroissant de gynécologues-obstétriciens, est de plus en plus amené à voir des femmes enceintes en consultation, que ce soit pour le suivi de la grossesse ou en cas de pathologie intercurrente.

Tout au long de la grossesse, il pourra être amené à examiner, diagnostiquer et traiter ce duo mère-enfant, et donc à prescrire des médicaments dont il faudra au préalable évaluer le risque potentiel.

De plus, en tant que médecin traitant, le médecin généraliste a également un rôle à jouer dans la période pré-conceptionnelle. Il doit savoir identifier les médicaments représentant un risque pour une future grossesse mais également rassurer la patiente quant à la poursuite de certains traitements.

Dans la littérature, il n'existe que peu de données concernant la prescription médicamenteuse pendant la grossesse.

La base de données EFEMERIS rassemble des informations sur les médicaments remboursés par la Sécurité Sociale prescrits au cours de la grossesse en Haute-Garonne, mais elle n'est pas spécifique aux médecins généralistes et n'étudie pas les médicaments non remboursés.

Ce travail a donc pour objectif principal de décrire les pratiques des médecins généralistes de Midi-Pyrénées en ce qui concerne la prescription médicamenteuse chez la femme enceinte, l'objectif secondaire étant d'identifier d'éventuelles pratiques à risque.

## 2. MATÉRIEL ET MÉTHODES.

### 2.1. Matériel.

Nous avons interrogé les médecins généralistes (installés ou remplaçants) ayant participé aux formations organisées par l'antenne Midi-Pyrénées de fmc-ActioN (association nationale de Formation Médicale Continue agréée), de Février à Juin 2013.

Ces formations se déroulaient à Portet-sur-Garonne (Haute-Garonne), Pamiers (Ariège) et Orthez (Pyrénées Atlantiques).

### 2.2. Méthodes.

Nous avons réalisé une étude descriptive transversale, déclarative, à l'aide d'un questionnaire (annexe 1) comportant quinze items en deux parties.

La première partie nous renseigne sur les caractéristiques sociodémographiques des médecins interrogés, la réalisation et le motif des consultations de femmes enceintes, les difficultés rencontrées et les sources d'information consultées.

Concernant les situations ayant posé problème aux médecins, le codage a été réalisé à l'aide de la CIM-10<sup>2</sup> lorsque cela a été possible.

La seconde partie concerne la prescription médicamenteuse. Elle comporte onze questions ouvertes, présentées sous forme de vignettes cliniques succinctes.

Les sept premières questions décrivent des pathologies aiguës à un stade précis de la grossesse. Les critères de sélection de ces pathologies ont été :

- leur caractère fréquent en médecine générale
- le risque tératogène ou fœtal existant avec les médicaments prescrits dans ces situations aux patientes non gravides
- l'adéquation avec les questions reçues par le Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Information sur le Médicament (CRPV).

L'âge gestationnel a également été choisi en fonction de la période à laquelle certaines prescriptions pouvaient s'avérer dangereuses (par exemple, les AINS à partir du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse).

Les quatre dernières questions s'intéressent à des pathologies fréquemment rencontrées dans la patientèle des médecins généralistes, nécessitant un traitement au long cours et pour lesquelles certains médicaments ou certaines pratiques peuvent présenter un risque au cours de la grossesse.

Le questionnaire a été remis en main propre aux interrogés, par le médecin organisateur de la formation ou par moi-même. Il était distribué en début de séance, après une courte présentation orale insistant sur le caractère médicamenteux des prescriptions et sur la mise en situation réelle pour la rédaction des réponses.

Il a été rempli de façon anonyme, puis recueilli par le médecin organisateur ou moi-même.

Le traitement statistique des données a été réalisé à l'aide du logiciel Microsoft Excel.

### 3. RÉSULTATS.

#### 3.1. Taux de participation.

Au total, 208 questionnaires ont été distribués au cours de 14 formations différentes. Aucune de ces formations n'avait pour thème la grossesse.

151 questionnaires ont été récupérés soit 72,6% de ceux distribués.

9 questionnaires étaient incomplets, et 142 ont pu être analysés soit 94 % des questionnaires retournés.

#### 3.2. Caractéristiques des médecins généralistes.

Celles-ci sont décrites dans le tableau 1.

**Tableau 1 : Caractéristiques des 142 médecins généralistes de l'étude.**

Caractéristiques		Nombre (%)	
Genre	Femme	74	52,1%
	Homme	68	47,9%
Âge	Moins de 30 ans	7	4,9%
	30 à 39 ans	41	28,9%
	40 à 49 ans	30	21,1%
	50 à 59 ans	42	29,6%
	60 ans et plus	22	15,5%
Milieu d'exercice	Urbain	64	45,1%
	Rural	20	14,1%
	Semi-rural	58	40,8%
Réalisation de consultation chez les femmes enceintes	Non	3	2,1%
	Suivi de grossesse	4	2,8%
	Pathologie intercurrente	45	31,7%
	Les deux	90	63,4%

Concernant les 9 questionnaires incomplets non analysés, 5 (55,6%) avaient été remplis par des femmes et 4 (44,4%) par des hommes.

2 des 9 médecins (soit 22,2%) avaient de 30 à 39 ans ; 4 (soit 44,4%) de 40 à 49 ans ; 3 (soit 33,3%) de 50 à 59 ans.

7 d'entre eux (77,8%) exerçaient en milieu urbain et 2 (22,2%) en milieu rural.

2 médecins (22,2%) déclaraient voir des femmes enceintes en consultation sans préciser le motif, 3 (soit 33,3%) réalisaient le suivi de grossesse et 4 (soit 44,4%) voyaient des femmes enceintes en consultation lors de pathologie intercurrente seulement.

Pour la suite de l'étude, nous avons décidé de ne pas prendre en compte les questionnaires des 3 médecins qui ne voient pas de femmes enceintes en consultation.

L'étude des prescriptions porte donc sur 139 questionnaires de médecins généralistes qui voient des femmes enceintes en consultation.

### 3.3. Difficultés rencontrées par les médecins généralistes avec la prescription médicamenteuse à la femme enceinte.

Sur les 139 médecins, 8 (soit 5,8%) n'ont jamais eu de difficulté et 131 (soit 94,2%) en ont déjà rencontrées.

Parmi ces derniers, 100 (soit 76,3%) ont eu parfois des difficultés, 28 (21,4%) en ont eu souvent et 3 (soit 2,3%) ont estimé avoir toujours des difficultés à prescrire un médicament à une femme enceinte.

Nous avons ensuite demandé aux médecins rencontrant des difficultés de renseigner les situations leur posant problème.

24 d'entre eux (soit 18,3%) n'en ont pas précisées, 56 (42,7%) ont cité une situation, 26 (19,9%) en ont cité deux et 25 (soit 19,1%) en ont cité trois.

Les différentes situations énoncées sont représentées en annexe 2.

Par ordre de fréquence décroissante, on retrouvait principalement :

- les pathologies infectieuses à 24,6%
- les pathologies psychiatriques à 13,1%
- les douleurs à 8,7%
- les pathologies cardiovasculaires à 7,1%
- les pathologies rhumatologiques à 6,0%
- savoir si un médicament est autorisé ou non à 5,5%
- les pathologies digestives à 4,9%
- les pathologies neurologiques à 4,4%
- les pathologies des voies aériennes à 3,8%
- l'allergie à 3,3 %
- la réévaluation des traitements de pathologie chronique à 2,2%.

### 3.4. Sources d'information.

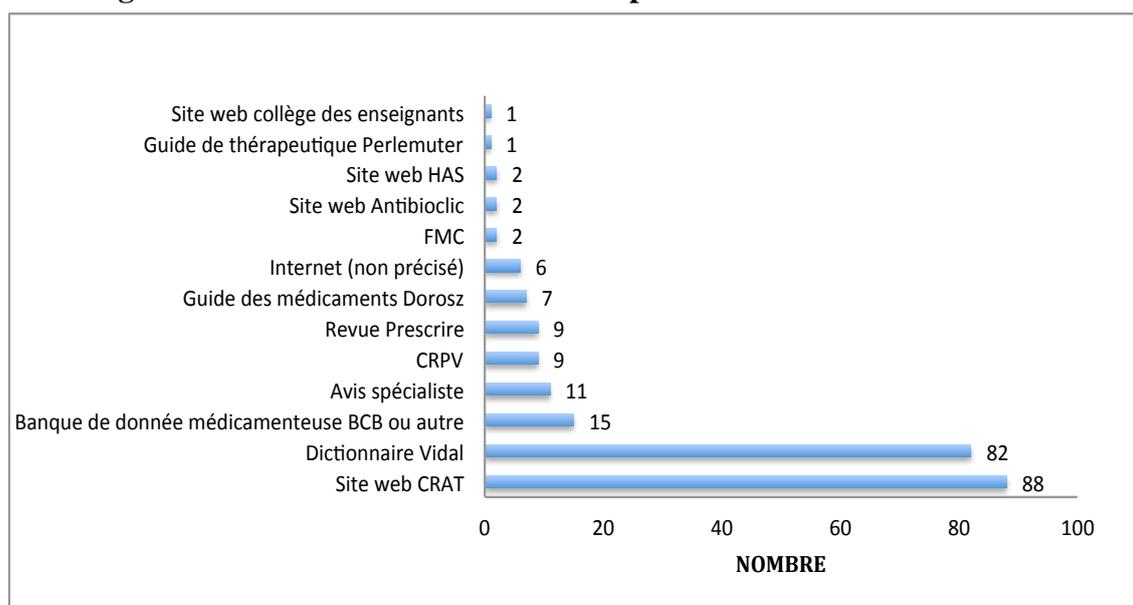
Les médecins interrogés pouvaient citer jusqu'à 3 sources d'information utilisées en cas de question sur l'utilisation d'un médicament pendant la grossesse.

2 (soit 1,4%) n'ont pas répondu à la question.

59 (42,5%) en ont cité trois, 58 (soit 41,7%) en ont cité deux et 20 médecins (soit 14,4%) n'ont cité qu'une seule source.

Les différentes sources d'information sont représentées par la figure 1.

**Figure 1 : Sources d'information citées par les 139 médecins et effectifs.**



Nous allons maintenant aborder les prescriptions faites par les 139 médecins dans les différentes vignettes cliniques de notre questionnaire.

La voie d'administration est précisée si elle diffère de la voie per os.

Pour les posologies et durées de prescription, nous nous sommes référés aux RCP et aux recommandations et ne les avons pas analysées lorsque nous n'avions pas de référence sur laquelle s'appuyer (comme pour l'homéopathie par exemple).

Si 2 principes actifs étaient proposés (A ou B), nous avons classé arbitrairement A comme étant de première intention et B de deuxième intention.

*3.5. Mme A., enceinte de 28 SA, consulte pour une lombalgie aiguë commune persistante malgré traitement par Paracétamol et kinésithérapie. Que lui prescrivez-vous ?*

#### 3.5.1. Conduite adoptée.

51 médecins ne prescrivait rien de plus, soit 36,7%.

5 demandaient l'avis du spécialiste ou consultaient le site du CRAT, soit 3,6%.

83 prescrivait au moins un médicament, soit 59,7%, dont :

- 72 ne prescrivait qu'un seul médicament (51,8%)
- 7 proposaient un traitement de deuxième intention (5,0%)
- 4 prescrivait une association de 2 médicaments (2,9%).

#### 3.5.2. Prescriptions réalisées.

En première intention, les médicaments proposés étaient :

- un antalgique opioïde faible 44 fois soit 50,55% :
  - o le Paracétamol codéiné (Dafalgan codéiné®) 43 fois (49,4%)
  - o le Tramadol (Topalgic®) 1 fois (1,15%)
- un corticoïde 26 fois soit 29,9% :
  - o la Prednisolone (Solupred®) 16 fois (18,4%)
  - o pas de nom précisé 6 fois (6,9%)
  - o la Prednisone (Cortancyl®) 4 fois (4,6%)

- l'homéopathie 10 fois (11,5%)
- un antalgique non opioïde, le Néfopam (Acupan®), 2 fois (2,3%)
- un antalgique opioïde morphinique (non précisé) 1 fois (1,15%)
- un anti-inflammatoire non stéroïdien, l'Ibuprofène, 1 fois (1,15%)
- un médicament à action centrale, le Tétrazépam (Myolastan®) 1 fois (1,15%)
- l'aromathérapie par voie cutanée : huile essentielle de katrafay-extrait d'arnica montana-huile essentielle d'eucalyptus citronné-extrait d'aloë barbadensis (Dolorès Spray®) 1 fois (1,15%)
- la phytothérapie avec l'Harpagophytum 1 fois (1,15%).

Parmi ces médicaments, on retrouvait :

- 1 association Paracétamol codéiné-Prednisolone
- 1 association Paracétamol codéiné-Prednisone
- 1 association Paracétamol codéiné-homéopathie
- 1 association corticoïde non précisé-Tétrazépam.

Les prescriptions de deuxième intention étaient :

- un antalgique opioïde faible, le Tramadol, 4 fois (57,1%)
- un corticoïde 2 fois (28,6%) (une fois la Prednisolone et une fois sans nom précisé)
- un antalgique non opioïde, le Néfopam, 1 fois (14,3%).

Les posologies étaient mentionnées dans 64,3% des prescriptions (hors homéopathie), toutes en accord avec les RCP.

### 3.6. Mme B., enceinte de 9 SA, consulte pour des nausées matinales invalidantes. Votre examen clinique est normal. Quel traitement lui prescrivez-vous ?

#### 3.6.1. Conduite adoptée.

8 médecins sur les 139 interrogés ne prescrivait rien de plus, soit 5,8%.

Aucun ne prenait l'avis d'un spécialiste.

131 prescrivait au moins un médicament, soit 94,2%, dont :

- 106 ne prescrivait qu'un seul médicament (76,3%)
- 18 proposaient des traitements de deuxième intention uniquement (12,9%)
- 5 prescrivait une association de 2 médicaments (3,6%)
- 2 proposaient des traitements de deuxième et troisième intention (1,4%).

#### 3.6.2. Prescriptions réalisées.

En première intention, les médicaments prescrits étaient :

- un antagoniste de la dopamine 84 fois soit 61,8% :
  - o le Métyclopramide (Primpéran®, Prokinyl LP®) 37 fois (27,2%)
  - o la Métopimazine (Vogalène®) 35 fois (25,8%)
  - o la Dompéridone (Motilium®) 12 fois (8,8%)
- un antihistaminique H1, la Doxylamine (Donormyl®) 26 fois (19,2%)
- l'homéopathie 24 fois (17,6%)
- un pansement gastro-intestinal, la Diosmectite (Smecta®) 1 fois (0,7%)
- un antiémétique non précisé 1 fois (0,7%).

Parmi ces prescriptions, on retrouvait :

- 3 fois l'association Doxylamine-homéopathie

- 1 association Métoclopramide-homéopathie
- 1 association Métopimazine-homéopathie.

En deuxième intention, les médecins interrogés ont prescrits :

- un antagoniste de la dopamine 15 fois soit 75,0% :
  - o le Métoclopramide 9 fois (45,0%)
  - o la Métopimazine 5 fois (25,0%)
  - o la Dompéridone 1 fois (5,0%)
- un antihistaminique H1, la Doxylamine 4 fois (20,0%)
- un antagoniste des récepteurs 5HT3, l'Ondansétron (Zophren®) 1 fois (5,0%).

En troisième intention, les 2 prescriptions étaient un antagoniste de la dopamine : le Métoclopramide 1 fois (50,0%) et la Métopimazine 1 fois (50,0%).

Les posologies étaient mentionnées dans 52,2% des prescriptions (hors homéopathie), toutes en accord avec les RCP.

3.7. Mme C., enceinte de 34 SA, consulte pour un reflux gastro-oesophagien persistant malgré les mesures hygiéno-diététiques. Quel traitement lui proposez-vous ?

3.7.1. Conduite adoptée.

5 médecins sur les 139 interrogés ne prescrivait rien de plus, soit 3,6%.

Aucun ne prenait d'avis spécialisé.

134 prescrivait au moins un médicament, soit 96,4%, dont :

- 99 ne prescrivait qu'un seul médicament (71,2%)
- 19 proposaient des traitements de deuxième intention seulement (13,7%)
- 14 prescrivait une association de 2 médicaments (10,1%)
- 2 proposaient des traitements de deuxième et troisième intention (1,4%).

3.7.2. Prescriptions réalisées.

En première intention, les médicaments prescrits étaient :

- un antiacide 102 fois soit 68,9% :
  - o l'alginat de sodium-bicarbonate de sodium (Gaviscon®) 95 fois (64,1%)
  - o un antiacide non précisé 3 fois (2,0%)
  - o l'acide alginique-hydroxyde d'aluminium-hydrocarbonate de magnésium (Topaal®) 1 fois (0,7%)
  - o l'hydroxyde d'aluminium-hydroxyde de magnésium (Maalox®) 1 fois (0,7%)
  - o l'hydroxyde d'aluminium-hydroxyde de magnésium-phosphate d'aluminium (Moxydar®) 1 fois (0,7%)
  - o le monmectite-hydroxyde d'aluminium-hydroxyde de magnésium (Gelox®) 1 fois (0,7%)
- un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) 31 fois soit 20,9% :
  - o l'Oméprazole (Mopral®) 24 fois (16,2%)
  - o un IPP non précisé 3 fois (2,0%)
  - o l'Ésoméprazole (Inexium®) 2 fois (1,3%)
  - o le Lansoprazole (Ogast®) 1 fois (0,7%)
  - o le Rabéprazole (Pariet®) 1 fois (0,7%)
- l'homéopathie 10 fois soit 6,8%

- un antagoniste de la dopamine 3 fois soit 2,0% :
  - o le Métopimazine (Vogalène®) 1 fois (0,7%)
  - o le Métopimazine (Vogalène®) 1 fois (0,7%)
- un pansement gastro-intestinal, le Polysilane® gel 1 fois (0,7%)
- un antiémétique non précisé 1 fois (0,7%).

Parmi ces prescriptions, on retrouvait :

- 6 fois l'association Gaviscon®-Oméprazole
- 2 fois l'association Gaviscon®-Métopimazine
- 2 fois l'association Gaviscon®-homéopathie
- 1 association Gaviscon®-Rabéprazole
- 1 association Gelox®-homéopathie
- 1 association antiacide non précisé-IPP non précisé
- 1 association antiacide non précisé-antiémétique non précisé.

En deuxième intention, les médecins ont prescrits :

- un IPP 14 fois soit 66,5% :
  - o l'Oméprazole 13 fois (61,7%)
  - o un IPP non précisé 1 fois (4,8%)
- un antiacide 4 fois soit 19,1% :
  - o l'alginate de sodium-bicarbonate de sodium (Gaviscon®) 2 fois (9,5%)
  - o l'hydroxyde d'aluminium-hydroxyde de magnésium-phosphate d'aluminium (Moxydar®) 1 fois (4,8%)
  - o le magaldrate (Riopan®) 1 fois (4,8%)
- l'homéopathie 1 fois (4,8%)
- un pansement gastro-intestinal, la Diosmectite 1 fois (4,8%)
- un antihistaminique H2, la Ranitidine 1 fois (4,8%).

Les 2 prescriptions de troisième intention étaient le Métopimazine (50,0%) et un IPP non précisé (50,0%).

Les posologies étaient mentionnées dans 56,3% des prescriptions (hors homéopathie), toutes en accord avec les RCP.

*3.8. Mme E., enceinte de 6 SA, consulte pour une cystite. Elle n'en a jamais fait auparavant. Quel traitement lui prescrivez-vous ?*

#### 3.8.1. Conduite adoptée.

1 médecin n'a rien prescrit, soit 0,7%.

Aucun ne prenait l'avis d'un spécialiste.

18 demandaient un ECBU avant de prescrire un antibiotique, soit 12,9%.

120 prescrivait au moins un médicament, soit 86,3%, dont :

- 107 ne proposaient qu'un seul médicament (77,0%)
- 12 proposaient un traitement de deuxième intention (8,6%)
- 1 prescrivait une association de 2 médicaments (0,7%).

#### 3.8.2. Prescriptions réalisées.

En première intention, les médicaments prescrits étaient :

- une pénicilline 72 fois soit 59,6% :

- l'Amoxicilline (Clamoxyl®) 61 fois (50,5%)
- l'Amoxicilline-Acide clavulanique (Augmentin®) 9 fois (7,4%)
- une pénicilline non précisée 2 fois (1,7%)
- une céphalosporine 20 fois soit 16,5% :
  - le Céfixime (Oroken®) 18 fois (14,9%)
  - le Cefpodoxime (Orelox®) 1 fois (0,8%)
  - une céphalosporine non précisée 1 fois (0,8%)
- la Nitrofurantoïne (Furadantine®) 10 fois soit 8,3%
- la Fosfomycine trométamol (Monuril®) 9 fois soit 7,4%
- une quinolone 4 fois soit 3,3% :
  - la Norfloxacin (Noroxine®) 2 fois (1,7%)
  - la Ciprofloxacine (Ciflox) 1 fois (0,8%)
  - la Loméfloxacine (Logiflox®) 1 fois (0,8%)
- l'homéopathie 4 fois soit 3,3%
- la phytothérapie 1 fois avec la teinture-mère de Cranberry (0,8%)
- un antispasmodique à visée digestive, le Phloroglucinol (Spasfon®) 1 fois (0,8%).

Une seule association a été prescrite. Il s'agissait du Phloroglucinol associé à l'Amoxicilline.

En deuxième intention, on retrouvait :

- la Fosfomycine trométamol 4 fois soit 33,4%
- une pénicilline 3 fois soit 25,0% :
  - l'Amoxicilline 2 fois (16,7%)
  - l'Amoxicilline-Acide clavulanique 1 fois (8,3%)
- une céphalosporine, le Céfixime 3 fois soit 25,0%
- la Nitrofurantoïne 1 fois (8,3%)
- un sulfamide, le Sulfaméthoxazole-Triméthoprime (Bactrim Forte®) 1 fois (8,3%).

Les posologies étaient mentionnées dans 56,6% des prescriptions (hors homéopathie), dont 0,8% étaient sous-dosées.

Les durées de traitement étaient précisées dans 52,7% des prescriptions, dont 5,4% étaient trop courtes.

3.9. Mme G., bientôt au terme de sa grossesse, a du mal à trouver le sommeil. Ceci dure depuis plusieurs semaines et elle est épuisée. Elle voudrait « quelque chose pour pouvoir récupérer » avant l'accouchement. Que faites-vous ?

#### 3.9.1. Conduite adoptée.

39 médecins sur les 139 interrogés n'ont rien prescrits, soit 28,1%.

2 ont demandé un avis spécialisé, soit 1,4%.

98 ont prescrits au moins un médicament, soit 70,5%, dont :

- 84 ne proposaient qu'un seul médicament (60,4%)
- 9 proposaient un traitement de deuxième intention (6,5%)
- 4 prescrivait une association de 2 médicaments (2,9%)
- 1 prescrivait une association de 3 médicaments (0,7%).

#### 3.9.2. Prescriptions réalisées.

En première intention, on retrouvait :

- l'homéopathie 51 fois soit 49,0%, dont :
  - o pas de nom précisé 23 fois (22,1%)
  - o Passiflora composé® 15 fois soit 14,4% (passiflora incarnata 3 DH-ignatia amara 4 CH-coffea cruda 5 CH-nyckterinia 4 CH-tellurium metallicum 5 CH-acide phosphoricum 7 CH-palladium metallicum 5 CH-magnesium metallicum 5 CH)
  - o autres divers 12 fois (11,5%)
  - o Tilia Tomentosa 1DH 1 fois (1,0%)
- la phytothérapie 27 fois soit 26,0%, dont :
  - o l'aubépine-valériane (Spasmine®, Tranquital®) 9 fois (8,7%)
  - o pas de nom précisé 8 fois (7,7%)
  - o la valériane-passiflore-aubépine-ballote (Euphytose®) 7 fois (6,7%)
  - o l'aubépine-mélisse-lactate de calcium-thiosulfate de magnésium (Vagostabyl®) 2 fois (1,9%)
  - o l'eschsoltzia-aubépine-oxyde de magnésium (Sympathyl®) 1 fois (1,0%)
- un antihistaminique H1, la Doxylamine 14 fois soit à 13,4%
- une benzodiazépine 7 fois soit 6,8% :
  - o Oxazépam (Seresta®) 3 fois (2,9%)
  - o Bromazépam (Lexomil®) 2 fois (1,9%)
  - o Alprazolam (Xanax®) 1 fois (1,0%)
  - o pas de nom précisé 1 fois (1,0%)
- un hypnotique, le Zolpidem (Stilnox®) 2 fois soit 1,9%
- un antidépresseur imipraminique, l'Amitriptyline (Laroxyl®) 2 fois soit 1,9%
- le Magnésium-Pyridoxine (Magné B6®) 1 fois soit 1,0%.

Parmi ces prescriptions, on retrouvait :

- 1 association phytothérapie-homéopathie-Magnésium-Pyridoxine
- 4 associations homéopathie-phytothérapie.

En deuxième intention, les médicaments prescrits étaient :

- l'homéopathie 3 fois soit 33,3% (noms divers)
- un antihistaminique H1, la Doxylamine 3 fois (33,3%)
- une benzodiazépine non précisée 1 fois (11,1%)
- un hypnotique, le Zolpidem 1 fois (11,1%)
- la phytothérapie 1 fois soit 11,1% (valériane-passiflore-aubépine-ballote : Euphytose®).

Les posologies étaient mentionnées dans 40,7% des prescriptions (hors homéopathie), toutes en accord avec les RCP.

3.10. Mme I., enceinte de 38 SA, consulte pour une rhinite persistante. Elle fait des lavages de nez avec du sérum physiologique, mais ne voit pas d'amélioration. Elle est toujours gênée, surtout la nuit. Que pouvez-vous lui prescrire ?

#### 3.10.1. Conduite adoptée.

39 médecins sur les 139 interrogés ne prescrivait rien de plus, soit 28,1%.

Aucun ne prenait l'avis d'un spécialiste.

100 médecins prescrivait au moins un médicament, soit 71,9%, dont :

- 82 ne prescrivait qu'un seul médicament (59,0%)
- 12 prescrivait une association de 2 médicaments (8,6%)
- 6 proposaient un traitement de deuxième intention (4,3%).

### 3.10.2. Prescriptions réalisées.

En première intention, les médicaments prescrits étaient :

- un corticoïde seul par voie nasale 60 fois soit 53,6% :
  - o le Tixocortol (Pivalone®) 34 fois (30,4%)
  - o la Mométasone (Nasonex®) 8 fois (7,1%)
  - o un corticoïde local non précisé 8 fois (7,1%)
  - o le Budésonide (Rhinocort®) 4 fois (3,6%)
  - o la Triamcinolone (Nasacort®) 4 fois (3,6%)
  - o la Béclo-métasone (Béconase®, Rinoclénil®) 2 fois (1,8%)
- l'homéopathie 22 fois soit 19,5%
- un antihistaminique H1 9 fois soit 8,1% :
  - o la Desloratadine (Aerius®) 5 fois (4,5%)
  - o la Cétirizine (Zyrtec®) 2 fois (1,8%)
  - o pas de nom précisé 2 fois (1,8%)
- un antiseptique par voie nasale, l'Acide ténoïque (Rhinotrophyl®) 8 fois soit 7,1%
- un décongestionnant contenant un vasoconstricteur par voie nasale 4 fois soit 3,6% :
  - o l'Acétylcystéine-tuaminoheptane-benzalkonium (Rhinofluimucil®) 2 fois (1,8%)
  - o l'Oxymétazoline (Aturgyl®) 1 fois (0,9%)
  - o l'Oxymétazoline-Prednisolone (Deturgylone®) 1 fois (0,9%)
- un médicament soufré par voie nasale, l'Actisoufre® 3 fois soit 2,7%
- un corticoïde en nébulisation, le Budésonide (Pulmicort®) 2 fois soit 1,8%
- des inhalations 2 fois soit 1,8% :
  - o huiles essentielles de cannelle de Ceylan, girofle, lavande, menthe poivrée, sapin, romarin, serpolet (Aromasol®) 1 fois (0,9%)
  - o huiles essentielles de lavande, thym rouge et romarin-thymol (Perubore®) 1 fois (0,9%)
- un corticoïde, la Prednisolone (Solupred®) 1 fois (0,9%)
- la phytothérapie avec la teinture-mère de Cassis et Ortie 1 fois (0,9%).

Parmi ces médicaments, on retrouvait :

- 2 associations Tixocortol-Acide ténoïque
- 1 association Tixocortol-homéopathie
- 1 association Tixocortol-Desloratadine
- 1 association Tixocortol-antihistaminique non précisé
- 1 association homéopathie-Acide ténoïque
- 1 association homéopathie-Actisoufre®
- 1 association homéopathie-Desloratadine
- 1 association homéopathie-corticoïde par voie nasale non précisé
- 1 association homéopathie-teinture-mère Cassis Ortie
- 1 association Cétirizine-corticoïde local non précisé
- 1 association corticoïde local non précisé-antihistaminique non précisé.

En deuxième intention, les médecins prescrivaient :

- un corticoïde par voie nasale 5 fois soit 83,4% :
  - o le Budésonide 2 fois (33,3%)
  - o la Béclo-métasone (Rhinomaxil®) 1 fois (16,7%)
  - o la Fluticasone (Avamys®) 1 fois (16,7%)
  - o la Triamcinolone 1 fois (16,7%)
- un antihistaminique H1, la Loratadine (Clarityne®) 1 fois soit 16,7%.

Les posologies étaient précisées dans 42,7% des prescriptions (hors homéopathie), toutes en accord avec les RCP.

3.11. *Mme J., enceinte de 10 SA, consulte pour une toux fébrile avec des expectorations purulentes. Quelle est votre prescription ?*

3.11.1. Conduite adoptée.

2 médecins sur les 139 interrogés ne prescrivait rien, soit 1,4%.  
2 demandaient seulement des examens complémentaires, soit 1,4%.  
Aucun ne prenait l'avis d'un spécialiste.  
135 prescrivait au moins un médicament, soit 97,2%, dont :

- 115 ne prescrivait qu'un seul médicament (82,8%)
- 14 prescrivait une association de 2 médicaments (10,1%)
- 6 proposaient un traitement de deuxième intention (4,3%).

3.11.2. Prescriptions réalisées.

En première intention, les médicaments prescrits étaient :

- une pénicilline 113 fois soit 75,8% :
  - o l'Amoxicilline (Clamoxyl®) 100 fois (67,1%)
  - o l'Amoxicilline-Acide clavulanique (Augmentin®) 13 fois (8,7%)
- un mucolytique 8 fois soit 5,4% :
  - o la Carbocistéine 3 fois (2,0%)
  - o pas de nom précisé 3 fois (2,0%)
  - o l'Acétylcystéine (Exomuc®) 1 fois (0,7%)
  - o l'Ambroxol (Surbronc®) 1 fois (0,7%)
- l'homéopathie 7 fois soit 4,7%
- un antalgique-antipyrétique, le Paracétamol 6 fois soit 4,0%
- un antitussif 4 fois soit 2,7% :
  - o l'Helicidine (Helicidine®) 2 fois (1,3%)
  - o le Dextrométhorphan (Tussidane®) 1 fois (0,7%)
  - o un antitussif opioïde non précisé 1 fois (0,7%)
- un antibiotique non précisé 4 fois soit à 2,7%
- un bronchodilatateur en nébulisation, la Terbutaline (Bricanyl®) 2 fois soit 1,3%
- une céphalosporine, le Céfadroxil (Oracéfal®) 1 fois soit 0,7%
- un corticoïde, la Prednisone (Cortancyl®) 1 fois soit 0,7%
- un corticoïde en nébulisation, le Budésonide (Pulmicort®) 1 fois soit 0,7%
- une inhalation (il est précisé « huiles essentielles non abortives ») 1 fois soit 0,7%
- un macrolide, la Josamycine (Josacine®) 1 fois soit 0,7%.

Parmi ces médicaments, on retrouvait :

- 3 associations Amoxicilline-Carbocistéine
- 2 associations Amoxicilline-Terbutaline
- 1 association Amoxicilline-Budésonide
- 1 association Amoxicilline-homéopathie
- 1 association Amoxicilline-Helicidine
- 1 association Amoxicilline-Dextrométhorphan
- 1 association Amoxicilline-Ambroxol
- 1 association Amoxicilline-mucolytique non précisé
- 1 association Amoxicilline-Acide clavulanique-antitussif opioïde non précisé

- 1 association Amoxicilline-Acide clavulanique-Prednisone
- 1 association antibiotique non précisé-mucolytique non précisé.

En deuxième intention, les médecins prescrivaient :

- un macrolide, la Spiramycine (Rovamycine®) 2 fois soit 33,3%
- un antibiotique non précisé 2 fois (33,3%)
- une céphalosporine, le Céfuroxime (Zinnat®) 1 fois (16,7%)
- un corticoïde non précisé 1 fois (16,7%).

Les posologies étaient mentionnées dans 60,8% des prescriptions (hors homéopathie). 14,2% étaient sous-dosées (21 prescriptions, concernant l'Amoxicilline et l'Amoxicilline-Acide clavulanique).

Les durées de prescription étaient précisées dans 48,0% des prescriptions.

14,9% étaient trop courtes (17 fois pour l'Amoxicilline, 3 fois pour l'Amoxicilline-Acide clavulanique, 1 fois pour le Céfadroxil et 1 fois pour la Spiramycine).

Les vignettes cliniques suivantes s'intéressent aux pratiques des médecins généralistes dans le cas d'une patiente présentant une pathologie nécessitant un traitement au long cours.

L'étude des posologies et durées de prescription n'a pas pu être réalisée dans les 3 premières vignettes du fait de l'absence de ces données dans les réponses des médecins.

*3.12. Mme K., hypertendue connue et traitée par Ramipril 5 mg, consulte pour son renouvellement de traitement et vous annonce qu'elle souhaite arrêter sa contraception en vue d'une grossesse. Pensez-vous qu'il est nécessaire de changer son traitement antihypertenseur ? Si oui, pour quel autre médicament ?*

#### 3.12.1. Modification du traitement en cours et recours au spécialiste.

Sur les 139 médecins interrogés :

- 97 modifiaient le traitement, soit 69,8%, dont 14 prenaient l'avis du spécialiste
- 31 ne se prononçaient pas, soit 22,3%, dont 7 prenaient l'avis du spécialiste
- 11 ne pensaient pas qu'il faille modifier le traitement, soit 7,9%, dont 2 prenaient un avis auprès du spécialiste.

23 médecins, soit 16,6%, demandaient l'avis d'un confrère spécialiste :

- 12 s'adressaient au cardiologue (52,2%)
- 8 n'ont pas précisé la spécialité (34,8%)
- 3 s'adressaient au gynécologue-obstétricien (13,0%).

#### 3.12.2. Conduite adoptée.

##### 3.12.2.1. Ceux qui modifiaient le traitement.

Sur les 97 médecins qui stoppaient le Ramipril :

- 83 prescrivaient au moins un médicament, soit 85,6%, dont 16 proposaient un traitement de deuxième intention.
- 12 ne se prononçaient pas quant au traitement de substitution, soit 12,4%
- 2 consultaient le CRAT, soit 2,0%.

En première intention, les médicaments prescrits étaient :

- un bêtabloquant dans 34 prescriptions, soit 41,0%, dont :
  - o le Labétalol (Trandate®) 20 fois (24,1%)
  - o un bêtabloquant non précisé 12 fois (14,5%)
  - o le Propanolol (Avlocardyl®) 2 fois (2,4%)
- un inhibiteur calcique dans 32 prescriptions, soit 38,6%, dont :
  - o un inhibiteur calcique non précisé 21 fois (25,4%)
  - o la Nicardipine (Loxen®) 6 fois (7,2%)
  - o l'Amlodipine (Amlor®) 2 fois (2,4%)
  - o la Lercanidipine (Lercan®) 2 fois (2,4%)
  - o la Nifédipine (Adalate®) 1 fois (1,2%)
- un antihypertenseur à action centrale dans 12 prescriptions, soit 14,4%, dont :
  - o la Méthylidopa (Aldomet®) 5 fois (6,0%)
  - o un antihypertenseur central non précisé 5 fois (6,0%)
  - o la Clonidine (Catapressan®) 2 fois (2,4%)
- un diurétique dans 4 prescriptions, soit 4,8%, dont :
  - o un diurétique non précisé 2 fois (2,4%)
  - o le Furosémide (Lasilix®) 1 fois (1,2%)
  - o l'Hydrochlorothiazide (Esidrex®) 1 fois (1,2%)
- un alphabloquant, la Prazosine (Alpress®) dans 1 prescription, soit 1,2%.

En deuxième intention, on retrouvait :

- un inhibiteur calcique dans 7 cas, soit 43,75%, dont :
  - o un inhibiteur calcique non précisé 5 fois (31,25%)
  - o la Nifédipine 2 fois (12,5%)
- un bêtabloquant dans 5 cas, soit 31,25%, dont :
  - o le Labétalol 2 fois (12,5%)
  - o un bêtabloquant non précisé 2 fois (12,5%)
  - o le Propanolol 1 fois (6,25%)
- un antihypertenseur central dans 3 cas, soit 18,75%, dont :
  - o la Méthylidopa 2 fois (12,5%)
  - o la Clonidine 1 fois (6,25%)
- un alphabloquant, l'Urapidil (Médiatensyl®) dans 1 cas, soit 6,25%.

3.12.2.2. Ceux qui ne se prononçaient pas quant à la modification du traitement.

15 sur les 31 ne donnaient aucune conduite à tenir, soit 48,4%.

12 consultaient le CRAT, soit 38,7%, et 4 consultaient le dictionnaire Vidal, soit 12,9%.

3.13. *Mme L., asthmatique, consulte pour le renouvellement de son traitement par corticoïde inhalé. Elle vous annonce qu'elle est enceinte. Allez-vous modifier votre ordonnance ? Si oui, comment ?*

3.13.1. Modification du traitement en cours et recours au spécialiste.

114 médecins sur les 139 interrogés ne modifiaient pas le traitement par corticoïde inhalé, soit 82,0%, dont 2 demandaient l'avis du spécialiste.

15 ne se prononçaient pas, soit 10,8%, dont 4 prenaient l'avis du spécialiste.

10 modifiaient le traitement, soit 7,2%, et aucun ne prenait l'avis du spécialiste.

6 médecins au total, soit 4,3%, demandaient l'avis d'un confrère spécialiste, dont 2 ont précisé s'adresser au pneumologue.

### 3.13.2. Conduite adoptée.

#### 3.13.2.1. Ceux qui modifiaient le traitement.

Sur les 10 médecins qui modifiaient le traitement en cours :

- 3 diminuaient la posologie du corticoïde inhalé, soit 30,0%
- 3 changeaient pour un bronchodilatateur bêta-2 mimétique de longue durée d'action, soit 30,0%, dont :
  - o un bêta-2 mimétique de longue durée d'action non précisé 2 fois (20,0%)
  - o le Salmétérol (Serevent®) 1 fois (10,0%)
- 2 prescrivait un bronchodilatateur bêta-2 mimétique à action rapide, le Salbutamol (Ventoline®), soit 20%
- 1 prescrivait un antagoniste des récepteurs aux leucotriènes, le Montélukast (Singular®), soit 10%
- 1 ne proposait aucune conduite à tenir, soit 10%.

#### 3.13.2.2. Ceux qui ne se prononçaient pas quant à la modification du traitement.

Quant aux 15 médecins qui ne se prononçaient pas, 10 ne proposaient aucune conduite à tenir (soit 66,7%) et 5 consultaient le CRAT (soit 33,3%).

3.14. *Mademoiselle M., vient d'arriver dans notre région pour se rapprocher de son ami qui travaille dans la banlieue toulousaine. Ils envisagent de fonder une famille. Elle est épileptique traitée par Dépakine® depuis l'âge de 10 ans et vous demande d'être son médecin traitant. Pensez-vous qu'il est nécessaire de modifier son traitement ? Si oui, que proposez-vous ?*

#### 3.14.1. Modification du traitement en cours et recours au spécialiste.

Sur les 139 médecins interrogés :

- 61 ne se prononçaient pas quant à la modification du traitement, soit 43,9%, dont 41 en réfèrent au spécialiste.
- 51 stoppaient l'Acide Valproïque, soit 36,7%, dont 43 recouraient au spécialiste
- 27 ne pensaient pas qu'il faille modifier le traitement par Acide valproïque, soit 19,4%, dont 7 demandaient l'avis du spécialiste

91 médecins, soit 65,5%, avaient donc recours au spécialiste :

- 63 demandaient l'avis du neurologue (69,2%)
- 23 n'ont pas précisé la spécialité (25,3%)
- 5 demandaient l'avis du gynécologue-obstétricien (5,5%).

#### 3.14.2. Conduite adoptée.

##### 3.14.2.1. Ceux qui ne modifiaient pas l'Acide valproïque.

23 médecins sur les 27 n'apportaient aucune modification au traitement, soit 85,2%.

4 médecins ne modifiaient pas l'Acide valproïque mais prescrivait une supplémentation en acide folique, soit 14,8%.

#### 3.14.2.2. Ceux qui modifiaient l'Acide valproïque.

Sur les 51 médecins qui stoppaient le traitement en cours :

- 35 ne se prononçaient pas quant au traitement anticomitial de substitution, soit 68,6%, dont 5 proposaient une supplémentation en acide folique
- 10 prescrivait de la Lamotrigine (Lamictal®), soit 19,6%
- 5 consultaient le CRAT, soit 9,8%
- 1 prescrivait de l'Amitriptyline (Laroxyl®), soit 2,0%.

#### 3.14.2.3. Ceux qui ne se prononçaient pas quant à la modification du traitement.

Sur les 61 médecins :

- 42 ne donnaient aucune conduite à tenir, soit 68,8%
- 13 consultaient le CRAT, soit 21,3%
- 4 prescrivait une supplémentation en acide folique, soit 6,6%
- 2 consultaient le dictionnaire Vidal, soit 3,3%.

#### 3.15. Mme N., enceinte de 25 SA, vient vous voir avec son résultat d'écho doppler objectivant une phlébite surale droite. Quel traitement envisagez-vous ?

Sur les 139 médecins interrogés :

- 104 prescrivait un médicament, soit 74,8%, dont :
  - o 103 une héparine, soit 74,1%
  - o 1 prescrivait un AVK non précisé, soit 0,7%
- 22 demandaient l'avis du spécialiste, soit 15,8%
- 8 ne se prononçaient pas, soit 5,8%
- 5 consultaient le CRAT, soit 3,6%.

Concernant les prescriptions d'héparine, on retrouvait :

- une HBPM 66 fois soit 64,0%, dont :
  - o une HBPM non précisée 43 fois (41,7%)
  - o l'Énoxaparine (Lovenox®) 11 fois (10,7%)
  - o la Tinzaparine (Innohep®) 10 fois (9,7%)
  - o la Nadroparine (Fraxiparine®) 2 fois (1,9%)
- une Héparine non fractionnée (Calciparine®) 25 fois soit 24,3%
- une héparine non précisée 12 fois soit 11,7%.

Les mentions « dose curative » et « curatif » étaient précisées 14 fois, « selon le poids » 3 fois et des posologies précisées dans 3 cas : la Tinzaparine prescrite à 5000 UI/jour et à 0,8 ml/jour, l'Énoxaparine à 40mg/jour.

## 4. DISCUSSION.

### 4.1. A propos de la méthodologie.

L'enquête de pratiques que nous avons réalisée fournit de nombreuses informations sur les prescriptions faites par les médecins généralistes de Midi-Pyrénées aux femmes enceintes. Il s'agit de la première étude sur le sujet.

Certes il existe un biais de sélection, inhérent au fait que nous n'avons interrogé que des médecins participant aux formations de fmc-ActionN.

Mais il faut rappeler que la formation médicale continue est non seulement une obligation déontologique<sup>3</sup> mais également depuis 1996 une obligation légale<sup>4</sup> pour tout médecin en exercice (actuellement dans le cadre du développement professionnel continu<sup>5</sup>).

De plus, même si trois des formations au cours desquelles nous avons interrogé les médecins avaient un rapport avec la santé de la femme (contraception, ménopause et biologie de la femme), aucune ne traitait de la grossesse et ne pouvait interférer avec les réponses des sujets interrogés.

Nous pouvons malgré tout nous demander si les médecins ayant rempli le questionnaire étaient les plus intéressés par le sujet et/ou les plus informés.

De plus, à cause du mode de recueil des questionnaires, nous n'avons pas de données concernant les non-répondants.

Notre travail repose uniquement sur les déclarations des médecins, et il peut exister une différence entre ce qui est dit et ce qui est fait.

Afin de s'approcher au plus près des pratiques réelles et ne pas influencer les réponses, nous avons opté pour des questions ouvertes sous forme de vignettes cliniques succinctes.

Leur utilisation pour évaluer les pratiques professionnelles a été étudiée par Peabody et al.<sup>6</sup>, qui ont montré que les vignettes cliniques constituaient un outil fiable d'évaluation de la qualité des pratiques.

Dans la vignette n°8 concernant la cystite, nous aurions dû préciser que l'ECBU avait été réalisé, comme le préconisent les recommandations. En effet, par manque de précision de l'énoncé, 18 médecins ont demandé cet examen complémentaire et n'ont pas répondu en terme de prescription médicamenteuse.

Les questionnaires ont été remplis au cours des formations, et les médecins ont pu communiquer entre eux ou même parfois utiliser leur smartphone afin de chercher des informations. Cependant, ces pratiques se rapprochent assez de l'exercice en cabinet (de groupe et/ou informatisé), qu'il s'agisse de demander l'avis de ses associés ou d'utiliser les ressources informatiques pour l'aide à la prescription.

### 4.2. A propos des résultats.

#### 4.2.1. Participation et représentativité des répondants.

Le taux de participation à notre enquête est très bon. Les médecins interrogés ont paru intéressés par le sujet et motivés pour répondre. La participation a probablement été favorisée par le mode de distribution et de recueil des questionnaires, qui se faisaient en main propre dans le cadre d'une formation.

Notre échantillon se différencie de la population des médecins généralistes de Midi-Pyrénées par 2 aspects :

- une proportion plus importante de femmes dans nos répondants (52,1% versus 42,3%<sup>7</sup>)
- une proportion plus importante de médecins de moins de 40 ans (33,8% versus 10,24%<sup>8</sup>) au détriment des 50 ans et plus (45,1% versus 68,89%<sup>8</sup>).

Comme l'a montré Vanessa Saurel dans sa thèse<sup>9</sup>, ce sont les médecins femmes et les plus jeunes qui réalisent majoritairement le suivi gynécologique chez les médecins généralistes de Midi-Pyrénées. Se sentant plus impliquée, cette population a peut-être été plus motivée pour répondre à notre questionnaire.

On peut également supposer que les médecins plus âgés ont été moins sensibilisés aux besoins de recherche en médecine générale et sont donc moins nombreux à participer à ces travaux.

De plus, les données concernant les participants aux formations où a été distribué le questionnaire montrent une proportion plus importante de femmes (53,8%) que d'hommes (46,2%), ainsi qu'une part plus importante des moins de 40 ans (30,2% des participants). Ceci peut également expliquer les différences observées entre notre échantillon et la population des médecins généralistes de Midi-Pyrénées.

#### 4.2.2. Réalisation de consultations chez la femme enceinte.

97,9% des 142 médecins ayant répondu au questionnaire voient des femmes enceintes en consultation.

63,4% les voient pour le suivi et les pathologies intercurrentes, et 31,7% ne prennent en charge que les pathologies intercurrentes. Ils ont donc pu facilement se mettre en situation pour répondre à notre questionnaire.

Nous avons décidé de retirer pour la suite de l'étude les questionnaires des médecins qui ne voyaient pas de femmes enceintes en consultation, car le but de notre travail est de décrire les pratiques des médecins généralistes qui prescrivent aux femmes enceintes, et non pas une simple analyse des connaissances.

#### 4.2.3. Difficultés rencontrées par les médecins avec la prescription.

94,2% des médecins disent avoir déjà rencontré des difficultés avec la prescription chez la femme enceinte.

Les situations à l'origine de ces difficultés sont des motifs de consultation fréquents en médecine générale, y compris chez la femme enceinte<sup>10,11</sup>.

#### 4.2.4. Les sources d'information.

84,2% des médecins généralistes disent se référer à plus d'une source. Ils semblent utiliser plusieurs moyens d'information afin de confronter les données pour valider leur prescription, ce qui est un moyen de limiter les erreurs.

Les médecins généralistes ont cité majoritairement le CRAT et le Vidal, qui sont des sources fiables d'information sur les médicaments pendant la grossesse.

Dans la pratique quotidienne, on peut souligner le fait que le Vidal aurait tendance à être très prudent voire restrictif dans l'utilisation des médicaments au cours de la grossesse, alors que le CRAT serait plus permissif. Ceci peut conduire dans certains cas à des informations contradictoires, laissant le médecin prescripteur face à ses doutes.

Par exemple, dans le cas du Tramadol, lorsqu'il est écrit dans le Vidal qu' « on ne dispose pas de preuves suffisantes concernant la sécurité d'emploi du tramadol pendant la grossesse dans l'espèce humaine » et qu'il « ne doit donc pas être utilisé chez les femmes enceintes », le CRAT conclut qu'« on pourra avoir recours au tramadol quel que soit le terme de la grossesse ».

De plus, le CRAT ne fournit pas d'information en ligne sur les spécialités homéopathiques, de phytothérapie ou d'aromathérapie. Et en ce qui concerne le Vidal, les informations sur leur utilisation au cours de la grossesse ne sont pas toujours disponibles (comme par exemple pour l'Aromasol® dont le RCP ne donne de conseils que pour la période de l'allaitement).

Ceci nous montre bien que la problématique de la prescription médicamenteuse au cours de la grossesse n'est pas simple et qu'il est important de former et d'informer les médecins généralistes afin qu'ils puissent prescrire en toute connaissance de cause.

#### 4.3. Étude des prescriptions.

Afin d'analyser les réponses à notre enquête, nous avons réalisé un travail de recherche sur les données disponibles pour chaque médicament cité au cours de la grossesse. Ce travail est disponible en annexe 3.

Pour ce qui est des médicaments homéopathiques, de phytothérapie ou d'aromathérapie, nous leur consacrerons un chapitre à part entière plus loin.

##### 4.3.1. Des prescriptions multiples et variées.

Ce qui frappe tout d'abord dans notre enquête, c'est la multiplicité des réponses avec en moyenne 14 propositions différentes par vignette clinique décrivant des situations aiguës et pas moins de 12 principes actifs différents proposés en remplacement du Ramipril.

Ceci est rendu possible tout d'abord par la diversité de l'offre pharmaceutique en France, qui comptabilisait 2800 substances actives (et 11000 spécialités) différentes commercialisées en 2012<sup>12</sup>. Par exemple, le dictionnaire Vidal référence pas moins de 15 substances actives ou association de substances actives différentes dans la classe des antiacides, ce qui laisse au praticien un large choix dans sa prescription.

Ensuite, il existe peu de recommandations écrites sur la prise en charge des pathologies aiguës ayant un chapitre spécifique à la grossesse. Parmi les vignettes cliniques de notre enquête, il n'y a qu'une seule pathologie aiguë dont le traitement au cours de la grossesse a fait l'objet de recommandations : l'infection urinaire. On pourrait penser que l'existence de ce texte aurait uniformisé les prescriptions, ce qui n'est pas le cas dans notre enquête. En effet, l'AFSSAPS propose 4 alternatives thérapeutiques mais dans notre travail 12 antibiotiques différents ont été cités. Même si la grande majorité des prescriptions correspond aux recommandations chez la femme enceinte, il est à noter que plus d'1 prescription sur 5 se trouve être hors recommandations. On notera également que 12,8% des prescriptions correspondent aux recommandations pour le traitement de la cystite aiguë mais simple, c'est-à-dire en dehors de la grossesse. Ceci montre que les recommandations de bonne pratique ne sont pas connues de tous les médecins (y compris ceux faisant de la formation médicale continue), ou du moins pas dans leur intégralité ce qui peut conduire à des erreurs de prescription.

#### 4.3.2. Les pratiques en accord avec notre référentiel.

Dans notre enquête, les situations cliniques aiguës pour lesquelles le taux de prescription en accord avec notre référentiel est le plus haut (supérieur à 75%) sont : la lombalgie, le RGO, la cystite et la toux fébrile (cf. annexe 3).

Pour la cystite, il existe des recommandations de bonne pratique incluant un chapitre sur la grossesse et celles-ci semblent être connues par la majorité des médecins de notre enquête. Pour le RGO et l'infection des voies respiratoires, il existe également des recommandations mais dans lesquelles le cas particulier de la grossesse n'est pas traité. Les médicaments recommandés en première intention dans ces textes ne présentent pas de risque majeur pendant la grossesse, ce qui explique qu'en suivant ces recommandations les prescriptions des médecins dans notre enquête soient en accord avec nos référentiels.

Pour la lombalgie, les recommandations de l'ANAES<sup>13</sup> font reposer le traitement médicamenteux sur les antalgiques, les AINS et les myorelaxants. Dans notre vignette clinique, la patiente n'étant pas soulagée par le Paracétamol, les alternatives étaient la prescription d'antalgiques de palier 2, voire de corticoïdes.

Les antalgiques de palier 2 proposés sont la Codéine et le Tramadol. Dans notre enquête, ce dernier n'a été prescrit que 5 fois alors que la Codéine a été citée 43 fois. Ceci peut s'expliquer par les préoccupations sur la sécurité d'emploi du Tramadol qu'a soulevées l'ANSM<sup>14</sup> et dont les médias généralistes se sont faits massivement l'écho début 2012. De plus, la revue Prescrire a également publié à de nombreuses reprises des avertissements sur les effets indésirables du Tramadol (hypoglycémies, convulsions, atteintes hépatiques<sup>15</sup>), et recommande la Codéine comme palier 2 de premier choix<sup>16</sup>, ce qui peut expliquer la différence de prescription en sa faveur.

#### 4.3.3. Des pratiques à risque minoritaires mais existantes, en aigu comme en chronique.

Nous avons relevé dans notre travail plusieurs prescriptions ou conduites adoptées faisant courir un risque au cours de la grossesse.

Nous retrouvons 6 prescriptions à risque dans les pathologies aiguës, chacune réalisée par un médecin différent.

Tout d'abord, 4 d'entre elles concernent les vasoconstricteurs par voie nasale, prescrits pour le traitement de la rhinite.

Pour beaucoup, les médicaments administrés par voie locale sont moins nocifs que leurs homologues par voie orale, du fait de leur faible passage dans la circulation systémique. Mais faible ne signifie pas nul et ces médicaments peuvent être responsables d'effets indésirables systémiques graves.

Dans le cas des décongestionnants contenant des vasoconstricteurs, la survenue d'accidents neurologiques et cardiovasculaires graves suite à leur administration (y compris par voie nasale) confirme que le passage systémique de ces principes actifs existe et ne doit pas être négligé. Une information sur leur sécurité d'emploi a été émise par l'ANSM<sup>17</sup>, mais elle ne mentionne pas le cas des femmes enceintes, alors même que leur utilisation au cours de la grossesse est associée à des effets indésirables fœtaux et néonataux<sup>18,19,20</sup>.

Il faut garder à l'esprit que l'administration d'un médicament par voie locale n'est pas synonyme d'innocuité, et ceci reste valable y compris en dehors de la grossesse.

Ensuite, nous retrouvons dans notre enquête une prescription d'Ibuprofène pour traiter la lombalgie à 28 SA.

A cette période de la grossesse, le risque de fœtotoxicité suite à la prise d'AINS est majeur et a conduit à leur contre-indication absolue à partir de 24 SA. En 2003, l'AFSSAPS a fait une première piqûre de rappel à l'attention des professionnels de santé<sup>21</sup>. A la suite de cela, une diminution des prescriptions et délivrances d'AINS en fin de grossesse a été relevée dans une étude réalisée en Haute-Garonne<sup>22</sup>. En 2009, suite à la survenue de 2 cas de toxicité fœtale, l'AFSSAPS a procédé à un deuxième rappel<sup>23</sup>, et la revue Prescrire a repris le message en l'étendant à toute la grossesse<sup>24</sup>. Malgré cela, il semble toujours exister des grossesses exposées à ces médicaments.

L'étude réalisée en Haute-Garonne a montré que l'AINS le plus prescrit chez la femme enceinte était l'Ibuprofène (0,9%), qui est celui que nous retrouvons dans notre enquête (1,1%). En médecine générale, il est largement prescrit, souvent en complément du Paracétamol pour les douleurs ou les états fébriles d'origine virale. Le risque de le voir prescrire à une femme enceinte par un médecin non informé de sa fœtotoxicité n'est donc pas négligeable. La banalisation de son utilisation associée à sa disponibilité sans ordonnance soulève un autre problème : celui de l'automédication des femmes enceintes, où là aussi le médecin généraliste joue un rôle important en terme d'information des patientes et de prévention des risques.

Une autre prescription à risque concerne le Sulfaméthoxazole-Triméthoprimine pour le traitement de la cystite à 6 SA.

Le Triméthoprimine est un antagoniste des folates. Des études ont montré une augmentation du risque de malformations congénitales en cas d'exposition au premier trimestre de grossesse : malformations cardiovasculaires, de l'arbre urinaire ou anomalies de fermeture du tube neural<sup>25,26</sup>.

Dans sa réponse, le médecin a mentionné 2 alternatives dans l'ordre suivant : le Céfixime ou le Sulfaméthoxazole-Triméthoprimine. La première fait partie des recommandations pour le traitement des infections urinaires de la femme enceinte, mais la seconde est à éviter au premier trimestre de grossesse. Dans la pratique, il est difficile de savoir lequel des 2 médicaments aurait été prescrit. Le Sulfaméthoxazole-Triméthoprimine est le plus souvent utilisé en médecine générale pour le traitement d'infections urinaires. Celles-ci étant fréquentes en cours de grossesse, il est important de rappeler qu'il est préférable de ne pas utiliser ce médicament au premier trimestre.

En ce qui concerne les traitements dans les pathologies chroniques, les résultats de notre enquête montrent que les efforts en terme d'information des médecins sur les risques médicamenteux au cours de la grossesse doivent être poursuivis.

En effet, seulement 36,7% des médecins ont stoppé l'Acide valproïque et une majorité d'entre eux (43,9%) ne se sont pas prononcés.

Pourtant, l'Acide valproïque est responsable d'effets indésirables majeurs en cas d'exposition au cours de la grossesse. Il est le plus tératogène des anticonvulsifs<sup>27</sup> et des études soulèvent des préoccupations sur le développement à long terme des enfants exposés in utero (QI à 3 ans, 4,5 ans et 6 ans plus bas avec l'Acide valproïque qu'avec les autres antiépileptiques)<sup>28,29,30</sup>. Devant ces réponses, il nous paraît important de rappeler également que toute patiente en âge de procréer traitée par Acide valproïque doit avoir une contraception efficace, ainsi que l'importance de l'information périconceptionnelle chez les patientes traitées par anticonvulsifs.

Près d'un médecin sur cinq a poursuivi l'Acide valproïque. Parmi eux et parmi les médecins qui ne se sont pas prononcés quant au changement d'antiépileptique, 8 prescrivent une supplémentation en acide folique (dosage précisé dans 4 réponses, à 5 mg/jour). Bien que les recommandations soient en faveur d'une supplémentation périconceptionnelle dans la population générale, les études chez les femmes traitées par

antiépileptiques n'ont pas pu mettre en évidence un effet protecteur de l'acide folique sur les malformations liées aux anticonvulsivants<sup>31,32</sup>. En revanche, des études récentes semblent évoquer un effet protecteur sur le développement cognitif des enfants (QI à 6 ans)<sup>30</sup>.

La contre-indication des IEC au cours de la grossesse est mieux connue. En effet, 69,8% des médecins ont modifié le traitement. Nous précisons qu'il n'y a pas eu, pendant la durée de l'étude, de formation ayant pour objet le traitement de l'hypertension qui aurait pu expliquer ce meilleur taux de réponse.

Les IEC sont des médicaments régulièrement prescrits, même de façon initiale, par les médecins généralistes (au contraire de l'Acide valproïque). On peut supposer que les médecins sont plus réceptifs aux informations concernant les traitements qu'ils ont l'habitude de prescrire dans leur activité quotidienne.

Même si ces résultats sont encourageants, il faut mentionner que plus d'un médecin sur cinq ne sait pas s'il y a une contre-indication aux IEC pendant la grossesse.

Les corticoïdes inhalés constituent le traitement de fond de référence de l'asthme, quel que soit son stade.

L'asthme non ou mal contrôlé peut être responsable d'accouchement prématuré, de diminution du poids de naissance, de pathologie hypertensive et accroît la mortalité maternelle et fœtale<sup>33</sup>.

Il est donc essentiel que les médecins sachent que les corticoïdes inhalés peuvent être poursuivis tout au long de la grossesse, sans ajustement posologique nécessaire.

Ceci semble être le cas. Dans notre enquête, 82,0% des médecins ne modifient pas le traitement de la patiente en apprenant sa grossesse.

Lorsque le traitement a été modifié, les alternatives proposées par la moitié des médecins ont été de diminuer d'emblée la posologie du corticoïde inhalé ou de changer le traitement pour un bêta-2 mimétique d'action rapide. Dans les deux cas, ces prescriptions exposent à un risque d'exacerbation de l'asthme, donc d'hypoxémie maternelle pouvant être à l'origine d'une souffrance fœtale.

Il est également essentiel que les médecins informent leurs patientes asthmatiques sur les risques d'une interruption de traitement et sur la sécurité d'utilisation des corticoïdes au cours de la grossesse. Dans l'étude de K. Chambers, 82% des femmes sous corticoïdes inhalés sont inquiètes des risques encourus par leur enfant si elles tombaient enceintes (peur des risques de malformations, de prématurité ou de mort fœtale)<sup>34</sup>. Ainsi, les patientes ont tendance à diminuer voire stopper leur traitement antiasthmatique au début de la grossesse et ceci sans avis préalable de leur médecin<sup>34,35</sup>. Cette diminution est plus importante avec les corticoïdes inhalés (et oraux) qu'avec les bêta-2 mimétiques, probablement par peur d'effets indésirables sur le fœtus<sup>35</sup>. Il faut donc leur expliquer que dans la maladie asthmatique, l'absence de traitement est bien souvent plus préjudiciable à l'enfant et à la mère que la prise du médicament.

#### 4.3.4. Une prescription trop importante de principes peu ou pas évalués.

Un autre aspect intéressant de notre enquête concerne le nombre de prescriptions de Métopimazine. En effet, pour le traitement des nausées, elle est le second principe actif le plus prescrit, avec seulement 6 prescriptions de moins que le Métoclopramide.

Depuis quelques années, des mises en garde circulent sur le risque de troubles cardiaques associés à l'utilisation de la Dompéridone<sup>36,37</sup>. Les antiémétiques à la disposition des médecins généralistes et les plus fréquemment utilisés dans la population générale sont donc la Métopimazine et le Métoclopramide.

Le problème est que la Métopimazine, neuroleptique « caché » appartenant à la classe des phénothiazines, n'a jamais été étudiée chez la femme enceinte. Nul ne peut dire quels sont les risques d'une exposition en cours de grossesse mais malgré cela, la Métopimazine est largement prescrite par les médecins de notre enquête.

Les nausées/vomissements étant un symptôme très fréquent au cours de la grossesse (45 à 89% des femmes enceintes<sup>38</sup>), on peut donc supposer qu'un nombre non négligeable d'entre elles se retrouvera exposé à un médicament dont la sécurité d'utilisation n'a jamais été évaluée dans ce cas.

#### 4.3.5. Une pratique à part : la non-prescription.

Nous nous sommes interrogés également sur le taux de non-prescription dans le cas de la lombalgie. En effet, 36,7% des médecins n'ont pas prescrit d'autre antalgique, alors que la patiente n'était pas soulagée par le Paracétamol et la kinésithérapie.

Bien que nous ayons demandé aux médecins de justifier leur choix de ne rien prescrire, aucun d'eux ne nous a apporté d'explication.

Une étude norvégienne a montré que le nombre de prescriptions d'opioïdes chez les femmes enceintes était inférieur à celui chez les femmes de la population générale, et que celui-ci avait tendance à diminuer avec l'avancement de la grossesse<sup>39</sup>.

Il est probable que la crainte d'effets indésirables fœtaux et néonataux, mais aussi maternels, soit un frein à la prescription des opioïdes au cours de la grossesse.

Mais une douleur non traitée est un facteur de stress physique et psychique, et le stress maternel peut avoir des effets sur la grossesse, avec notamment un risque accru d'accouchement prématuré et d'hypotrophie néonatale<sup>40</sup>.

De même, dans le traitement de l'insomnie, 28,1% des médecins n'ont rien prescrit de plus, probablement par peur des effets indésirables des médicaments à visée sédatrice et du risque d'accoutumance ou de difficulté de sevrage. Ceci explique aussi le fort pourcentage de prescription d'homéopathie et de phytothérapie dans ce cas, sur lequel nous allons revenir plus loin.

Dans la vignette clinique sur la rhinite, 28,1% des médecins n'ont rien prescrit. Dans un cas comme celui-ci, la non-prescription peut être une option acceptable, du fait de la bénignité du symptôme, de la forte probabilité d'une guérison spontanée et du risque faible de complications sans traitement.

#### 4.3.6. Médecines non conventionnelles et grossesse.

L'homéopathie, la phytothérapie et l'aromathérapie font partie des médecines non conventionnelles. Ces pratiques bénéficient auprès des patients et parfois des prescripteurs d'une image de médecine plus « douce », moins nocive que l'allopathie avec un risque d'effets indésirables plus faible. Mais les données scientifiques sur l'efficacité et les effets indésirables de ces traitements sont trop peu nombreuses pour pouvoir en tirer des conclusions.

Les médecins généralistes ont parfois recours à ces thérapeutiques non conventionnelles alors même qu'ils n'ont pas eu de formation spécifique. Dans notre enquête, des prescriptions d'homéopathie ont été réalisées dans chacune des situations aiguës, parfois même dans toutes les vignettes cliniques d'un même questionnaire. Il aurait pu être d'intéressant d'avoir des informations concernant le nombre de médecins de notre enquête ayant une activité complémentaire d'homéopathe, afin de différencier leur prescription de celle des médecins généralistes n'ayant pas un mode d'exercice particulier.

Dans la plupart des cas, que ce soit dans la population générale ou dans le cas particulier de la grossesse, ces prescriptions sont réalisées dans des situations où le médecin (et/ou le patient) redoute les effets indésirables du traitement allopathique. Parfois, c'est l'effet placebo qui est recherché par le prescripteur.

Un exemple courant est le traitement de l'insomnie, où les médecins généralistes sont de plus en plus prudents avec la prescription des hypnotiques, par crainte d'effets indésirables somatiques ou de la survenue d'une dépendance au médicament. Dans les recommandations de l'HAS<sup>41</sup>, l'usage de la phytothérapie est ainsi mentionné comme traitement symptomatique de l'insomnie, au titre de sédatif léger et en alternative aux hypnotiques.

Au cours de la grossesse, le médecin redouble de prudence, puisqu'aux effets indésirables maternels s'ajoutent ceux pour le fœtus ou le nouveau-né, et il se tourne donc vers des thérapeutiques qu'ils jugent moins toxiques. L'homéopathie par son principe d'infinitésimalité, et la phytothérapie parce que naturelle, jouissent d'une réputation d'innocuité. Ceci explique pourquoi dans notre enquête, elles arrivent respectivement en première et deuxième position des traitements les plus prescrits contre l'insomnie en fin de grossesse. A elles deux, elles représentent 75% des prescriptions de première intention dans ce cas. Mais les effets de ces traitements restent encore bien mal connus, encore plus au cours de la grossesse, et la question de la positivité de leur balance bénéfice-risque reste posée.

Outre le manque de données disponibles sur leur sécurité d'utilisation au cours de la grossesse, les thérapies non conventionnelles peuvent également faire courir un risque à la patiente et au fœtus si elles retardent la mise en place d'un traitement curatif efficace. Dans notre enquête, nous retrouvons une prescription de teinture-mère de Cranberry en traitement de la cystite, sans qu'il y ait de traitement antibiotique associé. L'infection n'aurait donc pas été traitée, ce qui expose à un risque de complications propres à la pathologie mais également de prématurité et d'hypotrophie fœtale. De plus, le fœtus aurait été exposé à un médicament non évalué et contenant de l'alcool.

Voici ce qu'il faut retenir de l'utilisation de ces thérapies non conventionnelles au cours de la grossesse :

- en homéopathie, les basses dilutions (DH) sont bien plus concentrées que les hautes dilutions (CH) et on préfère les éviter au cours de la grossesse. Il faut également se méfier des traitements complexes qui associent différentes substances dont certaines peuvent être en basse dilution ou allopathique (cf. annexe 3), et des présentations en solution buvable qui contiennent une quantité d'alcool non négligeable et sont donc déconseillées chez la femme enceinte.  
Pour les mêmes raisons, on évitera les teintures-mères, plus fortement concentrées en principe actif et contenant de l'alcool.
- les données concernant l'utilisation de la phytothérapie au cours de la grossesse sont insuffisantes pour éliminer tout risque pour le fœtus<sup>42</sup>. De plus, il existe un doute sur les effets de certaines plantes possédant des propriétés ocytociques ou pouvant avoir un rôle de perturbateur endocrinien<sup>43</sup>.
- les huiles essentielles sont des substances puissantes, pouvant être à l'origine d'effets indésirables locaux (irritation et photosensibilisation) mais également généraux, et ce quelle que soit la voie d'administration (risques de toxicité hépatique, néphrologique ou neurologique). Leur risque tératogène ou fœtotoxique n'a jamais été étudié. Ainsi l'aromathérapie est déconseillée au cours de la grossesse.

#### 4.3.7. Concernant les posologies et les durées de prescription.

Nous avons pu relever certaines erreurs, notamment dans les prescriptions d'antibiotiques, en nous basant sur les recommandations<sup>44,45</sup> et sur les RCP disponibles dans le dictionnaire Vidal.

Dans la cystite, le Céfixime a été prescrit à la bonne posologie journalière mais pendant seulement 4 jours, ce qui correspond à la durée de traitement possible à posologie efficace avec une seule boîte de médicament (une boîte contenant 8 comprimés).

La Nitrofurantoïne a été prescrite pour 5 jours à 4 reprises et l'Amoxicilline pour une durée de 3 jours dans une prescription, toutes deux à posologie efficace. Cette durée de traitement correspond à celle des traitements courts, réalisables en dehors de la grossesse.

Nous retrouvons une prescription de Norfloxacine dont l'indication, la posologie journalière et la durée correspondent aux recommandations dans le cas d'une cystite aiguë simple.

Un médecin a prescrit l'Amoxicilline à une posologie journalière inférieure à celle recommandée (500mg 3 fois par jour) et pour une durée supérieure (8 jours). Dans le dictionnaire Vidal, la posologie usuelle mentionnée de l'Amoxicilline est de 1g à 1,5 ou 2g/jour, en 2 ou 3 prises, sans qu'il soit fait mention du cas particulier de la cystite. La durée du traitement a peut-être été influencée par le conditionnement des gélules, la prise quotidienne de 3 gélules pendant 8 jours correspondant exactement au contenu de 2 boîtes de médicament.

Dans l'infection respiratoire, l'Amoxicilline seule ou associée à l'Acide clavulanique a été prescrite à des posologies journalières de 2g dans 21 questionnaires, ce qui correspond au RCP mais se trouve être inférieur à la posologie recommandée.

Une durée trop courte de prescriptions a été retrouvée dans 22 questionnaires. Dans 1 cas, elle concerne un principe actif non mentionné dans les recommandations.

Dans la majorité des cas, le raccourcissement de la durée de prescription (associé à la diminution de la posologie journalière dans 6 cas) fait correspondre le nombre total d'unités nécessaires au traitement (comprimés ou sachets) à un nombre entier de boîtes de conditionnement. Par exemple, 3 boîtes contenant chacune 6 comprimés à 1g d'Amoxicilline permettent 6 jours de traitement à la dose journalière de 3g.

Cette conduite peut avoir deux explications. Il peut s'agir soit de limiter les dépenses de santé, en évitant la délivrance d'une boîte supplémentaire qui ne serait pas totalement utilisée (ceci est parfois suggéré par certains logiciels informatiques d'aide à la prescription), soit d'éviter la constitution par le patient d'une réserve de médicament pouvant servir à une automédication ultérieure.

On peut supposer que ces prescriptions pourraient se retrouver également dans la population générale, car elles ne nous semblent pas guidées par une volonté de diminuer les posologies ou les durées en raison de la grossesse.

L'étude des posologies a mis en évidence une utilisation de la Doxylamine à 3 comprimés soit 45 mg par jour, ce qui peut exposer à un risque de somnolence non négligeable.

Dans le cas de la thrombose veineuse profonde, l'Énoxaparine a été prescrite une fois à la posologie utilisée en traitement préventif, alors que nous nous trouvons dans une situation curative.

La Tinzaparine a été prescrite une fois à un dosage ne correspondant à aucun des conditionnements existants mais se rapprochant des doses préventives, et une fois au dosage correspondant au traitement curatif dans le cas d'une personne pesant 90kg.

Ces erreurs de posologie semblent liées plus à l'impossibilité pour les médecins d'accéder à une source d'aide à la prescription, qu'à une vigilance particulière du fait de la grossesse.

#### 4.4. Synthèse et perspectives.

La prescription médicamenteuse au cours de la grossesse est une problématique à laquelle de plus en plus de médecins généralistes se retrouvent confrontés, de par leur rôle d'interlocuteur privilégié en cas de pathologie intercurrente à la grossesse ou dans le cadre du suivi normal.

Une étude de 2008 interrogeant les médecins généralistes de Midi-Pyrénées avait déjà mis en évidence une méconnaissance des risques tératogènes ou fœtotoxiques des médicaments<sup>46</sup>. Notre enquête vient confirmer ces résultats, et montre que les besoins en terme de formation dans ce domaine sont toujours existants. La publication d'un numéro spécial de la revue Prescrire intitulé « Femmes enceintes et médicaments » en Août 2013 témoigne de la prise de conscience de celui-ci.

D'après notre travail, voici les points sur lesquels il paraît important de communiquer :

- la contre-indication au cours de la grossesse des AINS, y compris l'Ibuprofène, et des décongestionnants contenant des vasoconstricteurs, et ce quelle que soit leur voie d'administration.
- l'Acide Valproïque est le plus tératogène des anticonvulsivants, et sa présence sur l'ordonnance d'une femme en âge de procréer doit mettre le médecin en alerte. Une patiente sous traitement doit pouvoir bénéficier d'une prise en charge spécialisée dès la période pré-conceptionnelle.
- la contre-indication des médicaments du système rénine-angiotensine (IEC, ARA-2 et Aliskirene), notamment à partir du deuxième trimestre.
- la nécessité de poursuivre les corticoïdes inhalés chez les patientes asthmatiques, tout au long de la grossesse et ce sans adaptation posologique.
- la possibilité d'utiliser la Codéine en cas de douleurs non soulagées par un antalgique de palier 1.
- l'absence d'évaluation pendant la grossesse de certains médicaments pourtant largement prescrits dans la population générale, comme la Métopimazine ou le Tramadol.
- le manque de données concernant l'utilisation de l'homéopathie, la phytothérapie et l'aromathérapie au cours de la grossesse.

Notre étude étant déclarative et réalisée en dehors du cabinet médical (donc sans accès aux ressources humaines ou informatiques possibles lors d'une consultation), il serait intéressant de pouvoir comparer nos résultats avec les pratiques réelles des médecins généralistes.

## 5. CONCLUSION.

Les médecins généralistes, par leur rôle majeur dans les soins de premier recours et l'évolution démographique décroissante des spécialistes en gynécologie-obstétrique, sont de plus en plus impliqués dans le suivi des femmes enceintes et restent leur interlocuteur privilégié en cas de petits maux ou de pathologies intercurrentes plus sévères.

Dans cette population particulière, la prescription médicamenteuse est plus encore source d'interrogations et d'inquiétudes, que ce soit pour la future maman mais aussi pour le prescripteur.

En effet, il s'agit pour celui-ci de mettre en balance le bénéfice maternel attendu et les risques pour l'enfant à naître, qu'il s'agisse d'un traitement ponctuel ou bien chronique. Une méconnaissance de ces risques peut conduire à des effets délétères pour le futur enfant, mais également parfois à une prise de décision inadaptée mettant en jeu le pronostic maternel.

Le médecin généraliste a également un rôle important dans l'information de la future maman, en la prévenant des dangers de certains médicaments disponibles sans ordonnance mais aussi en la rassurant pour éviter des prises de risque liées à une crainte injustifiée vis à vis du médicament.

Notre travail constitue donc un premier état des lieux des pratiques des médecins généralistes en terme de prescription médicamenteuse chez la femme enceinte.

Celui-ci a permis de mettre en évidence une multiplicité des prescriptions et une assez bonne connaissance des recommandations de bonne pratique.

Mais il soulève également des préoccupations, concernant notamment le manque de connaissance des risques tératogènes ou fœtaux de certains médicaments (comme l'Acide valproïque et les décongestionnants contenant des vasoconstricteurs), et la prescription massive de principes actifs dont l'utilisation au cours de la grossesse n'a jamais, sinon très peu, été évaluée (comme la Métopimazine ou la phytothérapie).

Il nous paraît donc important de poursuivre les efforts en terme de communication auprès des médecins généralistes, en insistant sur les points que notre travail a permis de mettre en avant. Des fiches-mémo, par exemple, reprenant les traitements pour chaque pathologie, pourraient être un outil pratique utilisable par les médecins généralistes dans leur activité quotidienne (cf. annexe 4). Il est également important de rappeler les principes d'une prescription éclairée chez la femme enceinte, afin de pouvoir soigner sans porter préjudice à la mère ou à son enfant.

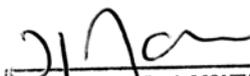
Toulouse le 18.10.13

Vu permis d'imprimer  
Le Doyen de la Faculté  
de Médecine Purpan  
J.P. VINEL



Vu le Président

le 14/10/13

  
Professeur Jean-Louis MONTASTRUC  
Laboratoire de Pharmacologie  
Médicale et Clinique  
FACULTE DE MEDECINE  
37 allées Jules Guesde  
31000 TOULOUSE

## **BIBLIOGRAPHIE**

- <sup>1</sup> Hurault-Delarue C, Lacroix I, Vidal S, et al. Médicaments et grossesse : étude dans la base de données EFEMERIS 2004-2008. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* 2011;39:554-58.
- <sup>2</sup> ICD-10 Version 2010. Disponible sur <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/T78.4>
- <sup>3</sup> Code de déontologie médicale, article 11 (article R.4127-11 du code de la santé publique) : « Tout médecin entretient et perfectionne ses connaissances dans le respect de son obligation de développement professionnel continu ». Disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idArticle=LEGIARTI000025843562&idSectionTA=LEGISCTA000006196408&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20130801>
- <sup>4</sup> Ordonnance n°96-345 du 24 avril 1996 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins. Article L. 367-2. Disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000192992&fastPos=1&fastReqId=2103523132&categorieLien=id&oldAction=rechTexte>
- <sup>5</sup> Code de santé publique. Article n°4133-1 modifié par la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 article 59. Disponible sur [http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=806FAEB3DDA36D057712AAC9AD8331D2.tpdjo01v\\_2?idSectionTA=LEGISCTA000020897552&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20130802](http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=806FAEB3DDA36D057712AAC9AD8331D2.tpdjo01v_2?idSectionTA=LEGISCTA000020897552&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20130802)
- <sup>6</sup> Peabody J, Luck J, Glassman P, et al. Measuring the Quality of Physician Practice by Using Clinical Vignettes: A Prospective Validation Study. *Annals of Internal Medicine* 2004;141(10):771-80.
- <sup>7</sup> Conseil National de l'Ordre des Médecins. Atlas de la démographie médicale en France. Situation au 1<sup>er</sup> janvier 2013. Page 154.
- <sup>8</sup> Conseil National de l'Ordre des Médecins. La démographie médicale à l'échelle des bassins de vie en région Midi-Pyrénées. Situation au 1<sup>er</sup> juin 2011. Page 34.
- <sup>9</sup> Saurel V. Prise en charge de l'infertilité en soins primaires : enquête auprès des médecins généralistes libéraux de Midi-Pyrénées. Thèse d'exercice en Médecine générale, Université Toulouse III - Paul Sabatier, 2013, 86p.
- <sup>10</sup> Agnès A, Le Goaziou MF. Les motifs de consultation obstétricaux en médecine générale. Etude descriptive réalisée dans le département du Rhône. *Exercer* 2006;78:90-97.
- <sup>11</sup> Alexanian C. Quelle est l'activité du médecin généraliste au cours de la grossesse et du post-partum ? (à partir de l'étude ECOGEN) Thèse d'exercice en Médecine, Université de Rouen, UFR Médecine et Pharmacie, 2013, 58p.
- <sup>12</sup> ANSM. Analyse des ventes de médicaments en France en 2012. Rapport 2013. Disponible sur [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr)
- <sup>13</sup> ANAES. Prise en charge diagnostique et thérapeutique des lombalgies et lombosciatiques communes de moins de trois mois d'évolution. 2000. Disponible sur <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/lombal.pdf>

<sup>14</sup> ANSM. Surveillance des stupéfiants et des psychotropes. Médicaments à risque d'usage détourné ou de dépendance. Disponible sur <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/%28offset%29/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/%28offset%29/0>

<sup>15</sup> Prescrire Rédaction. Tramadol : atteintes hépatiques. Hypoglycémies dues au tramadol. *Rev Prescrire* 2011;31(337):831.

<sup>16</sup> Prescrire Rédaction. Tramadol+paracétamol : à éviter, comme le tramadol non associé. *Rev Prescrire* 2013;33(355):347.

<sup>17</sup> ANSM. Décongestionnants de la sphère ORL renfermant un vasoconstricteur : Mise en garde de l'ANSM - Point d'information. 2012. Disponible sur <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Decongestionnants-de-la-sphere-ORL-renfermant-un-vasoconstricteur-Mise-en-garde-de-l-ANSM-Point-d-information/%28language%29/fre-FR>

<sup>18</sup> Werler MM. Teratogen Update : Pseudoephedrine. *Birth Defects Research (Part A)* 2006;76(6):445-52.

<sup>19</sup> Yau WP, Mitchell AA, Lin KJ, et al. Use of Decongestants During Pregnancy and the Risk of Birth Defects. *Am J Epidemiol* 2013;178(2):198-208.

<sup>20</sup> Prescrire Rédaction. Femmes enceintes et médicaments utilisés dans les infections ORL. *Rev Prescrire* 2013;33(358):620-28.

<sup>21</sup> Duneton P. Rappel sur la contre indication de tous les AINS à partir du 6<sup>e</sup> mois de la grossesse, lettre aux professionnels de santé. AFSSAPS 2003. Disponible sur <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Rappel-sur-la-contre-indication-de-tous-les-AINS-a-partir-du-debut-du-6eme-mois-de-la-grossesse/%28language%29/fre-FR>

<sup>22</sup> Hurault C, Lacroix I, Bourrel R, et al. Prescriptions et délivrances d'anti-inflammatoires non stéroïdiens après le 6<sup>e</sup> mois de grossesse : impact d'une lettre d'information envoyée par les autorités de santé. *La Presse Médicale* 2008;37:767-74.

<sup>23</sup> Marimbert J. Rappel sur la contre-indication des AINS à partir du début du 6<sup>ème</sup> mois de la grossesse, quelle que soit la voie d'administration, lettre aux professionnels de santé. AFSSAPS 2009. Disponible sur <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Rappel-sur-la-contre-indication-des-AINS-a-partir-du-debut-du-6eme-mois-de-la-grossesse-quelle-que-soit-la-voie-d-administration>

<sup>24</sup> Prescrire Rédaction. AINS : à éviter durant toute la grossesse. *Rev Prescrire* 2009;29(307):339.

<sup>25</sup> Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, et al. Folic Acid Antagonists during Pregnancy and the Risk of Birth Defects. *N Engl J Med* 2000;343:1608-14.

<sup>26</sup> Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, et al. The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a population based case-control study. *Reproductive Toxicology* 2001;15(6):637-46.

<sup>27</sup> Hernandez-Diaz S, Smith CR, Shen A, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012;78(21):1692-99.

- <sup>28</sup> Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Antiepileptic Drugs. *N Engl J Med* 2009;360(16):1597-1605.
- <sup>29</sup> Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Effects of fetal antiepileptic drug exposure. Outcomes at age 4.5 years. *Neurology* 2012;78(16):1207-14.
- <sup>30</sup> Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurology* 2013;12:244-52.
- <sup>31</sup> Kjaer D, Horvath-Puho E, Christensen J, et al. Antiepileptic drug use, folic acid supplementation, and congenital abnormalities: a population-based case-control study. *BJOG* 2008;115:98-103.
- <sup>32</sup> Morrow JI, Hunt SJ, Russell AJ, et al. Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:506-11.
- <sup>33</sup> Rocklin RE. Asthma, asthma medications and their effects on maternal/fetal outcomes during pregnancy. *Reproductive Toxicology* 2011;32(2):189-97.
- <sup>34</sup> Chambers K. Asthma education and outcomes for women of childbearing age. *Case Manager* 2003;14(6):58-61.
- <sup>35</sup> Enriquez R, Wu P, Griffin MR, et al. Cessation of asthma medication in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(1):149-53.
- <sup>36</sup> Denonain F, Malbezin M. Lettre aux professionnels de santé - Médicaments à base de dompéridone et sécurité d'emploi cardiovasculaire. 2011. Disponible sur <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Medicaments-a-base-de-domperidone-et-securite-d-emploi-cardiovasculaire-Lettre-aux-professionnels-de-sante/%28language%29/fr-FR>
- <sup>37</sup> Prescrire Rédaction. Domperidone : des troubles du rythme ventriculaire et des morts subites (suite). *Rev Prescrire* 2012;32(341):196.
- <sup>38</sup> Thoulon JM. Petits maux de la grossesse. *EMC-Gynécologie Obstétrique* 2005;2:227-37.
- <sup>39</sup> Handal M, Engeland A, Ronning M, et al. Use of prescribed opioid analgesics and co-medication with benzodiazepines in women before, during, and after pregnancy: a population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:953-60.
- <sup>40</sup> Cardwell MS. Stress: Pregnancy Considerations. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2013; 68(2):119-29.
- <sup>41</sup> SFTG-HAS. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. 2006. Disponible sur [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rpc\\_sftg\\_insomnie\\_-\\_recommandations.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rpc_sftg_insomnie_-_recommandations.pdf)
- <sup>42</sup> Holst L, Nordeng H, Haavik S. Use of herbal drugs during early pregnancy in relation to maternal characteristics and pregnancy outcome. *Pharmacoepidemiology and Drug safety* 2008; 17:151-59.

<sup>43</sup> Johns T and Sibeko L. Pregnancy Outcomes in Women Using Herbal Therapies. Birth Defects Research (Part B) 2003;68:501–04.

<sup>44</sup> AFSSAPS. Recommandations de bonne pratique. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. 2008. Disponible sur [www.infectiologie.com](http://www.infectiologie.com)

<sup>45</sup> AFSSAPS. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. 2010. Disponible sur [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr)

<sup>46</sup> Damase-Michel C, Pichereau J, Pathak A, et al. Perception of teratogenic and foetotoxic risk by health professionals: a survey in Midi-Pyrenees area. Pharmacy Practice 2008;6:15-19.

## ANNEXES

### ANNEXE 1 : Questionnaire distribué aux médecins généralistes.

#### ENQUETE AUPRES DES MEDECINS GENERALISTES SUR LA PRESCRIPTION MEDICAMENTEUSE AU COURS DE LA GROSSESSE

Bonjour.

Interne en médecine générale, je souhaiterais solliciter votre participation pour mon travail de thèse. Celui-ci est dirigé par le Dr Brigitte Escourrou, médecin généraliste et membre du DUMG, et le Dr Christine Damase-Michel, Unité reproduction, grossesse et allaitement, Service de Pharmacologie Médicale.

Il s'agit d'une enquête de pratiques concernant les prescriptions médicamenteuses des médecins généralistes aux femmes enceintes.

Pour ceci, il suffit de remplir le questionnaire suivant. Le recueil est anonyme et nécessite une dizaine de minutes.

Merci pour votre aide.

Hélène ROCHE.

1. Données socio-démographiques.

- Vous êtes :  une femme  
 un homme

➤ Vous avez :

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> moins de 30 ans | <input type="checkbox"/> de 50 à 59 ans |
| <input type="checkbox"/> de 30 à 39 ans  | <input type="checkbox"/> 60 ans et plus |
| <input type="checkbox"/> de 40 à 49 ans  |   |

➤ Vous exercez en milieu :  urbain

- rural  
 semi-rural

2. Voyez-vous des femmes enceintes en consultation ? Si oui, pour quel motif ?

- oui :  suivi de grossesse  
 pathologie intercurrente  
 les deux  
 non

3. Avez-vous déjà rencontré des difficultés avec la prescription médicamenteuse chez la femme enceinte ?

- jamais    parfois    souvent    toujours

Si oui, dans quelle(s) situation(s) (3 max) ?

.....  
.....  
.....

4. Citez vos sources d'information lorsque vous vous interrogez sur médicaments et grossesse (3 maximum).

.....

.....  
.....

Les questions suivantes concernent ***exclusivement les prescriptions***  
***MEDICAMENTEUSES*** (allopathie, homéopathie, phytothérapie...). On considèrera que  
***les règles hygiéno-diététiques ont déjà été données.***

Répondez le plus précisément possible : ***nom du médicament (DCI ou spécialité), voie  
d'administration, posologie et durée, comme si vous rédigez l'ordonnance.***

Si vous ne prescrivez rien, notez « rien » et justifiez votre choix.

5. Mme A., enceinte de 28 SA, consulte pour une lombalgie aiguë commune persistante malgré traitement par Paracétamol et kinésithérapie. Que lui prescrivez-vous ?

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

6. Mme B., enceinte de 9 SA, consulte pour des nausées matinales invalidantes. Votre examen clinique est normal. Quel traitement lui prescrivez-vous ?

.....  
.....  
.....  
.....

7. Mme C., enceinte de 34 SA, consulte pour un reflux gastro-oesophagien persistant malgré les mesures hygiéno-diététiques. Quel traitement lui proposez-vous ?

.....  
.....  
.....

8. Mme E., enceinte de 6 SA, consulte pour une cystite. Elle n'en a jamais fait auparavant. Quel traitement lui prescrivez-vous ?

.....  
.....  
.....

9. Mme G., bientôt au terme de sa grossesse, a du mal à trouver le sommeil. Ceci dure depuis plusieurs semaines et elle est épuisée. Elle voudrait « quelque chose pour pouvoir récupérer » avant l'accouchement. Que faites-vous ?

.....  
.....  
.....

10. Mme I., enceinte de 38 SA, consulte pour une rhinite persistante. Elle fait des lavages de nez avec du sérum physiologique, mais ne voit pas d'amélioration. Elle est toujours gênée, surtout la nuit. Que pouvez-vous lui prescrire ?

.....  
.....  
.....  
.....

11. Mme J., enceinte de 10 SA, consulte pour une toux fébrile avec des expectorations purulentes. Quelle est votre prescription ?

.....  
.....  
.....  
.....

12. Mme K., hypertendue connue et traitée par Ramipril 5 mg, consulte pour son renouvellement de traitement et vous annonce qu'elle souhaite arrêter sa contraception en vue d'une grossesse. Pensez-vous qu'il est nécessaire de changer son traitement antihypertenseur ? Si oui, pour quel autre médicament ?

.....  
.....  
.....  
.....

13. Mme L., asthmatique, consulte pour le renouvellement de son traitement par corticoïde inhalé. Elle vous annonce qu'elle est enceinte. Allez-vous modifier votre ordonnance ? Si oui, comment ?

.....  
.....  
.....  
.....

14. Mademoiselle M., vient d'arriver dans notre région pour se rapprocher de son ami qui travaille dans la banlieue toulousaine. Ils envisagent de fonder une famille. Elle est épileptique traitée par Dépakine® depuis l'âge de 10 ans et vous demande d'être son médecin traitant. Pensez-vous qu'il est nécessaire de modifier son traitement ? Si oui, que proposez-vous ?

.....  
.....  
.....  
.....

15. Mme N., enceinte de 25 SA, vient vous voir avec son résultat d'écho doppler objectivant une phlébite surale droite. Quel traitement envisagez-vous ?

.....  
.....  
.....  
.....

Ca y est, vous avez terminé.  
Si cela vous intéresse, les résultats de ce travail pourront vous être transmis ultérieurement.  
En vous remerciant de votre participation, cordialement.  
Hélène ROCHE

**ANNEXE 2 : Situations dans lesquelles les médecins généralistes rencontrent des difficultés de prescription.**

Situations N =183		Nombre (%)	
Infectiologie N=45	Infections non spécifiques	34	18,6%
	Infections uro-génitales	5	2,7%
	Zona	1	0,55%
	Contact varicelle	1	0,55%
	Teigne	1	0,55%
	Gale	1	0,55%
	Tænia	1	0,55%
	Vaccination	1	0,55%
Psychiatrie N=24	Syndrome dépressif	11	6,0%
	Syndrome anxieux	4	2,2%
	Troubles du sommeil	3	1,6%
	Non précisés	6	3,3%
Douleurs		16	8,7%
Cardiovasculaire N=13	HTA	11	6,0%
	Thrombo-embolie	1	0,55%
	Non précisé	1	0,55%
Rhumatologie N=11	Rachialgie	6	3,3%
	Polyarthrite rhumatoïde	1	0,55%
	Non précisé	4	2,2%
Médicament autorisé ou non		10	5,5%
Digestif N=9	Vomissements	5	2,7%
	Maladie de Crohn	2	1,1%
	Hémorroïdes	1	0,55%
	Trouble digestif non précisé	1	0,55%
Neurologie N=8	Épilepsie	5	2,7%
	Migraine	2	1,1%
	Névralgie trijumeau	1	0,55%

Voies aériennes N=7	Toux	3	1,6%
	Asthme	2	1,1%
	Rhinite	1	0,55%
	ORL non précisé	1	0,55%
Allergie N=6	Médicamenteuse	2	1,1%
	Non spécifique	4	2,2%
Fièvre		4	2,2%
Réévaluation des traitements de pathologies chroniques		4	2,2%
Pathologies intercurrentes		4	2,2%
Pathologies non courantes		3	1,6%
Traitement anti-inflammatoire		2	1,1%
Toutes les situations		2	1,1%
Prise de médicaments avant la découverte de la grossesse		2	1,1%
Traumatismes		1	0,55%
Syndrome inflammatoire		1	0,55%
Indication des immunoglobulines		1	0,55%
Patiente faisant le Ramadan		1	0,55%
Ne pas pouvoir prescrire un médicament du fait de la toxicité fœtale		1	0,55%
Automédication		1	0,55%
Alternative à la pharmacologie		1	0,55%
En régulation		1	0,55%
Association de produits		1	0,55%
Acceptation de l'abstention thérapeutique en cas de virose		1	0,55%
Éviter les médicaments au 1 <sup>er</sup> trimestre		1	0,55%
Traitement de confort		1	0,55%
Impasse thérapeutique		1	0,55%

### **ANNEXE 3 : Données actuelles disponibles concernant l'utilisation au cours de la grossesse des médicaments cités dans les questionnaires.**

Nous avons recherché les données disponibles sur les différents médicaments cités, afin de pouvoir établir un référentiel de prescription dans chaque situation et ainsi d'étudier les pratiques des médecins interrogés.

#### 1. Mme A., enceinte de 28 SA, consulte pour une lombalgie aiguë commune persistante malgré traitement par Paracétamol et kinésithérapie. Que lui prescrivez-vous ?

##### 1.1. Notre référentiel.

- Le Paracétamol codéiné.

C'est l'antalgique de palier 2 le mieux évalué.

Une étude norvégienne portant sur une cohorte de 2666 femmes dont le fœtus avait été exposé à la codéine (seule ou associée au paracétamol) n'a pas retrouvé de différence du taux de malformation congénitale ou du taux de survie entre les enfants exposés et non-exposés<sup>1</sup>. Une association avec un taux de césarienne non programmée et d'hémorragie du post-partum plus important avec l'utilisation de codéine au troisième trimestre a été mise en évidence, ainsi que de rares cas de syndrome de sevrage néonatal<sup>2,3</sup>.

- Les corticoïdes (Prednisone, Prednisolone ou autre non précisé).

Ce sont les seuls anti-inflammatoires utilisables pendant la grossesse.

Leur utilisation chez la femme enceinte a le plus souvent été évaluée pour le traitement de l'asthme.

L'utilisation de corticoïdes au cours de la grossesse a été reliée à des retards de croissance intra-utérins et des poids de naissance au terme de la grossesse plus faibles chez les enfants exposés<sup>4</sup>.

Les données concernant leur utilisation au premier trimestre de grossesse sont discordantes sur le risque tératogène, et notamment le risque de fentes labio-palatines<sup>5,6,7</sup>.

Un cas d'insuffisance surrénalienne aiguë néonatale a également été observé<sup>8</sup>.

Un suivi à long terme des enfants exposés in utero à la Prednisone n'a pas mis en évidence d'effets indésirables sur le développement physique, psychomoteur ni immunologique<sup>9</sup>.

Dans notre enquête, 75,5% des prescriptions sont conformes à notre référentiel.

##### 1.2. Les médicaments non/peu évalués.

- Le Tramadol.

Il n'existe que très peu de données concernant son utilisation au premier trimestre de grossesse. Une étude prospective a mis en évidence une augmentation des fausses couches spontanées sans augmentation du risque tératogène<sup>10</sup> sur un faible échantillon, mais ces résultats doivent être mis en balance avec l'absence d'étude de cohorte ou cas-témoins plus importante.

Aux second et troisième trimestres, il existe 4 cas rapportés de syndrome de sevrage néonatal après une exposition in utero au long cours<sup>11,12,13,14</sup>.

- Le Néfopam.

Il n'existe ni études animales ni données humaines. Ces effets atropiniques pourraient être à l'origine de troubles neurologiques fœtaux et néonataux<sup>15</sup>.

- Le Tétrazépam.

Il n'existe pas de données au premier trimestre. Son appartenance à la classe des benzodiazépines laisse supposer un risque d'accouchement prématuré, de faible poids de naissance et de problèmes respiratoires néonataux<sup>16</sup>.

A noter que le Tétrazépam a été retiré du marché en Juillet 2013, du fait du risque de réactions cutanées graves.

- L'Harpagophytum.

Il n'existe aucune donnée humaine concernant son utilisation au cours de la grossesse. Chez les rats, un effet ocytocique a été mis en évidence<sup>17</sup>, ce qui amène à déconseiller son utilisation chez la femme enceinte. Sous forme de teinture-mère, elle est à éviter de par sa teneur en alcool et sa plus forte concentration en principe actif.

- Le Dolorès Spray®.

Les huiles essentielles n'ont pas été évaluées pendant la grossesse et certaines peuvent avoir une action abortive<sup>18</sup>. Elles sont déconseillées aux femmes enceintes, quelle que soit la voie d'administration.

Ces prescriptions concernent 11,7 % des prescriptions de notre enquête.

### 1.3. Un risque connu.

L'Ibuprofène a été prescrit 1 fois, soit 1,1% des prescriptions.

Les AINS, dont l'Ibuprofène, sont contre-indiqués à partir de 26 SA car ils sont responsables de graves effets fœtotoxiques au niveau rénal (insuffisance rénale avec oligoamnios) et cardiaque (par fermeture prématurée du canal artériel)<sup>15,19</sup>. L'AFSSAPS avait d'ailleurs déjà communiqué sur ce sujet auprès des médecins généralistes<sup>20</sup>.

En cas d'exposition au premier trimestre, des études ont montré une augmentation des avortements spontanés<sup>21,22</sup> et des doutes subsistent quant au risque de malformations cardiaques<sup>23</sup>.

Une prescription est imprécise, notifiant un antalgique opioïde morphinique sans préciser le principe actif.

Si un antalgique de palier 3 est nécessaire, on préférera la Morphine, métabolite de la Codéine avec laquelle les données sont nombreuses. Une étude a mis en évidence une association avec certaines malformations congénitales (cardiaques, spina bifida et gastriques), mais ceci doit être nuancé du fait des biais existants dans ce travail<sup>24</sup>.

## 2. Mme B., enceinte de 9 SA, consulte pour des nausées matinales invalidantes. Votre examen clinique est normal. Quel traitement lui prescrivez-vous ?

### 2.1. Notre référentiel.

- La Doxylamine.

Il existe de nombreuses données concernant l'exposition au premier trimestre, qui n'ont pas montré d'augmentation du risque de malformations congénitales<sup>25,26</sup>.

Une étude portant sur le développement neurologique à long terme des enfants exposés in utero à la doxylamine n'a pas montré d'effet indésirable<sup>27</sup>.

La doxylamine n'a pas l'AMM en France pour le traitement des nausées et vomissements, contrairement à d'autres pays comme le Canada. Mais il s'agit d'un médicament efficace<sup>28</sup>

fréquemment prescrit par les médecins français et pour lequel le recul d'utilisation au cours de la grossesse est le plus important.

- Le Métopimazine.

Les données sont moins nombreuses que pour la doxylamine, mais il possède l'AMM dans les nausées et vomissements.

L'utilisation du métopimazine au cours de la grossesse n'est pas associée à un risque accru de malformations<sup>26</sup>, de faible poids de naissance ou d'accouchement prématuré<sup>29</sup>, ni à une plus forte mortalité périnatale<sup>30</sup>.

Du fait de son appartenance à la famille des neuroleptiques, des troubles du rythme cardiaque fœtal peuvent être observés, ainsi que des symptômes extrapyramidaux ou des syndromes de sevrage en cas d'exposition en fin de grossesse<sup>31</sup>.

48,7% des prescriptions de l'enquête correspondent au référentiel.

## 2.2. Les médicaments non/peu évalués.

- La Dompéridone.

Il n'existe pas de données humaines. Les données animales n'ont pas mis en évidence de risque tératogène<sup>31</sup>.

Comme le métopimazine, son utilisation aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse expose aux effets indésirables des neuroleptiques<sup>31</sup>.

- La Ondansétron.

Tératogène à haute dose chez le rat, il n'existe qu'une seule étude de cohorte humaine analysant les effets d'une exposition in utero à la dompéridone<sup>31</sup>.

Les résultats ne montrent pas d'augmentation du risque malformatif en cas d'exposition au premier trimestre. L'âge gestationnel, le poids et le périmètre crânien à la naissance étaient similaires dans les 2 groupes, ainsi que le score d'Apgar<sup>32</sup>.

Les effets attendus en cas d'exposition en fin de grossesse sont similaires à ceux du métopimazine et de la métopimazine.

- L'Ondansétron.

C'est le seul Sétron à avoir été étudié chez la femme enceinte. Les données sont néanmoins peu nombreuses.

Une étude a mis en évidence une augmentation du risque de fente palatine en cas d'exposition au premier trimestre<sup>26</sup>, mais cette association n'a pas été retrouvée ailleurs<sup>33,34</sup>.

Le travail de Pasternak et al. n'a pas retrouvé d'augmentation significative du risque d'avortement spontané, d'accouchement prématuré ou d'enfants mort-nés en cas d'exposition à l'ondansétron.

En cas d'exposition aux deuxième et troisième trimestres, des troubles du rythme cardiaque fœtal, des convulsions et des troubles extrapyramidaux néonataux sont possibles<sup>31</sup>.

Ces médicaments non ou peu évalués représentent 34,8% des prescriptions de notre enquête.

## 2.3. Cas particulier de la Diosmectite.

La Diosmectite est un médicament indiqué dans le traitement des diarrhées aiguës ou chroniques et des douleurs abdominales (cf. RCP).

Sa prescription dans la prise en charge de nausées nous paraît ici inappropriée et non-indiquée (une prescription).

En ce qui concerne le risque d'une utilisation au cours de la grossesse, ce principe actif n'a pas été évalué.

3. Mme C., enceinte de 34 SA, consulte pour un reflux gastro-oesophagien persistant malgré les mesures hygiéno-diététiques. Quel traitement lui proposez-vous ?

- Selon les recommandations de l'AFSSAPS<sup>35</sup>, le traitement initial du RGO en cas de symptômes peu fréquents repose sur les antiacides ou les antihistaminiques H2.

Il n'existe que peu de données humaines sur l'utilisation des antiacides au cours de la grossesse. Celles-ci n'ont pas montré de risque tératogène<sup>26</sup>.

En cas d'utilisation chronique à fortes doses, les antiacides peuvent avoir un effet toxique par l'apport en trop grande quantité de magnésium ou de calcium<sup>36</sup>. On évitera surtout ceux à base d'aluminium, neurotoxique à fortes doses<sup>37</sup>.

La Ranitidine est un antihistaminique H2.

Son utilisation au cours de la grossesse n'est pas associée à un risque malformatif accru, ni à une augmentation de la mortalité périnatale ou des accouchements prématurés, ni à une différence sur le poids de naissance ou le score d'Apgar<sup>38,39,40</sup>.

Lorsque les symptômes sont plus fréquents (au moins une fois par semaine), les IPP constituent une alternative thérapeutique.

L'Oméprazole est l'IPP le mieux évalué au cours de la grossesse. Au premier trimestre, il n'augmente pas le risque de malformations congénitales<sup>26,41,42</sup>. En cas d'exposition aux second et troisième trimestres, il n'y a pas d'effet indésirable sur l'issue de la grossesse, et notamment pas de différence sur la survenue d'accouchement prématuré, la mortalité périnatale, le poids de naissance ou le score d'Apgar<sup>43,44</sup>.

Les données concernant le Lansoprazole sont peu nombreuses<sup>42,45</sup> mais n'ont pas mis en évidence de risque tératogène. Il n'y a pas de données spécifiques sur les conséquences d'une exposition après le premier trimestre.

Une seule étude a porté sur l'exposition au premier trimestre à l'Ésoméprazole et au Rabéprazole<sup>42</sup>. Le premier n'est pas associé à un risque malformatif accru. Quant au second, la petite taille de l'échantillon ne permet pas de se prononcer. Il n'y a pas de données concernant l'issue des grossesses ou les conséquences d'une exposition plus tardive.

- Deux études ont mis en évidence une association entre l'exposition in utero aux antihistaminiques H2 et IPP et la survenue d'asthme dans l'enfance<sup>46,47</sup>. Le mécanisme est encore inconnu (effet de classe ou lié au RGO maternel ?).

- En se basant sur les recommandations et ces données, notre traitement référentiel comprend :

- le Gaviscon®, antiacide ne contenant pas d'aluminium, auquel de nombreuses grossesses ont été exposées sans effet délétère rapporté.
- la Ranitidine.
- l'Oméprazole.

Les autres antiacides et IPP sont mal évalués.

Les antiémétiques n'ont pas d'indication dans le traitement du RGO, de même que la Diosmectite.

Dans notre étude, 78,9% des prescriptions sont conformes à notre référentiel.  
6,4% des prescriptions concernent des antiacides ou IPP peu évalués.  
4,7% des prescripteurs n'ont pas précisé quel antiacide ou IPP ils prescrivaient.  
3,6% des prescriptions ne sont pas indiquées en cas de RGO.

4. Mme E., enceinte de 6 SA, consulte pour une cystite. Elle n'en a jamais fait auparavant. Quel traitement lui prescrivez-vous ?

En se basant sur les recommandations de l'AFSSAPS de 2008<sup>48</sup> et les dernières mises à jour concernant la Nitrofurantoïne<sup>49</sup>, le traitement antibiotique utilisable au premier trimestre de grossesse est :

- en probabiliste, le Céfixime
- si adapté à l'antibiogramme : l'Amoxicilline, l'Amoxicilline-Acide clavulanique, le Céfixime ou la Nitrofurantoïne.

L'utilisation des fluoroquinolones pendant la grossesse est déconseillée du fait de l'existence d'atteintes articulaires chez les animaux en cas d'exposition prénatale ou post-natale précoce. Bien que les études chez les jeunes enfants<sup>50</sup> et en cas d'exposition fœtale n'aient pas retrouvé de résultats similaires, on évitera par prudence la prescription de fluoroquinolones.

En cas d'exposition au cours de la grossesse, il n'y a pas d'augmentation du risque malformatif, ni d'augmentation du nombre d'accouchements prématurés, de morts périnatales ou de petit poids de naissance<sup>51,52,53</sup>.

La Cefpodoxime n'a pas d'indication dans le traitement des infections urinaires.

La Fosfomycine est utilisé en traitement monodose, qui n'a pas d'indication dans le traitement des infections urinaires de la femme enceinte.

Le Triméthoprime est un antagoniste des folates. Des études ont montré une augmentation du risque de malformations congénitales en cas d'exposition au premier trimestre de grossesse : malformations cardiovasculaires, de l'arbre urinaire ou anomalie de fermeture du tube neural<sup>54,55</sup>. Il ne doit donc pas être utilisé au premier trimestre.

La teinture-mère de Cranberry ne doit pas être administrée à une femme enceinte car elle contient une quantité non négligeable d'alcool. De plus, ce traitement n'a pas fait la preuve de son efficacité en curatif sur les infections urinaires<sup>56</sup>. Cette prescription dans notre étude constitue donc une prise de risque double au cours de la grossesse.

D'après les données disponibles<sup>57</sup>, le Phloroglucinol ne semble pas tératogène. Ici, il a été probablement été prescrit à visée symptomatique, puisqu'on le trouve en association avec un traitement antibiotique curatif.

3 prescriptions s'avèrent imprécises, spécifiant uniquement la famille d'appartenance de l'antibiotique mais pas le nom du principe actif.

Au total :

- 78,9% des prescriptions suivent les recommandations.
- 10,5% ne sont pas des prescriptions indiquées dans le traitement de la cystite de la femme enceinte.
- 3,0% des prescriptions concernent les fluoroquinolones.
- 1,5% des prescriptions comportent un risque au cours de la grossesse.

5. Mme G., bientôt au terme de sa grossesse, a du mal à trouver le sommeil. Ceci dure depuis plusieurs semaines et elle est épuisée. Elle voudrait « quelque chose pour pouvoir récupérer » avant l'accouchement. Que faites-vous ?

En ce qui concerne l'homéopathie, il n'existe aucune donnée sur sa sécurité d'utilisation au cours de la grossesse.

Le Passiflora composé® a été prescrit à de nombreuses reprises. Comme son nom l'indique, il est composé de plusieurs principes actifs : la Passiflora Incarnata en basse dilution (DH), Ignatia amara, Coffea cruda, Nyckterinia, Tellurium metallicum, Acide phosphoricum, Palladium metallicum, Magnesium metallicum, tous en haute dilution (CH).

Les basses dilutions sont plus concentrées en principe actif, et sont donc à éviter au cours de la grossesse.

Dans notre enquête, les spécialités à base de phytothérapie ont été largement prescrites. Nous y retrouvons les plantes suivantes : l'Aubépine, la Ballote, l'Eschscholtzia (pavot de Californie), la Mélisse, la Passiflore et la Valériane. On dispose de données limitées sur cette dernière. Il n'a pas été retrouvé d'effets indésirables chez 98 enfants exposés à la Valériane au premier trimestre de grossesse<sup>58</sup> mais ceci n'est pas suffisant pour affirmer sa sécurité d'utilisation. Les autres plantes citées n'ont pas été étudiées lors de la grossesse dans l'espèce humaine. De plus, il existe un doute sur les effets potentiellement ocytociques de certaines plantes, ainsi que sur leur rôle de perturbateur endocrinien<sup>59</sup>.

Concernant les benzodiazépines (Oxazépam, Alprazolam) et les hypnotiques apparentés aux benzodiazépines (Zolpidem, Zopiclone), leur utilisation en début de grossesse ne semble pas être associée à un risque malformatif accru<sup>16,60,61</sup>.

En fin de grossesse, ces médicaments peuvent être responsables d'un plus fort taux de césarienne, d'accouchements prématurés, de poids de naissance diminué, de faible score d'Apgar et de problèmes respiratoires néonataux<sup>62</sup>. Des cas de syndrome de sevrage néonatal ont également été observés<sup>16</sup>.

Nous n'avons pas retrouvé de données sur l'utilisation du Bromazépam au cours de la grossesse.

La possibilité d'effets néfastes des benzodiazépines sur le développement psychomoteur des enfants exposés in utero a été soulevée dans une étude<sup>63</sup>, mais ceci demande à être confirmé par des travaux supplémentaires.

On évitera les principes actifs à demi-vie longue, avec lesquels les syndromes d'imprégnation et de sevrage néonataux sont susceptibles d'être plus fréquents, plus longs et plus sévères.

Les études sur la Doxylamine concernent en majorité son utilisation pour traiter les nausées du premier trimestre de la grossesse.

La Doxylamine est un antihistaminique H1 possédant des propriétés sédatives et atropiniques, pouvant être à l'origine d'effets indésirables fœtaux ou néonataux : tachycardie, troubles neurologiques, retard d'évacuation du méconium, et des symptômes de sevrage.

Une seule étude porte sur le développement neurologique à long terme des enfants exposés in utero. Celle-ci n'a pas mis en évidence d'effets néfastes<sup>27</sup>.

Selon les RCP de l'Amitriptyline, l'insomnie ne fait pas partie de ses indications, même si ce principe actif possède des effets sédatifs.

En cas d'exposition au cours de la grossesse, il ne semble pas y avoir d'augmentation du risque malformatif, du risque de fausses couches spontanées ou de morts fœtales<sup>64,65</sup>. Mais les données sont peu nombreuses et nécessitent d'autres études.

Des syndromes de sevrage ont été observés chez les nouveau-nés exposés au long cours pendant la grossesse, ainsi que des signes d'imprégnation atropinique.

L'association Magnésium-Pyridoxine a été prescrite une fois dans notre étude, en association à d'autres spécialités.

La prise orale de magnésium au cours de la grossesse ne semble pas avoir d'effets indésirables fœtaux ou néonataux<sup>66</sup>. Une étude a mis en évidence des difficultés pour allaiter chez les femmes ayant pris une supplémentation en magnésium au cours de la grossesse, ainsi qu'un allongement de la durée de travail<sup>67</sup>, mais ceci reste à confirmer.

La Pyridoxine est utilisée au Canada en association avec la Doxylamine pour le traitement des nausées de la grossesse (Diclectin®). Il n'y a pas d'effets indésirables connus.

Au total :

- 24,8% des prescriptions sont de la phytothérapie.
- 15,0% prescrivent la Doxylamine.
- 9,7% prescrivent des benzodiazépines et leurs apparentés.
- 1,8% ont prescrit l'Amitriptyline.
- 0,9% ont prescrit le Magnésium-Pyridoxine.

*6. Mme I., enceinte de 38 SA, consulte pour une rhinite persistante. Elle fait des lavages de nez avec du sérum physiologique, mais ne voit pas d'amélioration. Elle est toujours gênée, surtout la nuit. Que pouvez-vous lui prescrire ?*

Les études sur l'utilisation des corticoïdes par voie nasale au cours de la grossesse n'ont pas montré d'effet tératogène ni d'effet indésirable fœtal ou néonatal (notamment pas de RCIU ni de plus fort taux d'accouchement prématuré)<sup>68,69,70</sup>.

Il n'a pas été mis en évidence d'effet sur le métabolisme du cortisol de l'utilisateur<sup>68,71</sup>, ce qui laisse supposer une absence d'effet sur celui du fœtus.

Le Budésonide par voie inhalée n'a pas d'indication dans le traitement de la rhinite, et l'utilisation de Prednisolone par voie orale ne nous paraît pas justifiée dans ce contexte.

Les antihistaminiques H1 ne sont pas tératogènes et n'augmentent pas le risque d'accouchement prématuré ou d'enfants mort-nés. Il n'a pas été retrouvé de différence sur le poids ou le terme à la naissance des enfants exposés in utero<sup>72</sup>.

On préférera ceux de deuxième génération, non anticholinergiques et peu sédatifs.

La Cétirizine, en cas d'exposition au premier trimestre, n'est pas tératogène<sup>73</sup> et n'expose pas à un risque accru de fausses couches spontanées ou d'accouchements prématurés. Le poids des enfants à la naissance n'est pas modifié<sup>74</sup>.

La Loratadine est l'antihistaminique le mieux évalué au premier trimestre. Une étude avait mis en évidence un lien avec un risque accru d'hypospadias, mais cette hypothèse a par la suite été réfutée par les auteurs eux-mêmes<sup>75</sup>. Les autres travaux réalisés n'ont pas retrouvé d'association entre l'exposition à la Loratadine au premier trimestre et la survenue d'hypospadias<sup>76,77,78</sup>. En cas d'exposition aux autres trimestres, il n'a pas été retrouvé d'effet indésirable<sup>72</sup>.

La Desloratadine, métabolite de la Loratadine, n'a pas été étudiée au cours de la grossesse.

L'utilisation des décongestionnants, quelle que soit leur voie d'administration, doit être évitée au cours de la grossesse.

En effet, des malformations ont été observées lors d'exposition au premier trimestre, probablement liées à une perturbation de la circulation embryonnaire du fait des propriétés vasoconstrictrices de ces médicaments<sup>79,80</sup>.

Ces mêmes propriétés vasoconstrictrices peuvent être responsables aux deuxième et troisième trimestres de troubles du rythme cardiaque et d'hypoxie fœtaux et néonataux<sup>81</sup>.

Les spécialités contenant des dérivés terpéniques, comme l'Aromasol® et le Perubore®, abaissent le seuil épileptogène et peuvent être responsables de troubles neurologiques, dont des convulsions chez les nourrissons. Leur utilisation est donc déconseillée au cours de la grossesse.

Les teintures-mères, comme expliqué auparavant, ne doivent pas être utilisées chez la femme enceinte.

Concernant l'Acide ténoïque (Rhinotrophyl®) et l'Actisoufre®, nous ne disposons pas de données sur leur utilisation au cours de la grossesse. On préférera donc ne pas les utiliser.

Les traitements pouvant donc être proposés à la patiente ici sont les corticoïdes par voie nasale et les antihistaminiques H1 Cétirizine ou Loratadine. Ils représentent 57,6% des prescriptions.

Les médicaments non ou peu évalués pendant la grossesse représentent 13,6% des prescriptions.

7 prescriptions soit 5,9% font courir un risque au cours de la grossesse.

2,5% des prescriptions ne sont pas indiquées pour la rhinite.

2 prescriptions (1,7%) concernant les antihistaminiques sont trop imprécises (pas de principe actif spécifié).

#### 7. Mme J., enceinte de 10 SA, consulte pour une toux fébrile avec des expectorations purulentes. Quelle est votre prescription ?

Pour l'antibiothérapie, nous nous reportons aux recommandations de l'AFSSAPS<sup>82</sup>, en les adaptant à la femme enceinte.

Les études concernant l'utilisation de l'Amoxicilline au cours de la grossesse, et notamment au premier trimestre, n'ont pas révélé d'augmentation des malformations congénitales, ni des fausses couches spontanées ou des accouchements prématurés<sup>83,84,85</sup>.

En cas d'exposition au premier trimestre à l'Amoxicilline-Acide clavulanique, il n'a pas été mis en évidence de risque tératogène<sup>86,87</sup>.

Il existe peu de données sur le Céfuroxime, mais celles-ci n'ont pas montré d'augmentation des malformations congénitales<sup>88,89</sup>.

Les données sur la Spiramycine et la Josamycine sont très limitées, bien que la première soit couramment utilisée au cours de la grossesse pour le traitement de la toxoplasmose. Ces données ne mettent pas en évidence de risque tératogène<sup>90</sup>.

Le Cefadroxil n'est pas mentionné dans les recommandations.

Concernant les sirops antitussifs, ils sont à éviter en cas de toux productive.

En cas de toux sèche, la Codéine et le Dextrométhorphanne peuvent être utilisés, les études n'ayant pas révélé de risque tératogène<sup>81,91</sup>. En tant que dérivés opiacés, leur utilisation à fortes doses en fin de grossesse peut exposer à un syndrome de sevrage néonatal<sup>2,3</sup>.

Il n'existe pas de données pour l'Helicidine.

Concernant les mucolytiques, utilisables dans les toux productives, l'absence de preuve de leur efficacité a conduit à leur déremboursement en 2006<sup>92</sup>.

Il n'existe pas de données humaines pour l'Ambroxol et la Carbocistéine.

L'Acétylcystéine a été évaluée au cours de la grossesse en traitement des intoxications au Paracétamol ou à l'Amanite phalloïde. Il n'a pas été mis en évidence d'effet indésirable fœtal ou néonatal<sup>93,94</sup>.

La corticothérapie par voie inhalée n'a pas d'indication en dehors de l'asthme selon le RCP du Budésonide.

Une corticothérapie orale de courte durée peut être envisagée en cas de bronchospasme, sans effet délétère envisagé (cf. page 40).

Selon le RCP, la Terbutaline est un médicament dont la prescription est réservée aux spécialistes en pneumologie ou pédiatrie. Ce médicament n'aurait donc pas pu être prescrit à la patiente en situation réelle. De plus, nous nous trouvons en dehors des indications de ce médicament.

Concernant les inhalations à visée décongestionnante, leur utilisation au cours de la grossesse est déconseillée du fait de la présence de dérivés terpéniques.

On préférera donc prescrire l'Amoxicilline (seule ou associée à l'Acide clavulanique), et la Spiramycine en cas d'allergie aux bêta-lactamines. Le Céfuroxime est aussi envisageable en traitement antibiotique. Si nécessaire, une corticothérapie per os peut être réalisée en association à l'antibiotique. Ces prescriptions représentent 76,1% de celles réalisées dans notre enquête.

Les mucolytiques, sans preuve d'efficacité et peu évalués pendant la grossesse, représentent 3,2% des prescriptions, et la Josamycine 0,7%.

Les médicaments non indiqués dans la situation concernent 5,2% des prescriptions.

Dans 6 prescriptions d'antibiotique et 3 prescriptions de mucolytique, soit 5,8% des prescriptions, le principe actif n'a pas été précisé.

Le Paracétamol seul a été prescrit dans 3,9% des cas, probablement par manque de précision dans la vignette clinique.

1 prescription (inhalation) fait courir un risque au cours de la grossesse (0,6%).

8. Mme K., hypertendue connue et traitée par Ramipril 5 mg, consulte pour son renouvellement de traitement et vous annonce qu'elle souhaite arrêter sa contraception en vue d'une grossesse. Pensez-vous qu'il est nécessaire de changer son traitement antihypertenseur ? Si oui, pour quel autre médicament ?

Les données sur la tératogénicité des IEC sont actuellement discordantes.

En effet, certaines études ont mis en évidence une augmentation des malformations congénitales, notamment au niveau cardiovasculaire<sup>95</sup> et du système nerveux central. Un risque augmenté de malformations rénales apparaissait également mais était non significatif<sup>96</sup>. D'autres travaux n'ont pas retrouvé d'association entre l'usage d'IEC au premier trimestre et les malformations congénitales observées<sup>97,98</sup>.

Les données actuellement disponibles n'apportent donc pas la preuve d'un haut risque tératogène des IEC mais un risque faible ne peut être exclu<sup>99</sup>. Ainsi, leur utilisation au premier trimestre de grossesse est déconseillée, de même que chez la femme en âge de procréer et surtout en l'absence de contraception efficace.

En cas d'exposition aux deuxième et troisième trimestres de grossesse, les IEC sont responsables d'une fœtopathie majeure, pouvant être fatale et associant :

- RCIU<sup>95,100</sup>

- anomalies cardiovasculaires avec notamment persistance du canal artériel<sup>97</sup>

- insuffisance rénale fœtale<sup>96,101</sup> et oligoamnios<sup>100,101,102</sup>
- hypoplasie pulmonaire<sup>95</sup>
- anomalies des membres et crâniofaciales<sup>103</sup>.

Concernant les ARA-2, le recul d'utilisation est moins important mais des anomalies similaires à celles observées avec les IEC ont été rapportées (anomalies rénales, pulmonaires et osseuses)<sup>97,104</sup>.

Quant à l'Aliskirène (inhibiteur direct de la rénine), il n'y a pas de données humaines disponibles mais les mêmes effets fœtoxicques sont attendus.

La réponse attendue était donc qu'il fallait modifier le traitement de la patiente, ce qui a été fait par 69,8% des 139 répondants.

Les alternatives thérapeutiques qui pourront être proposées à la patiente sont :

- le Labétalol : alpha-bêtabloquant, on dispose de nombreuses données concernant son utilisation au cours de la grossesse. Il n'est pas tératogène<sup>95</sup>, n'est pas associé à un RCIU<sup>100,105</sup> ni à des troubles du rythme cardiaque<sup>95</sup> ou de la glycémie en période néonatale<sup>106</sup>.
- la Méthylodopa : antihypertenseur central, elle n'influe pas sur l'hémodynamique utéro-placentaire ou fœtale<sup>107</sup>. Les données au premier trimestre sont limitées, mais il n'a pas été mis en évidence d'effets indésirables<sup>103,108</sup>. C'est le seul antihypertenseur pour lequel on dispose d'une étude de suivi à long terme (7,5 ans) des enfants exposés in utero. Celle-ci n'a pas retrouvé d'effet indésirable sur leur développement<sup>109</sup>.
- la Nifédipine est l'inhibiteur calcique le mieux évalué au cours de la grossesse. Les études n'ont pas retrouvé de risque tératogène<sup>110</sup> ni d'effet indésirable fœtal<sup>103</sup> ou néonatal<sup>106</sup>. La Nifédipine n'a pas d'effet sur la circulation placentaire et fœtale<sup>106</sup>.

Ces principes actifs correspondent à 32% des traitements de substitution proposés par les médecins de notre enquête à la place du Ramipril.

Les autres traitements cités dans notre enquête sont :

- les inhibiteurs calciques Nicardipine, Amlodipine, Lercanidipine ou non précisé. Les données sont limitées mais aucun n'a montré d'effet tératogène ni d'effet indésirable fœtal<sup>103,106,110</sup>.
- les bêtabloquants Propranolol ou non précisé. Les études n'ont pas montré de risque malformatif accru<sup>95</sup>, mais il existe un doute quant à l'association avec un RCIU<sup>105</sup>. En cas d'exposition en fin de grossesse, ils peuvent être responsables de troubles du rythme cardiaque et d'hypoglycémie néonatales<sup>111</sup>.
- les diurétiques, thiazidiques, de l'anse ou non précisé. Il n'y a pas de risque malformatif rapporté avec les diurétiques thiazidiques<sup>108</sup>, mais on manque de données concernant les diurétiques de l'anse. Les diurétiques devraient être théoriquement évités car pouvant être à l'origine de troubles électrolytiques fœtaux. Mais les études menées n'ont pas retrouvé d'augmentation des effets indésirables fœtaux<sup>103</sup> et notamment pas d'effet indésirable sur la croissance fœtale<sup>112</sup>.
- les antihypertenseurs centraux Clonidine ou non précisé. Les données sont limitées au cours de la grossesse, mais il n'a pas été retrouvé d'effet tératogène ni d'effet indésirable fœtal. Quelques cas de poussées hypertensives transitoires néonatales ont été rapportés<sup>105</sup>.
- les alphabloquants Prazosine et Urapidil. Les données sur leur utilisation au cours de la grossesse sont limitées. L'usage de la Prazosine apparaît sûr au cours du dernier trimestre<sup>106</sup> mais il existe un cas de multiples anomalies fœtales après exposition au premier trimestre sans que la causalité ait pu être clairement établie<sup>112</sup>.

Tous ces principes actifs représentent 68% des prescriptions réalisées par les médecins ayant modifié le Ramipril.

9. Mme L., asthmatique, consulte pour le renouvellement de son traitement par corticoïde inhalé. Elle vous annonce qu'elle est enceinte. Allez-vous modifier votre ordonnance ? Si oui, comment ?

Les corticoïdes inhalés permettent de diminuer le nombre d'exacerbations et d'améliorer la fonction ventilatoire chez les asthmatiques. Les études réalisées n'ont pas montré d'augmentation des malformations congénitales<sup>113</sup>, ni d'effet sur la croissance fœtale<sup>114</sup>.

Le Budésonide est le mieux évalué au cours de la grossesse. Il ne modifie pas le terme ni le poids à la naissance, et n'augmente pas la mortalité périnatale<sup>115</sup>. Une légère augmentation du taux de césarienne a néanmoins été mise en évidence dans cette étude.

Les corticoïdes inhalés apparaissent donc comme un traitement efficace et sûr au cours de la grossesse. Il n'y a donc pas d'indication à modifier un tel traitement en pré ou post-conceptionnel.

Dans notre enquête, 82,0% des médecins ont adopté la bonne conduite à tenir.

Une étude a montré que les patientes ont tendance à diminuer voire stopper de leur propre chef leur traitement antiasthmatique et en particulier les corticoïdes inhalés au début de leur grossesse, probablement par peur d'effets indésirables sur le fœtus<sup>116</sup>.

Il est donc d'autant plus important que les médecins puissent rassurer leurs patientes asthmatiques et les informer sur la nécessité de poursuivre leur traitement pendant la grossesse.

Sur les 10 médecins (7,2%) qui modifient le traitement, il est à noter que 3 diminuent la posologie du corticoïde inhalé, ce qui peut mettre en danger la mère et l'enfant, avec une décompensation de la maladie asthmatique à l'origine de complications graves materno-fœtales.

6 médecins ont proposé une alternative thérapeutique. Les données concernant les bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques sont rassurantes bien que limitées pour le Salmétérol<sup>113</sup>.

Les données sur l'utilisation du Montélukast au cours de la grossesse sont très limitées<sup>113</sup>.

Le Salbutamol, d'action rapide, ne peut pas remplacer le traitement de fond et expose à un risque de décompensation. Cette attitude à risque a été proposée par 2 médecins dans notre enquête.

Parmi les médecins qui modifient le traitement, 5 soit la moitié font courir un risque à la patiente et à l'enfant à naître.

10. Mademoiselle M., vient d'arriver dans notre région pour se rapprocher de son ami qui travaille dans la banlieue toulousaine. Ils envisagent de fonder une famille. Elle est épileptique traitée par Dépakine® depuis l'âge de 10 ans et vous demande d'être son médecin traitant. Pensez-vous qu'il est nécessaire de modifier son traitement ? Si oui, que proposez-vous ?

La tératogénicité de l'Acide valproïque a été démontrée dans de nombreuses études.

En effet, l'exposition du fœtus au premier trimestre de grossesse est associée à un risque accru de spina bifida, de communication inter-auriculaire, de fente palatine, d'hypospadias, de polydactylie et de craniosynostose<sup>117, 118, 119</sup>.

En comparaison aux autres antiépileptiques, il est le plus tératogène<sup>120</sup>.

Des études ont également été réalisées afin d'étudier un éventuel rôle de la maladie épileptique elle-même sur ces malformations. Il n'a pas été retrouvé d'augmentation du risque tératogène chez les mères épileptiques non traitées, la seule responsabilité étant donc médicamenteuse<sup>119,121</sup>.

Le risque à poursuivre ce traitement pendant la grossesse porte aussi sur le développement futur de l'enfant.

A l'âge de 3 ans, les enfants exposés in utero à l'Acide valproïque ont un QI significativement plus bas qu'en cas d'exposition aux autres antiépileptiques<sup>122</sup>. Et alors que le développement cognitif tend à se normaliser à 4,5 ans avec ces derniers, celui des enfants exposés à l'Acide valproïque reste toujours perturbé, notamment au niveau des capacités verbales<sup>123</sup>.

Il existe également un risque plus important pour l'enfant de présenter des troubles du comportement, des difficultés d'adaptation<sup>124</sup> voire un autisme ou d'autres troubles envahissants du développement<sup>125</sup>.

L'Acide valproïque doit donc autant que possible être évité au cours de la grossesse.

Les patientes sous traitement en âge de procréer doivent être informées du risque bien avant la conception et mises sous contraception efficace. En cas de désir de grossesse, les modifications thérapeutiques nécessaires doivent être envisagées dès que possible afin d'obtenir le contrôle de la maladie épileptique avant la conception.

Dans notre enquête, 19,4% des médecins ne changent pas le traitement par Dépakine® en pré-conceptionnel, soit près d'un médecin sur cinq.

Parmi eux et parmi les médecins qui ne se sont pas prononcés quant au changement d'antiépileptique, 8 prescrivent une supplémentation en acide folique. Bien que les recommandations soient en faveur d'une supplémentation périconceptionnelle dans la population générale, les études chez les femmes traitées par antiépileptiques n'ont pas pu mettre en évidence un effet protecteur de l'acide folique sur les malformations liées aux anticonvulsivants<sup>126,127</sup>. En revanche, des études récentes semblent évoquer un effet protecteur sur le développement cognitif des enfants (QI à 6 ans)<sup>128</sup>.

51 médecins (soit 36,7%) ont modifié la Dépakine®.

Parmi eux, 11 ont proposé un autre traitement : 10 ont cité la Lamotrigine et un l'Amitriptyline.

Ce dernier médicament n'a pas d'indication dans le traitement de l'épilepsie. Son nom commercial débutant comme celui de la Lamotrigine, nous pouvons nous poser la question d'une confusion entre les deux médicaments au moment de répondre à notre enquête. Il est difficile de savoir si cette erreur aurait été commise sur la véritable ordonnance de la patiente.

Concernant la Lamotrigine, il s'agit d'un antiépileptique récent pour lequel les données sont rassurantes.

En effet, il est l'antiépileptique pour lequel le risque de malformations est le moins important<sup>120</sup>, malgré un doute concernant la survenue de fentes labiales ou palatines<sup>129</sup>. Il est également celui ayant le moins d'effet sur le développement cognitif à long terme des enfants exposés in utero<sup>122,123</sup>.

Lorsque le traitement antiépileptique doit être modifié, on privilégiera autant que possible la Lamotrigine.

11. Mme N., enceinte de 25 SA, vient vous voir avec son résultat d'écho doppler objectivant une phlébite surale droite. Quel traitement envisagez-vous ?

Selon les recommandations de l'ANAES, la maladie thromboembolique veineuse chez la femme enceinte doit être traitée par HBPM à dose curative car c'est le traitement présentant le meilleur rapport bénéfice-risque<sup>130</sup>.

Ces recommandations sont en accord avec celles américaine et anglaise sur la prise en charge de la maladie thromboembolique au cours de la grossesse<sup>131,132</sup>.

Les héparines, non fractionnée ou de bas poids moléculaire, ne traversent pas le placenta. De ce fait, elles ne sont pas tératogènes et n'augmentent pas le risque d'hémorragie fœtale ou néonatale<sup>131</sup>.

Les études sur l'issue des grossesses exposées à l'Énoxaparine et la Tinzaparine confirment ceci, ainsi que l'absence d'augmentation de la mortalité néonatale<sup>133,134</sup>.

Les risques de thrombopénie et d'ostéoporose induites par l'héparine sont plus importants avec l'héparine non fractionnée<sup>130,131,132</sup>. Celle-ci sera donc plutôt réservée au traitement des patientes présentant une contre-indication aux HBPM.

Contrairement aux héparines, les AVK traversent la barrière placentaire et sont tératogènes.

Au premier trimestre, et notamment entre 6 et 12 SA, ils sont responsables d'une embryopathie spécifique, associant chondrodysplasie avec ponctuations épiphysaires caractéristiques, une hypoplasie nasale et des anomalies oculaires. Des anomalies du système nerveux central ont également été observées chez les fœtus exposés quel que soit le terme de la grossesse<sup>130,135</sup>.

L'exposition aux AVK augmente également le risque d'hémorragie fœtale et néonatale<sup>130,131,132</sup>, ainsi que le risque de perte fœtale<sup>131,136</sup>.

Ils sont donc déconseillés tout au long de la grossesse.

Dans notre enquête, un seul médecin a prescrit un AVK.

Ceux qui ont prescrit une héparine (103 médecins) ont dans 64% des cas cité une HBPM, en accord avec les recommandations.

12. Cas particulier de l'homéopathie.

L'homéopathie a été citée à plusieurs reprises dans chacune des 7 vignettes cliniques correspondant à des pathologies aiguës.

Elle représente :

- 47,8% des prescriptions dans l'insomnie
- 15,2% des prescriptions dans les nausées du premier trimestre
- 18,6% des prescriptions dans la rhinite
- 10,6% des prescriptions dans la lombalgie aiguë
- 6,4% des prescriptions dans le RGO
- 4,5% des prescriptions dans la toux fébrile
- 3,0% des prescriptions dans la cystite.

Le principe de dilution sur lequel repose l'homéopathie et qui aboutirait à des concentrations infinitésimales de principe actif semble être pour beaucoup synonyme d'innocuité.

Pourtant on ne dispose pas d'études prouvant sa sécurité d'utilisation au cours de la grossesse.

De plus, il faut se méfier de certaines spécialités homéopathiques présentées comme telles mais qui contiennent également des substances allopathiques pouvant être contre-indiquées au cours de la grossesse. C'est le cas du Céphyl®, commercialisé par le laboratoire Boiron, qui associe homéopathie et acide acétylsalicylique à la dose de 300 mg par comprimé.

Les teintures mères ainsi que les dilutions en DH sont à éviter, parce qu'elles sont toutes deux plus concentrées en principe actif et que les premières contiennent une quantité non négligeable d'alcool.

On évitera pour la même raison les présentations en solution buvable ou en sirop, qui contiennent souvent de l'éthanol.

## BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup> Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Effects of codeine on pregnancy outcome: results from a large population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:1253-61.
- <sup>2</sup> Mangurten H, Benawra R. Neonatal Codeine Withdrawal in Infants of Nonaddicted Mothers. *Pediatrics* 1980;65:159-60.
- <sup>3</sup> Khan K, Chang J. Neonatal abstinence syndrome due to codeine. *Archives of Disease in Childhood* 1997;76:F59-F60.
- <sup>4</sup> Reinisch JM, Simon N, Karow W, et al. Prenatal exposure to prednisone in humans and animals retards intrauterine growth. *Science* 1978;202:436-38.
- <sup>5</sup> Czeizel AE, Rockenbauer M. Population-Based Case-Control Study of Teratogenic Potential of Corticosteroids. *Teratology* 1997;56:335-40.
- <sup>6</sup> Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth Defects After Maternal Exposure to Corticosteroids: Prospective Cohort Study and Meta-Analysis of Epidemiological Studies. *Teratology* 2000;62:385-92.
- <sup>7</sup> Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, et al. First Trimester Exposure to Corticosteroids and Oral Clefts. *Birth Defects Research (Part A)* 2003;67:968-970.
- <sup>8</sup> Saulnier PJ, Piguel X, Perault-Pochat MC, et al. Hypoglycaemic seizure and neonatal acute adrenal insufficiency after maternal exposure to prednisone during pregnancy: a case report. *Eur J Pediatr* 2010;169(6):763-65.
- <sup>9</sup> Rieder MJ, McLean JL, Morrison C, et al. Long-term follow-up of children with in utero exposure to immunosuppressives. *Teratology* 1997;55:37.
- <sup>10</sup> Gouraud A, Beyens MN, Boyer M, et al. First trimester exposure to tramadol: a prospective comparative study. *Fundam Clin Pharmacol* 2010;1s1:24.
- <sup>11</sup> Meyer FP, Rimasch H, Blaha B, Banditt P. Tramadol withdrawal in a neonate. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;53:159-60.
- <sup>12</sup> Willaschek C, Wolter E, Buchhorn R. Tramadol withdrawal in a neonate after long-term analgesic treatment of the mother. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:429-30.
- <sup>13</sup> Hartenstein S, Proquitté H, Bauer S, et al. Neonatal abstinence syndrome (NAS) after intrauterine exposure to tramadol. *J Perinat Med* 2010;38(6):695-96.
- <sup>14</sup> O'Mara K, Gal P, DaVanzo C. Treatment of neonatal withdrawal with clonidine after long-term, high-dose maternal use of tramadol. *Ann Pharmacother* 2010;44:1342-44.
- <sup>15</sup> Prescrire Rédaction. Patientes enceintes souhaitant un antalgique non spécifique. *Rev Prescrire* 2013;33(358):601-07.
- <sup>16</sup> Norstedt Wikner B, Stiller CO, Bergman U, et al. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2007;16:1203-10.
- <sup>17</sup> Mahomed IM, Ojewole JAO. Uterotonic effect of *Harpagophytum procumbens* DC (Pedaliaceae) secondary root aqueous extract on rat isolated uterine horns. *Journal of Smooth Muscle Research* 2009;45(5):231-39.
- <sup>18</sup> Couic-Marinier F, Loebstein A. Mode d'utilisation des huiles essentielles. *Actualités Pharmaceutiques* 2013;52(525):26-30.

- <sup>19</sup> Elefant E, Vauzelle C, Cournot MP, et al. Médicaments et grossesse. *Médecine thérapeutique* 2007;13(6):403-10.
- <sup>20</sup> AFSSAPS. Lettre aux professionnels de santé : Rappel sur la contre-indication des AINS à partir du début du 6<sup>ème</sup> mois de la grossesse, quelle que soit la voie d'administration. 2009. Disponible sur [http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/Rappel-pas-d-AINS-des-le-6eme-mois-de-grossesse/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/Rappel-pas-d-AINS-des-le-6eme-mois-de-grossesse/(language)/fre-FR)
- <sup>21</sup> Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, et al. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ* 2001;322(7281):266-70.
- <sup>22</sup> Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure To Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs During Pregnancy And Risk Of Miscarriage: Population Based Cohort. *BMJ* 2003;327(7411):368-71.
- <sup>23</sup> Van Gelder MMHJ, Roeleveld N, Nordeng H. Exposure to Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs during Pregnancy and the Risk of Selected Birth Defects: A Prospective Cohort Study. *PLoS ONE* 2011;6(7):e 22174.
- <sup>24</sup> Broussard CS, Rasmussen SA, Reefhuis J, et al. Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(4):314 e1-e11.
- <sup>25</sup> Seto A, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to anti-histamines: meta-analysis. *Am J Perinatology* 1997;14:119-24.
- <sup>26</sup> Anderka M, Mitchell AA, Louik C, et al. Medications Used to Treat Nausea and Vomiting of Pregnancy and the Risk of Selected Birth Defects. *Birth Defects Research (Part A)* 2012;94:22-30.
- <sup>27</sup> Nulman I, Rovet J, Barrera M, et al. Long-term Neurodevelopment of Children Exposed to Maternal Nausea and Vomiting of Pregnancy and Diclectin. *The Journal of Pediatrics* 2009;155(1):45-50e2.
- <sup>28</sup> Magee L, Mazzotta P, Koren G. Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(5):S256-61.
- <sup>29</sup> Sorensen HT, Nielsen GL, Christensen K, et al. Birth outcome following maternal use of metoclopramide. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:264-68.
- <sup>30</sup> Matok I, Gorodischer R, Koren G, et al. The Safety of Metoclopramide Use in the First Trimester of Pregnancy. *N Engl J Med* 2009;360:2528-35.
- <sup>31</sup> Prescrire Rédaction. Patientes enceintes gênées par des nausées-vomissements modérés. *Rev Prescrire* 2013;33(358):594-600.
- <sup>32</sup> Choi JS, Han JY, Ahn HK, et al. Fetal and neonatal outcomes in women taking domperidone during pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2013;33(2):160-62.
- <sup>33</sup> Einarson A, Maltepe C, Navioz Y, et al. The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy : a prospective comparative study. *Br J Obstet Gynaecol* 2004;111:940-43.
- <sup>34</sup> Pasternak B, Svanstrom H, Hviid A. Ondansetron in Pregnancy and Risk of Adverse Fetal Outcomes. *N Engl J Med* 2013;368(9):814-23.

- <sup>35</sup> AFSSAPS. Recommandations de bonne pratique. Les antisécrotoires gastriques chez l'adulte. 2007. Disponible sur [www.snfge.asso.fr](http://www.snfge.asso.fr)
- <sup>36</sup> Reprotox. Antacids. Disponible sur [www.reprotox.org](http://www.reprotox.org)
- <sup>37</sup> Nayak P. Aluminum: Impacts and Disease. Environmental Research Section A 2002;89:101-115.
- <sup>38</sup> Magee L, Inocencion G, Kamboj L, et al. Safety of First Trimester Exposure to Histamine H 2 Blockers: A Prospective Cohort Study. Digestive Diseases and Sciences 1996;41(6):1145-49.
- <sup>39</sup> Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA, Cattaruzzi C, et al. Use of Cimetidine, Omeprazole, and Ranitidine in Pregnant Women and Pregnancy Outcomes. American Journal of Epidemiology 1999;150(5):476-81.
- <sup>40</sup> Matok I, Gorodischer R, Koren G, et al. The Safety of H2-Blockers Use During Pregnancy. Journal of Clinical Pharmacology 2010;50:81-87.
- <sup>41</sup> Kallen B. Delivery outcome after the use of acid-suppressing drugs in early pregnancy with special reference to omeprazole. Br J Obstet Gynaecol 1998;105:877-81.
- <sup>42</sup> Pasternak B, Hviid A. Use of Proton-Pump Inhibitors in Early Pregnancy and the Risk of Birth Defects. N Engl J Med 2010;363:2114-23.
- <sup>43</sup> Kallen B. Use of omeprazole during pregnancy-no hazard demonstrated in 955 infants exposed during pregnancy. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2001;96:63-68.
- <sup>44</sup> Diav-Citrin O, Arnon J, Shechtman S, et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicentre prospective controlled study. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2005;21:269-75.
- <sup>45</sup> Matok I, Levy A, Wiznitzer A, et al. The Safety of Fetal Exposure to Proton-Pump Inhibitors During Pregnancy. Digestive Diseases and Sciences 2012;57(3):699-705.
- <sup>46</sup> Dehlink E, Yen E, Leichtner AM, et al. First evidence of a possible association between gastric acid suppression during pregnancy and childhood asthma: a population-based register study. Clinical and Experimental Allergy 2009;39:246-53.
- <sup>47</sup> Andersen ABT, Erichsen R, Farkas DK, et al. Prenatal exposure to acid-suppressive drugs and the risk of childhood asthma: a population-based Danish cohort study. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2012;35(10):1190-98.
- <sup>48</sup> AFSSAPS. Recommandations de bonne pratique. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. 2008. Disponible sur [www.infectiologie.com](http://www.infectiologie.com)
- <sup>49</sup> AFSSAPS. Lettre aux professionnels de santé. Restriction d'utilisation de la nitrofurantoïne en raison d'un risque de survenue d'effets indésirables graves hépatiques et pulmonaires. 2012. Disponible sur [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/1933787918b8cfeda4a69f55487efde6.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1933787918b8cfeda4a69f55487efde6.pdf)
- <sup>50</sup> Grady R. Safety profile of quinolone antibiotics in the pediatric population. The Pediatric Infectious Disease Journal 2003;22(12):1128-32.

- <sup>51</sup> Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T, et al. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;69(2):83-89.
- <sup>52</sup> Larsen H, Nielsen GL, Schonheyder HC, et al. Birth outcome following maternal use of fluoroquinolones. *Int J Antimicrob Agents* 2001;18(3):259-62.
- <sup>53</sup> Bar-Oz B, Moretti ME, Boskovic R, et al. The safety of quinolones-A meta-analysis of pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;143:75-78.
- <sup>54</sup> Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, et al. Folic Acid Antagonists during Pregnancy and the Risk of Birth Defects. *N Engl J Med* 2000;343:1608-14.
- <sup>55</sup> Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen H, et al. The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a population based case-control study. *Reproductive Toxicology* 2001;15(6):637-46.
- <sup>56</sup> Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J. Cranberries for treating urinary tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;9.
- <sup>57</sup> Lacroix I, Hurault-Delarue C, Kessler S, et al. Premières données épidémiologiques sur le phloroglucinol et exposition au cours du premier trimestre de grossesse. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2011;39:694-97.
- <sup>58</sup> Holst L, Nordeng H, Haavik S. Use of herbal drugs during early pregnancy in relation to maternal characteristics and pregnancy outcome. *pharmacoepidemiology and drug safety* 2008;17:151-59.
- <sup>59</sup> Johns T, Sibeko L. Pregnancy Outcomes in Women Using Herbal Therapies. *Birth Defects Research (Part B)* 2003;68:501-04.
- <sup>60</sup> Diav-Citrin O, Okotore B, Lucarelli K, et al. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to zopiclone: a prospective controlled cohort study. *Am J Perinatol* 1999;16(4):157-60.
- <sup>61</sup> Norstedt Wikner B, Kallen B. Are Hypnotic Benzodiazepine Receptor Agonists Teratogenic in Humans? *J Clin Psychopharmacol* 2011;31(3):356-59.
- <sup>62</sup> Wang LH, Lin HC, Chen YH, et al. Increased Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Women Receiving Zolpidem During Pregnancy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2010;88:369-74.
- <sup>63</sup> Mortensen JT, Olsen J, Larsen H, et al. Psychomotor Development in Children Exposed in Utero to Benzodiazepines, Antidepressants, Neuroleptics, and Anti-Epileptics. *European Journal of Epidemiology* 2003;18(8):769-71.
- <sup>64</sup> Kuenssberg EV, Knox JD. Imipramine in pregnancy. *Br Med J* 1972;2(5808):292.
- <sup>65</sup> Mc Elhatton PR, Garbis HM, Elefant E, et al. The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Reproductive Toxicology* 1996;10(4):285-94.
- <sup>66</sup> Makrides M, Crowther CA. Magnesium supplementation in pregnancy (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;10.

- <sup>67</sup> Meier B, Huch R, Zimmermann R, et al. Does continuing oral magnesium supplementation until delivery affect labor and puerperium outcome? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2005;123:157-61.
- <sup>68</sup> Ellegard EK, Hellgren M, Karlsson NG. Fluticasone propionate aqueous nasal spray in pregnancy rhinitis. *Clinical Otolaryngology* 2001;26:394-400.
- <sup>69</sup> Gluck PA, Gluck JC. A review of pregnancy outcomes after exposure to orally inhaled or intranasal budesonide. *Current Medical Research and Opinion* 2005;21(7):1075-84.
- <sup>70</sup> Vlastarakos PV, Manolopoulos L, Ferekidis E, et al. Treating common problems of the nose and throat in pregnancy: what is safe? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265:499-508.
- <sup>71</sup> Wilson AM, Sims EJ, McFarlane LC, et al. Effects of intranasal corticosteroids on adrenal, bone, and blood markers of systemic activity in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(4):598-604.
- <sup>72</sup> Diav-Citrin O, Shechtman S, Aharonovich A, et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to loratadine or antihistamines: A prospective controlled cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(6):1239-43.
- <sup>73</sup> Paulus W, Schloemp S, Sterzik K, et al. Pregnancy Outcome after Exposure to Cetirizine/Levocetirizine in the First Trimester-A Prospective Controlled Study. *Reproductive Toxicology* 2004;19:258(Abstract).
- <sup>74</sup> Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reproductive Toxicology* 2008;26:19-23.
- <sup>75</sup> Kallen B, Otterblad Olausson P. No increased risk of infant hypospadias after maternal use of loratadine in early pregnancy. *International Journal of Medical Sciences* 2006;3(3):106-07.
- <sup>76</sup> Pedersen L, Skriver MV, Norgaard M, et al. Maternal use of Loratadine during pregnancy and risk of hypospadias in offspring. *International Journal of Medical Sciences* 2006;3(1):21-25.
- <sup>77</sup> Moretti ME, Caprara D, Coutinho CJ, et al. Fetal safety of loratadine use in the first trimester of pregnancy : A multicenter study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(3):479-83.
- <sup>78</sup> Centers for Disease Control and Prevention. Evaluation of an Association Between Loratadine and Hypospadias-United States, 1997–2001. *MMWR* 2004;53(10):219-21.
- <sup>79</sup> Werler MM. Teratogen Update: Pseudoephedrine. *Birth Defects Research (Part A)* 2006;76:445-52.
- <sup>80</sup> Yau WP, Mitchell AA, Lin KJ, et al. Use of Decongestants During Pregnancy and the Risk of Birth Defects. *Am J Epidemiol* 2013;178(2):198-208.
- <sup>81</sup> Prescrire Rédaction. Femmes enceintes et médicaments utilisés dans les infections ORL. *Rev Prescrire* 2013;33(358):620-28.
- <sup>82</sup> AFSSAPS. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. 2010. Disponible sur [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr)
- <sup>83</sup> Jepsen P, Skriver MV, Floyd A et al. A population-based study of maternal use of amoxicillin and pregnancy outcome in Denmark. *British journal of clinical pharmacology* 2003;55(2):216-21.

- <sup>84</sup> Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstetrics and Gynecology* 2006;107(5):1120-38.
- <sup>85</sup> Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Antibiotics potentially used in response to bioterrorism and the risk of major congenital malformations. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2009;23(1):18-28.
- <sup>86</sup> Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, et al. Augmentin treatment during pregnancy and the prevalence of congenital abnormalities : a population-based case-control teratologic study. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2001;97:188-92.
- <sup>87</sup> Berkovitch M, Diav-Citrin O, Greenberg R, et al. First-trimester exposure to amoxicillin/clavulanic acid: a prospective, controlled study. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2004;58(3):298-302.
- <sup>88</sup> Berkovitch M, Segal-Socher I, Greenberg R, et al. First trimester exposure to cefuroxime: a prospective cohort study. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2000;50(2):161-65.
- <sup>89</sup> Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, et al. Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital abnormalities: A population-based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(6):1289-96.
- <sup>90</sup> Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, et al. A case-control teratological study of spiramycin, roxithromycin, oleandomycin and josamycin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:234-37.
- <sup>91</sup> Einarson A, Lyszkiewicz D, Koren G. The Safety of Dextromethorphan in Pregnancy. Results of a Controlled Study. *CHEST* 2001;119:466-69.
- <sup>92</sup> HAS. Liste officielle des médicaments déremboursés au 1er mars 2006. Disponible sur <http://www.has-sante.fr>
- <sup>93</sup> McElhatton PR, Sullivan FM, Volans GN. Paracetamol overdose in pregnancy. Analysis of the outcomes of 300 cases referred to the Teratology Information Service. *Reproductive Toxicology* 1997;11(1):85-94.
- <sup>94</sup> Boyer JC, Hernandez F, Estorc J, et al. Management of Maternal Amanita phalloïdes Poisoning during the First Trimester of Pregnancy: A Case Report and Review of the Literature. *Clinical Chemistry* 2001;47(5):971-74.
- <sup>95</sup> Podymow T, August P. Antihypertensive drugs in pregnancy. *Seminars in Nephrology* 2011;31(1):70-85.
- <sup>96</sup> Cooper W, Hernandez-Diaz S, Arbogast P, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *New Engl J Med* 2006;354(23):2443-51.
- <sup>97</sup> Quan A. Fetopathy associated with exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists. *Early human development* 2006;82(1):23-28.
- <sup>98</sup> Karthikeyan VJ, Ferner RE, Baghdadi S, et al. Are angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers safe in pregnancy: a report of ninety-one pregnancies. *Journal of Hypertension* 2011;29:396-99.

- <sup>99</sup> Magee LA, Abalos E, von Dadelszen P, Sibai B, Easterling T, Walkinshaw S, et al. How to manage hypertension in pregnancy effectively. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2011;72(3):394-401.
- <sup>100</sup> Seely EW, Ecker J. Chronic Hypertension in Pregnancy. *N Engl J Med* 2011;365:439-46.
- <sup>101</sup> Beaufils M. Hypertensions de la grossesse. *Néphrologie & Thérapeutique* 2010;6:200-14.
- <sup>102</sup> Rosenthal T, Oparil S. The effect of antihypertensive drugs on the fetus. *Journal of Human Hypertension* 2002;16(5):293-98.
- <sup>103</sup> Jim B, Sharma S, Kebede T, et al. Hypertension in Pregnancy. A Comprehensive Update. *Cardiology in Review* 2010;18:178-89.
- <sup>104</sup> Alwan S, Polifka JE, Friedman JM. Angiotensin II Receptor Antagonist Treatment during Pregnancy. *Birth Defects Research (Part A)* 2005;73:123-30.
- <sup>105</sup> Serreau R. Médicaments utilisés dans la prise en charge de la prééclampsie. Pharmacologie et risques fœtaux. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2010;29:e37-e46.
- <sup>106</sup> Ghanem FA, Movahed A. Use of Antihypertensive Drugs during Pregnancy and Lactation. *Cardiovascular Drug Reviews* 2008;26:38-49.
- <sup>107</sup> Montan S, Anandakumar C, Arulkumaran S, et al. Effects of methyldopa on uteroplacental and fetal hemodynamics in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:152-56.
- <sup>108</sup> James PR, Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during, and after pregnancy. *Heart* 2004;90:1499-1504.
- <sup>109</sup> American College of Obstetricians and Gynecologists. Chronic hypertension in pregnancy. Practice bulletin n°25. *Obstet Gynecol* 2012;119:396-407.
- <sup>110</sup> Magee LA, Schick B, Donnerfeld AE, et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy : a prospective, multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:823-28.
- <sup>111</sup> Cissoko H, Jonville-Béra AP, Swortfiguer D, et al. Exposition aux bêtabloquants en fin de grossesse. *Arch Ped* 2005;12:543-47.
- <sup>112</sup> Magee LA. Antihypertensives. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2001;15(6):827-45.
- <sup>113</sup> Busse WW. NAEPP Expert Panel Report : Managing Asthma During Pregnancy: Recommendations for Pharmacologic Treatment-2004 Update. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(1):34-46.
- <sup>114</sup> Namazy J, Schatz M, Long L, et al. Use of inhaled steroids by pregnant asthmatic women does not reduce intrauterine growth. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(3):427-32.
- <sup>115</sup> Norjavaara E, de Verdier MG. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2,968 pregnant women exposed to budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:736-42.
- <sup>116</sup> Enriquez R, Wu P, Griffin MR, et al. Cessation of asthma medication in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:149-53.

- <sup>117</sup> Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, et al. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology* 2005;64(6):961-65.
- <sup>118</sup> Jentink J, Loane MA, Dolk H, et al. Valproic Acid Monotherapy in Pregnancy and Major Congenital Malformations. *N Engl J Med* 2010;362(23):2185-93.
- <sup>119</sup> Werler MM, Ahrens KA, Bosco JLF, et al. Use of Antiepileptic Medications in Pregnancy in Relation to Risks of Birth Defects. *Annals of Epidemiology* 2011;21(11):842-50.
- <sup>120</sup> Hernandez-Diaz S, Smith CR, Shen A, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012;78(21):1692-99.
- <sup>121</sup> Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, et al. The teratogenicity of anticonvulsivant drugs. *N Engl J Med* 2001;344(15):1132-38.
- <sup>122</sup> Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Antiepileptic Drugs. *N Engl J Med* 2009;360(16):1597-1605.
- <sup>123</sup> Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Effects of fetal antiepileptic drug exposure. Outcomes at age 4.5 years. *Neurology* 2012;78(16):1207-14.
- <sup>124</sup> Vinten J, Bromley RL, Taylor J, et al. The behavioral consequences of exposure to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy & Behavior* 2009;14:917-201.
- <sup>125</sup> Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, et al. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology* 2008;71(23):1923-24.
- <sup>126</sup> Kjaer D, Horvath-Puho E, Christensen J, et al. Antiepileptic drug use, folic acid supplementation, and congenital abnormalities: a population-based case-control study. *Br J Obstet Gynaecol* 2008;115:98-103.
- <sup>127</sup> Morrow JI, Hunt SJ, Russell AJ, et al. Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:506-11.
- <sup>128</sup> Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurology* 2013;12:244-52.
- <sup>129</sup> Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR, et al. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology* 2008;70(22):2152-58.
- <sup>130</sup> ANAES. Thrombophilie et grossesse–Recommandations (version longue). 2003. Disponible sur [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_272236/fr/thrombophilie-et-grossesse-prevention-des-risques-thrombotiques-maternels-et-placentaires](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272236/fr/thrombophilie-et-grossesse-prevention-des-risques-thrombotiques-maternels-et-placentaires)
- <sup>131</sup> Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012;141(2)(Suppl):e691S-e736S.
- <sup>132</sup> Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium : acute management. Green-top Guideline No. 37b. 2010. Disponible sur <http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/thromboembolic-disease-pregnancy-and-puerperium-acute-management-gre>

<sup>133</sup> Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG* 2001;108(11):1134-40.

<sup>134</sup> Nelson-Piercy C, Powrie R, Borg JY, et al. Tinzaparin use in pregnancy: an international, retrospective study of the safety and efficacy profile. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2011;159(2):293-99.

<sup>135</sup> Bates SM, Ginsberg JS. Anticoagulants in pregnancy: fetal effects. *Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology* 1997;11(3):479-88.

<sup>136</sup> Blickstein D, Blickstein I. The risk of fetal loss associated with Warfarin anticoagulation. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2002;78:221-25.

## ANNEXE 4 : Exemple de fiche-mémo.

### NAUSÉES/VOMISSEMENTS 1<sup>er</sup> TRIMESTRE

<i>PRINCIPE ACTIF</i>	<i>SPÉCIALITÉ</i>	<i>UTILISATION PENDANT LA GROSSESSE</i>
Métoclopramide	Primpéran®, Prokinyl®	😊
Doxylamine	Donormyl®	😊 mais hors AMM
Métopimazine	Vogalène®	😐
Ondansétron	Zophren®	😐
Dompéridone	Motilium®, (Bi)Péridys®	😞
Homéopathie	X	😐 Pas de DH ni de teinture-mère. Attention aux spécialités composées.

😊 Le principe actif **peut être pris** pendant la grossesse, les données sont suffisantes et rassurantes.

😐 Principe actif **à éviter** au cours de la grossesse, les données sont insuffisantes.

😞 Principe actif **déconseillé** au cours de la grossesse. Les données animales ont mis en évidence un risque tératogène et les données humaines sont insuffisantes, et/ou le principe actif peut être responsable d'effets indésirables graves.

➔ En première intention, on proposera un traitement par Doxylamine (attention au risque sédatif) ou par Métoclopramide.

On évitera la Métopimazine et les Sétrons, pour lesquels les données humaines sont inexistantes ou très limitées.

L'homéopathie peut être une alternative, en veillant à éviter les teintures-mères et les dilutions en DH. Se méfier également des médicaments composés (pouvant contenir une substance allopathique ou des concentrations non négligeables de principe actif).

La Dompéridone est déconseillée, du fait de l'existence d'un risque tératogène à forte dose chez le rat et du risque de troubles du rythme cardiaque graves.

#### Références :

Seto A, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to anti-histamines: meta-analysis. *Am J Perinatology* 1997;14:119-24.

Anderka M, Mitchell AA, Louik C, et al. Medications Used to Treat Nausea and Vomiting of Pregnancy and the Risk of Selected Birth Defects. *Birth Defects Research (Part A)* 2012;94:22-30.

Nulman I, Rovet J, Barrera M, et al. Long-term Neurodevelopment of Children Exposed to Maternal Nausea and Vomiting of Pregnancy and Diclectin. *The Journal of Pediatrics* 2009;155(1):45-50e2.

Magee L, Mazzotta P, Koren G. Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(5):S256-61.

Sorensen HT, Nielsen GL, Christensen K, et al. Birth outcome following maternal use of metoclopramide. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:264-68.

Matok I, Gorodischer R, Koren G, et al. The Safety of Metoclopramide Use in the First Trimester of Pregnancy. *N Engl J Med* 2009;360:2528-35.

Prescrire Rédaction. Patientes enceintes gênées par des nausées-vomissements modérés. *Rev Prescrire* 2013;33(358):594-600.

Choi JS, Han JY, Ahn HK, et al. Fetal and neonatal outcomes in women taking domperidone during pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2013;33(2):160-62.

Einarson A, Maltepe C, Navioz Y, et al. The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy : a prospective comparative study. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2004;111:940-43.

Pasternak B, Svanstrom H, Hviid A. Ondansetron in Pregnancy and Risk of Adverse Fetal Outcomes. *N Engl J Med* 2013;368(9):814-23.

La prescription médicamenteuse chez la femme enceinte : enquête de pratiques auprès de 139 médecins généralistes de Midi-Pyrénées.

Drug prescription in pregnancy : a survey of practices with 139 general practitioners in Midi-Pyrenees.

Toulouse, le 19 Novembre 2013

---

La prescription médicamenteuse chez la femme enceinte est une problématique qui tend à devenir de plus en plus fréquente en médecine générale. Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude descriptive, transversale, déclarative, réalisée auprès de médecins généralistes de Midi-Pyrénées lors de réunions de formation médicale continue, entre Février et Juin 2013. Résultats : 139 questionnaires ont été analysés, qui ont mis en évidence une multiplicité des pratiques, une assez bonne connaissance des recommandations de bonne pratique, mais également la méconnaissance des risques tératogènes ou fœtaux de certains médicaments et la prescription massive de principes actifs dont l'utilisation au cours de la grossesse n'a jamais sinon très peu été évaluée. Conclusion : Il faut donc poursuivre les efforts de communication sur ce sujet, afin de limiter les pratiques à risque.

Drug prescription in pregnant women is an issue that is becoming increasingly frequent in general practice. Material and Methods: This is a descriptive, declarative, cross-sectional study, conducted among general practitioners from Midi-Pyrenees during meetings of continuing medical education, between February and June 2013. Results: 139 questionnaires were analyzed, which showed a multiplicity of practices, a fairly good knowledge of good practice guidelines, but also ignorance of teratogenicity or fetal risks of certain prescription drugs and the massive prescription of drugs whose use during pregnancy has not been evaluated or very little. Conclusion: It is necessary to continue the efforts of communication on this subject, in order to limit risky practices.

---

MOTS-CLES : Prescription – Médicaments – Grossesse – Médecine Générale.

KEY-WORDS : Prescription – Drugs – Pregnancy – General Practice.

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine Générale

---

Faculté de médecine Rangueil - 133 route de Narbonne - 31062 Toulouse cedex 4 - France

---

Directeurs de thèse : Dr ESCOURROU Brigitte, Dr DAMASE-MICHEL Christine