



Université de Strasbourg

FACULTE DE PHARMACIE

N° d'Ordre :

MEMOIRE DE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

-

**PRISE EN CHARGE DES NAUSEES ET DES VOMISSEMENTS CHEZ LA FEMME
ENCEINTE**

Présenté par : Sylvie NAZMY

Soutenu le devant le jury constitué de

Dr Valérie Schini-Kerth, Professeure, Présidente du jury

Dr Thierry Chataigneau, Maître de Conférences, Directeur de thèse

Mr Jean Jung, Pharmacien, Membre du jury

Approuvé par le Doyen et par le Président de l'Université de Strasbourg



Doyen :	Jean-Pierre GIES
Directrices adjointes :	Esther KELLENBERGER (enseignement) Emilie SICK (enseignement) Pauline SOULAS-SPRAUEL (affaires hospitalières / recherche)
Directeur adjoint étudiant :	Gauthier MARCOT

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT-CHERCHEUR**Professeurs :**

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Said	ENNAHAR	Chimie analytique
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
François	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

PAST :

Matthieu	FOHREB	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Aurélie	BOURDERIGUOX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Gillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Clarisse	MAECHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa	MEHADJI	Chimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERBOTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludvine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélie	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimio génomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie - pharm. clinique
Julien	GODET	Biophysique - Biostatistiques

Assistants hospitaliers universitaires

Damien	REITA	Biochimie
--------	-------	-----------

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

Table des matières

I.	Introduction.....	9
II.	Généralités sur les nausées/vomissements chez la femme enceinte	10
a)	Présentation clinique et complications.....	10
b)	Physiopathologie	12
1)	Hypothèse hormonale.....	12
2)	Hypothèse vitaminique et carence en vitamine B6.....	18
3)	Hypothèse digestive	19
4)	Hypothèse olfactive.....	20
5)	Hypothèse psychosomatique	21
6)	Hypothèse prophylactique.....	21
c)	Facteurs de risque.....	22
1)	Génétique.....	22
2)	Âge.....	23
3)	Ethnie.....	23
4)	L'indice de Masse Corporelle (IMC).....	23
5)	Antécédents obstétricaux	24
6)	Grossesse multiple	24
7)	Fœtus de sexe féminin	25
8)	Terrain somatique prédisposé	25
9)	Contexte socio-économique.....	25
III.	Point pharmacovigilance : drame sur le thalidomide	27
1.	Histoire et mise sur le marché du thalidomide	27
1.1	Développement de la molécule.....	27
1.2	Mise sur le marché.....	27
2.	Découverte d'un potentiel effet tératogène	28
2.1	Premiers signaux d'alerte et chronologie des faits.....	28
2.2	Expérimentation animale et autres études.....	31
2.3	Commentaires.....	35
2.4	Résumé	35
3.	Les conséquences du drame.....	35
3.1	Le bilan.....	35
3.2	Les procès.....	36
3.3	Conclusion.....	37
IV.	Prise en charge non médicamenteuse des nausées et vomissements de la grossesse et de l'hyperémèse gravidique	39
1.	Mesures hygiéno-diététiques.....	39
2.	Médecines alternatives.....	40
2.1	Acupression et acupuncture	40
2.1.1	Acupression	40
2.1.2	Le point de pression P-6	40
2.1.3	Guide pour trouver le point de pression P-6	40
2.2	L'hypnose	42
2.3	Aromathérapie	42
2.3.1	Huile essentielle de citron.....	43
2.3.2	Huile essentielle de gingembre	44
2.4	Homéopathie.....	44
2.5	Le gingembre.....	45
2.6	Compléments vitaminiques : la thiamine (vitamine B1) et la pyridoxine (vitamine B6).....	46
2.6.1	Vitamine B1 ou thiamine.....	46
2.6.2	Vitamine B6 ou pyridoxine	47

V. Prise en charge médicamenteuse des nausées et vomissements de la grossesse et de l'hyperémèse gravidique	48
1. Les antiémétiques de type antihistaminique H1	48
1.1 Doxylamine (Donormyl®, Xonvéa®)	48
1.2 Diménhydrinate (Nausicalm®, Mercalm®)	49
1.3 Prométhazine (Phénégran®).....	49
2. Les antagonistes des récepteurs dopaminergiques	50
2.1 Le métoclopramide (Primpéran®)	50
2.2 La chlorpromazine (Largactil®)	52
2.3 La métopimazine (Vogalène®)	52
2.4 La dompéridone (Motilium®)	53
3. Les antagonistes des récepteurs sérotoninergiques.....	54
4. Autres traitements	55
4.1 Les corticoïdes	55
4.2 Traitement de la dyspepsie	56
VI. Vers une prise en charge adaptée	56
1. La nécessité d'une prise en charge.....	56
2. Les limites dans la prise en charge.....	57
3. Arbre décisionnel de prise en charge.....	58
VII. Etat des lieux des études cliniques	61
1. Thérapie médicamenteuse	61
1.1 Crème topique à la capsaïcine	61
1.2 Gabapentine	62
1.3 Clonidine	63
1.4 Ondansétron.....	63
1.5 Mirtazapine.....	64
1.6 Pyridoxine/Doxylamine.....	64
1.7 Thiamine/Promethazine.....	65
2. Thérapie non médicamenteuse	65
2.1 Dispositifs médicaux : Application mobile.....	65
2.2 Acupuncture/Acupression.....	66
2.3 Naturopathie	67
2.4 Thérapie cognitivo-comportementale	68
2.5 Modification du régime alimentaire	69
2.6 Compléments alimentaires.....	70
VIII. Conclusion	71
Annexe 1 : Score PUQE modifié traduit en français	73
.....	73
Annexe 2 : Echelle visuelle analogique (EVA)	74

Liste des abréviations

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BHE : Barrière HématoEncéphalique

CNGOF : Conseil National des Gynécologues et Obstétriciens de France

CRAT : Centre de Référence des Agents Tératogènes

CTZ : *Chemoreceptor Trigger Zone* / Zone Gâchette Chémoréceptrice

EMA : Agence Européenne du Médicament

EVA : Echelle Visuelle Analogique

GDF-15 : *Growth Differentiation Factor 15*

GDNF : *Glial-cell-line-Derived Neurotrophic Factor* / Facteur neurotrophique dérivé des cellules gliales

GFRAL : *GDNF Family Receptor Alpha Like*

HAS : Haute Autorité de Santé

hCG : Hormone Chorionique Gonadotrope

HE : Huile(s) Essentielle(s)

HG : Hyperémèse gravidique ou *Hyperemesis gravidarum*

5-HT₃ : Récepteur sérotoninergique de type 5-HT₃

IMC : Indice de Masse Corporelle

FDA : *Food and Drug Administration* / Agence américaine du médicament

MIC-15 : *Macrophage-Inhibitory Cytokine 1*

MSS : MiSafeStart (application)

NVG : Nausées et Vomissements de la Grossesse

NVIC : Nausées et Vomissements Induits par la Chimiothérapie

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PUQE : *Pregnancy Unique Questionnaire of Emesis*

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RGO : Reflux Gastro-Oesophagien

SHC : Syndrome d'Hyperèmese Cannabinoïde

TGF-beta : *Transforming Growth Factor* / Facteur de croissance transformant

TRPV1 : *Transient Receptor Potential Vanilloid Type 1* / Récepteur Vanilloïde à Potentiel de Récepteur Transitoire 1

TSH : *Thyroid Stimulating Hormone*

Liste des figures, des schémas et des tableaux

Schéma 1 : Critères de sévérité des nausées et vomissements gravidiques.....	page 10
Schéma 2 : Relation entre nausées/vomissements et concentration d'hCG	page 12
Schéma 3 : Lien entre les NVG et l'HG et l'axe GDF15-GFRAL.....	page 14
Schéma 4 : Résumé des hypothèses pouvant expliquer l'apparition des NVG et l'HG.....	page 21
Figure 1 : Structure du thalidomide.....	page 26
Tableau I : Mise en évidence du pouvoir du thalidomide.....	page 31
Tableau II : Pouvoir tératogène du thalidomide selon les espèces.....	page 32
Figure A : Placer trois doigts sur le poignet pour mesurer l'endroit où placer le pouce.....	page 40
Figure B : Placer le pouce sur le point situé sous l'index.....	page 40
Schéma 5 : Action des antihistaminiques sur le centre du vomissement.....	page 47
Tableau 3 : Résumé des molécules antidopaminergiques utilisées dans le traitement des nausées et des vomissements gravidiques.....	page 52
Schéma 6 : Action de l'ondansétron sur le centre du vomissement.....	page 53
Schéma 7 : Arbre décisionnel dans la prise en charge des NVG et de l'HG.....	page 58
Tableau 4 : Diagnostic différentiel des NVG et de l'HG.....	page 59

I. Introduction

De nombreux symptômes apparaissent chez les femmes enceintes, toutefois les plus courants sont la survenue des nausées et des vomissements.

Ces derniers sont quasiment indissociables de la grossesse, on ne peut presque pas y échapper. Cette affection est fréquente et universelle puisqu'elle touche en moyenne environ 70% des femmes enceintes(1–3). Elle peut s'avérer dangereuse pour la santé de la femme enceinte, parfois mener à une forme bien sévère appelée *hyperemesis gravidarum*, en français hyperémèse gravidique (HG) et même mettre en jeu la vie du fœtus.

Paradoxalement, bien que ces symptômes s'avèrent hautement courant chez la femme enceinte, il n'y a que peu, voire pas de traitement autorisé en France, notamment en raison de contraintes éthiques et surtout du risque tératogène des médicaments pendant la phase très critique de l'organogénèse.

En effet, le premier trimestre de la grossesse (qui correspond aux 13 semaines de grossesse) constitue la période à laquelle les nausées et vomissements de la grossesse (NVG) affecteraient le plus fréquemment et sévèrement les femmes enceintes. Mais cette période coïncide également avec une période cruciale de la grossesse qui est la période embryonnaire ou organogénèse. Cette dernière est définie par l'Académie Nationale de Médecine comme la période de mise en place et de différenciation des futurs organes. Selon le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), c'est à ce stade que les risques d'atteintes morphologiques (ou risque tératogène) sont les plus importants. L'organogénèse débute autour du 17^{ème} jour après la conception, pour s'achever au 56^{ème} jour après la conception et, durant cette période, tous les organes se mettent progressivement en place. Toutefois, gardons à l'esprit qu'un médicament ou autre agent exogène ne peut plus interférer avec la mise en place d'un organe lorsque celle-ci a déjà eu lieu.

En plus de diminuer voire d'altérer la qualité de vie de la femme et de son enfant, les NVG contribuent de manière significative aux pertes de temps de travail et aux coûts des soins de santé (4) : coût des thérapies, des médicaments, le temps déployé par les soignants, et dans certains cas le coût lié à l'hospitalisation, car en effet cette affection correspond à la première cause d'hospitalisation pendant la grossesse (5). Une étude réalisée aux Etats-Unis en 2016 estime le coût moyen de prise en charge des NVG de 1816\$, ce chiffre pouvant évoluer selon la prise en charge. Les études menées en France restent peu nombreuses à ce sujet (2).

Les études montrent un impact des NVG sur la qualité de vie de la patiente, mais aussi psychologique et économique importants, d'où la nécessité de rechercher une thérapie efficace.

Bien qu'il existe de nombreuses preuves de l'innocuité fœtale de plusieurs médicaments antiémétiques, les femmes et les professionnels de la santé sont souvent réticents à les utiliser en raison d'une perception erronée du risque tératogène.

L'objectif de ce travail est de faire un état des lieux sur les thérapies proposées et utilisées en pratique en France, de faire le point sur les études cliniques en cours et de faire un point vigilance en rappelant l'importance d'une surveillance médicale accrue au cours de la prise en charge de cette pathologie, notamment en raison du risque tératogène potentiel et non négligeable, en rappelant l'historique du drame du thalidomide.

II. Généralités sur les nausées/vomissements chez la femme enceinte

a) Présentation clinique et complications

« L'hyperémèse gravidique est le terme scientifique désignant les nausées et vomissements sévères et persistants chez la femme enceinte. Il se définit par des vomissements intenses qui entraînent une perte de poids et une déshydratation », d'après Marie-Sophie Brochet, Pharmacienne au CHU Sainte Justine (6).

Bien que généralement on parle de nausées et/ou de vomissement matinaux, ces symptômes peuvent survenir à tout moment pendant la journée.

Les symptômes varient de légers à graves, la forme la plus sévère étant l'hyperémèse gravidique qui touche 0,3% à 3% des femmes enceintes (3,7). Ce chiffre reste toutefois variable selon les sources.

En ce qui concerne les formes légères à modérés, l'examen physique et biologique de la femme enceinte ont peu d'effets fœtaux (8).

La pratique clinique considère l'HG comme l'expression la plus sévère des NVG, avec des complications telles que la déshydratation ou les troubles métaboliques (perte de poids supérieur à 5% du poids avant la grossesse, des anomalies ou des carences électrolytiques ou une malnutrition) (3,9).

Une récente définition consensuelle internationale de l'HG a été établie : les symptômes commencent en début de grossesse (avant 16 semaines d'âge gestationnel) avec une apparition de nausées et/ou vomissements sévères, une incapacité à manger et/ou boire normalement et une forte limitation dans les activités de la vie quotidienne. Les signes de déshydratation ont également été considérés comme contribuant à la définition de l'HG.

Les premières recherches de Robinson et coll. en 1998 ont signalé que l'HG peut entraîner une carence en vitamine K possédant un rôle dans la coagulation (10). En outre, l'HG peut être associée à de nombreuses complications, notamment l'encéphalopathie de Wernicke (lésions cérébrales causées par une carence en vitamine B1), l'insuffisance hépatique et rénale aiguë, la rupture de l'œsophage, le pneumothorax, la pré-éclampsie, le décollement placentaire et le retard de développement neurologique du fœtus. Parmi les autres effets indésirables, citons les naissances prématurées,

l'insuffisance de l'âge gestationnel, les troubles électrolytiques pouvant entraîner une dysrythmie cardiaque, les complications neuromusculaires et rénales, la thyrotoxicose et le décès maternel (3). L'estimation de la sévérité des NVG (schéma 1) repose sur l'évaluation de la perte de poids depuis le début de la grossesse, des signes cliniques de déshydratation (soif, pli cutané, hypotension, oligurie...) et sur le score PUQE modifié : *Pregnancy Unique Questionnaire of Emesis* (questionnaire unique des vomissements pendant la grossesse) (7). Ce score a été choisi pour sa simplicité et sa bonne corrélation avec les NVG (7). Il se mesure grâce à un interrogatoire de 3 questions cotées de 1 à 5 (Annexe 1), qui portera sur des périodes de 24 heures et qui aboutira à un score total. Une hospitalisation peut être nécessaire si la patiente présente une perte de poids $\geq 10\%$ (du poids avant la grossesse) ; un/des signes cliniques déshydratation ; score PUQE ≥ 13 ; une hypokaliémie $< 3,0$ mmol/L ; une hyponatrémie < 120 mmol/L ; une élévation de la créatinémie > 100 mmol/L ou une résistance à un traitement (7).

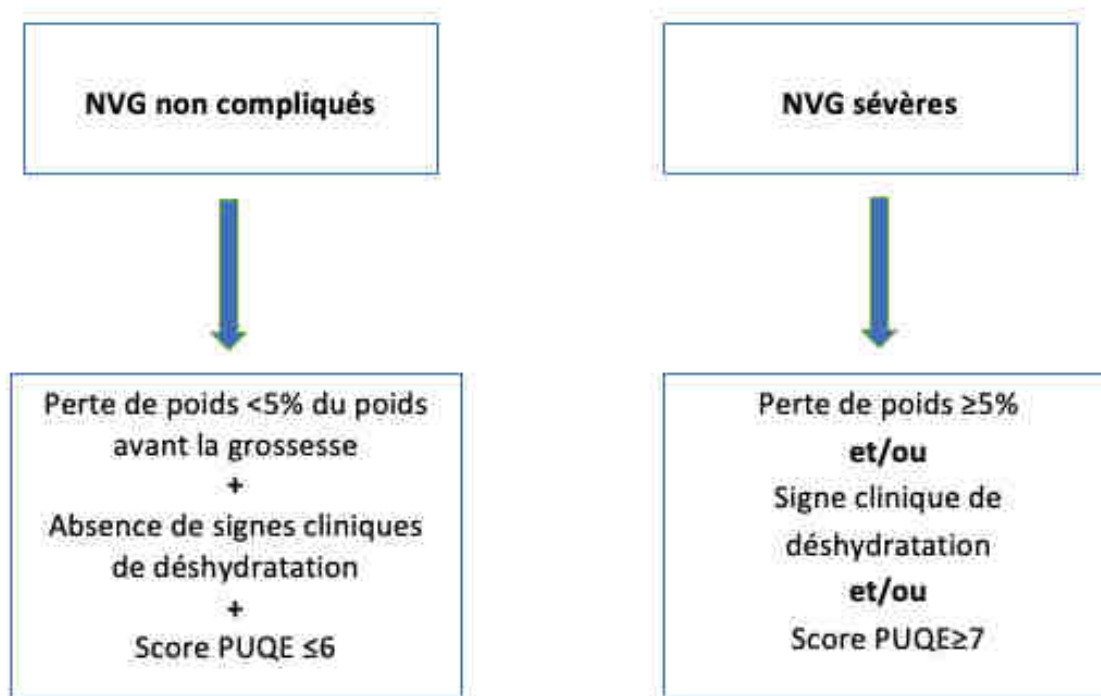


Schéma 1 : Critères de sévérité des nausées et vomissements gravidiques ⁶

En outre, certaines patientes peuvent être sujettes à une morbidité psychosociale importante, causée par des NVG et peuvent aller jusqu'à avoir recours à une interruption de grossesse (7).

En ce qui concerne l'enfant à naître, dans certains cas d'HG, des études ont montré une incidence plus élevée de faible poids et/ou de taille de naissance et de prématurité (11). Néanmoins à ce jour, aucune étude n'a été capable de démontrer un lien direct entre l'HG et une mortalité périnatale ou néonatale (12).

b) Physiopathologie

La physiopathologie exacte des nausées et des vomissements chez la femme enceinte est inconnue, néanmoins l'origine semble multifactorielle. De nombreux facteurs seraient impliqués : métaboliques, endocriniens, digestifs et psychologiques, bien qu'aucun n'ait été significativement identifié (13).

1) Hypothèse hormonale

1.1 Hormone chorionique gonadotrope humaine

L'hormone chorionique gonadotrope humaine (hCG) est produite par la couche cellulaire du cytotrophoblaste placentaire. Cette hormone de grossesse joue un rôle crucial dans la croissance fœtale ainsi que dans différentes fonctions placentaires, utérines et fœtales. Elle est d'abord sécrétée par le corps jaune puis par le placenta (3). La production de la bêta-hCG commence dès lors qu'il y a nidation ; c'est-à-dire quand l'embryon se fixe à la paroi utérine. Cette hormone sert principalement au maintien du corps jaune (glande endocrine de l'ovaire sécrétant la progestérone indispensable au processus de nidation) et sa concentration au cours d'une grossesse est à 8 UI/l ou plus (14).

La bêta-hCG a longtemps été considérée comme un facteur essentiel dans le développement des NVG et de l'HG (15). Cette croyance repose principalement sur les pics de production de bêta-hCG et les symptômes de NVG, qui se produisent tous les deux entre la 12^e et la 14^e semaine de grossesse (16). En effet, la concentration de cette hormone est détectable dès le début du développement embryonnaire, soit environ entre le sixième et le dixième jour après la fécondation et les nausées matinales surviennent alors au cours du premier trimestre de la grossesse, car c'est la période où la concentration de bêta-hCG progresse le plus rapidement (17).

Cette concentration double d'ailleurs toutes les 48 à 72 heures jusqu'à la 12^e semaine de grossesse, et la concentration de bêta-hCG atteint son niveau maximal durant le deuxième et le troisième mois de grossesse, période à laquelle les vomissements se font plus intenses. S'ensuit une phase décroissante progressive jusqu'à la fin de la grossesse (voir schéma 2). Pour certaines femmes, les nausées matinales ne s'estompent pas après la 16^e semaine de grossesse et peuvent même perdurer jusqu'à l'accouchement (17).

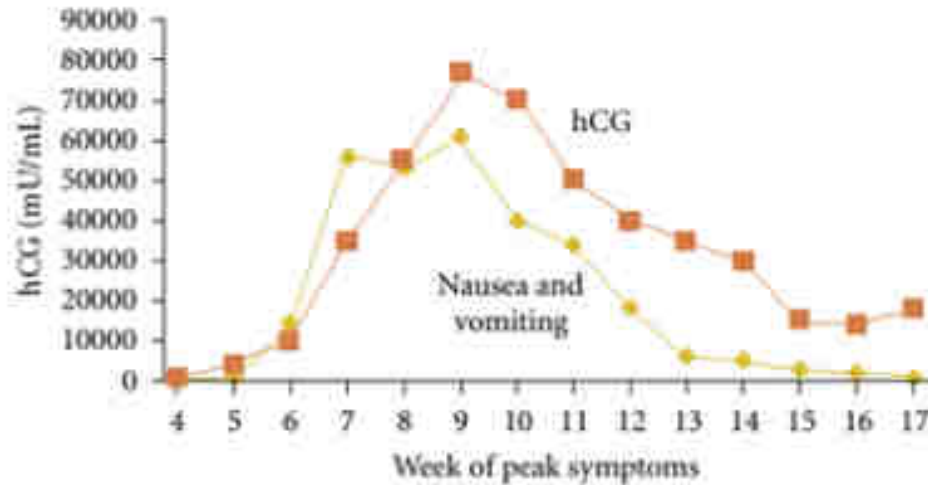


Schéma 2 : Relation entre nausées/vomissements et concentration d'hCG (selon Niebyl et coll.)⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾

L'hypothèse de l'incrimination de la bêta-hCG dans l'apparition des nausées et des vomissements à été retenue suite aux deux observations ci-dessous (19) :

- La femme enceinte présente un pic de sécrétion de bêta-hCG qui coïncide avec le pic des nausées et des vomissements (19) (20)
- Les grossesses molaires ou multiples entraînent des nausées et des vomissements plus fréquents et plus sévères. Ces types de grossesse sont caractérisés par une concentration élevée de bêta-hCG.

Néanmoins, bien que de nombreuses études établissent un lien entre l'hCG et les NVG et l'HG, certaines études n'ont pas trouvé de relation significative entre l'hCG sérique chez les femmes enceintes au cours du premier trimestre et la fréquence des NVG, et la sévérité de ces symptômes et la concentration d'hCG pourraient être expliquées par l'existence de plusieurs isoformes de hCG (9) (19).

Les études génétiques n'ont quant à elle pas trouvé de preuves pour soutenir une association avec l'hCG ou son récepteur tandis que de nombreuses études semblent s'orienter vers l'incrimination du facteur de croissance GDF15 dans la survenue des NVG et de l'HG (21,22).

Il est préférable de mener des études plus diversifiées et rigoureuses plutôt que de se restreindre à l'importance généralement accordée à l'hCG.

1.2 L'axe GDF15-GFRAL

Le GDF15 (*Growth and Differentiation Factor 15*), appelé aussi *Macrophage Inhibitory Cytokine-1* (MIC-1), est un membre de la superfamille du facteur de croissance transformant- β , le TGF- β , qui est sécrété principalement par les cellules du placenta et de la prostate exposés à un large éventail de facteurs de stress (23) (24).

En 2014, Petry et coll. ont constaté que les concentrations de GDF15 en circulation étaient plus élevées chez les femmes ayant signalé des vomissements au cours du deuxième trimestre de la grossesse que chez les femmes n'ayant pas eu de nausées ou de vomissements.

De plus, les données ont montré que l'augmentation des concentrations sériques de GDF15 était significativement associée à la fois aux vomissements du deuxième trimestre et à l'utilisation d'antiémétiques pendant la grossesse, ce qui soutient le concept selon lequel le GDF15 pourrait jouer un rôle pathogène dans les vomissements associés à la grossesse (22).

De même, une étude menée par Fejzo et coll. en 2019 a établi une corrélation significative entre des concentrations élevées de GDF15 chez les femmes hospitalisées pour HG, ce qui confirme le rôle du GDF15 dans le développement de cette condition (21). Des recherches ont également démontré que le GDF15 entraîne un retard de la vidange gastrique, ce qui peut contribuer à l'apparition de nausées (25).

L'axe GDF15-GFRAL (schéma 3) est actuellement considéré par la plupart des chercheurs comme le mécanisme pathogène le plus probable des NVG et de l'HG (3).

GFRAL est un récepteur α -like de la famille du GDNF, un parent éloigné des récepteurs d'une classe distincte de ligands de la superfamille du TGF- β . L'acronyme GDNF fait référence à *facteur neurotrophique dérivé du glium* (GDNF).

Cependant, comme ce phénomène n'a été signalé que récemment, les études sont encore peu nombreuses. Des études plus vastes et mieux conçues devraient être réalisées pour permettre aux chercheurs et aux médecins de mieux comprendre la pathogenèse des NVG et de l'HG et de mettre au point des médicaments plus spécifiques et plus efficaces qui amélioreront de façon générale les résultats pour la mère et le fœtus.

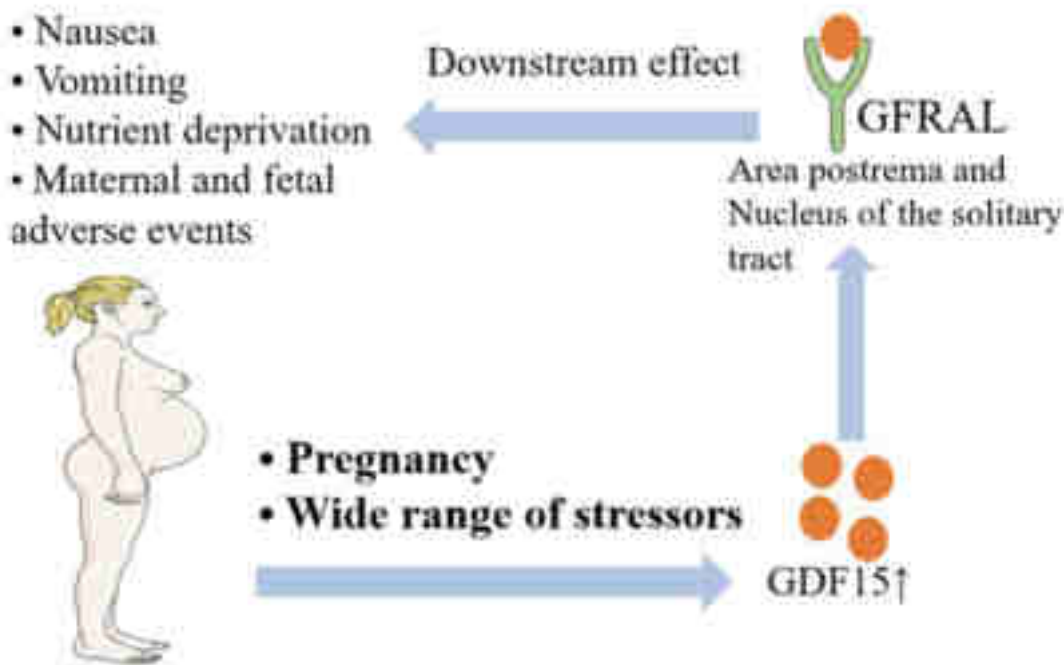


Schéma 3 : Lien entre les NVG et l'HG et l'axe GDF15-GFRAL selon Chuan Liu et coll. ⁽³⁾

1.3 Hormones thyroïdiennes

La grossesse est un état métabolique élevé car le fœtus nécessite de répondre à ses besoins de croissance et de développement et dans ces conditions, la fonction thyroïdienne de la mère est généralement augmentée (26).

Au cours d'une étude cas-témoins, des chercheurs ont constaté que les niveaux de T4 et de hCG augmentaient simultanément, tandis que le niveau de TSH diminuait avec l'augmentation de la hCG (26).

En effet, la TSH s'abaisse au cours des trois premiers mois de la grossesse, et une étude a montré que de faibles concentrations sériques de TSH sont souvent observées chez les femmes atteintes d'HG (26,27).

Plusieurs chercheurs ont établi une corrélation entre l'hyperthyroïdie transitoire et l'HG. L'effet stimulant de l'hCG peut être la principale cause de l'hyperthyroïdie transitoire. Cette activité thyroïdienne de l'hCG peut être expliquée par une homologie moléculaire, avec une similarité structurale de 85% entre l'hCG, la TSH et leurs récepteurs (28).

En effet, celles-ci se comportent en agoniste des récepteurs de la TSH entraînant alors une stimulation de la thyroïde et par conséquent, les concentrations de TSH diminuent selon un rétro contrôle négatif, en miroir des concentrations hCG.

Ce phénomène peut provoquer une hyperthyroïdie parfois très symptomatique : nervosité, hypersudation, tachycardie, accélération du transit par exemple et s'accompagne dans les formes sévères, de vomissements (28).

Cependant, en l'absence de preuves convaincantes pour soutenir la théorie de l'hCG, d'autres études portant sur le mécanisme moléculaire des effets de l'hormone thyroïdienne sur les NVG et l'HG sont nécessaires.

D'autres pistes ont également été suggérées :

- les hormones thyroïdiennes induisent la surexpression de RyR2, qui code le récepteur de la ryanodine 2, un canal calcique induit par le stress associé au syndrome des vomissements récurrents (29)
- des dysfonctionnements thyroïdiens peuvent contribuer aux NVG ainsi qu'à l'HG en entraînant une augmentation des niveaux de GDF-15

Pour autant, seule une association entre la T4 et l'hCG est connue et il n'est pas clair s'il existe une relation directe entre la T4 et les NVG ou l'HG. Les hormones thyroïdiennes peuvent jouer un rôle de médiateur dans de nombreux mécanismes complexes mais des recherches supplémentaires sont nécessaires.

1.4 Oestrogènes

Dans une étude menée en 1992 par Goodwin et coll. il a été observé que des patientes atteintes d'HG étaient plus sujettes à l'hyperoestradiolémie par rapport à celles atteintes de vomissements moins sévères (18,30).

Sa concentration s'élève sous l'effet de la stimulation des grandes concentrations d'hCG sur la stéroïdogénèse (30). L'hCG stimule le corps lutéal à produire l'œstradiol ainsi que la progestérone, de même qu'elle favorise l'aromatation des stéroïdes placentaires et stimule la synthèse du SDHEA par les surrénales fœtales, ce qui dans les deux cas peut entraîner une augmentation de l'œstradiol (30).

Les œstrogènes agissent alors en entraînant une diminution de la motilité vésiculaire, intestinale et un ralentissement de la vidange gastrique, qui se manifesteraient donc par des symptômes cardinaux tels que les nausées et vomissements (31). De même, ces hormones rendent les femmes enceintes très sensible aux odeurs qui les entourent, pouvant dans certains cas provoquer un dégoût et, par conséquent, ces fameuses nausées.

1.5. La progestérone

Certains chercheurs ont également considéré la progestérone comme un facteur contribuant aux NVG et à l'HG. Une étude a mis en évidence que le rythme lent gastrique des NVG peut être reproduit en administrant à des femmes non enceintes de la progestérone seule ou en association à de l'œstradiol, à des concentrations équivalentes à celles d'une grossesse (afin de reproduire les conditions d'une grossesse) (32). Entre-temps, Verberg et coll. en 2005 ont mentionné que certains processus iatrogènes (tel que de la progestérone administrée au cours de la grossesse pour soutenir la phase lutéale par exemple) augmentaient les niveaux de progestérone mais ne produisaient pas une incidence élevée d'HG ce qui indique que des niveaux élevés de progestérone (endogène ou exogène) ne peuvent pas à eux seuls provoquer l'HG (33).

D'autres études comparatives et moléculaires devraient être menées pour identifier le rôle de la progestérone dans les NVG et l'HG.

1.6 Prolactine

Pagona Lagiou et coll. observent au cours d'une étude en 2003 que des niveaux plus faibles de prolactine et, peut-être, des niveaux plus élevés d'œstradiol contribuent ou sont en corrélation avec l'apparition de nausées avec ou sans vomissements à tout moment de la grossesse jusqu'à la 27^e semaine de gestation (34).

1.7 TNF- α

Certains chercheurs considèrent le TNF- α comme un facteur de la pathogenèse des NVG et de l'HG. Des concentrations accrues d'ADN libre dans les cellules fœtales ont été trouvées dans le sérum des femmes enceintes atteintes d'HG, ce qui a entraîné une réponse immunitaire hyperactive et des dommages au trophoblaste chez la mère. On suppose qu'un système immunitaire maternel suractivé est à l'origine de l'HG (35).

Le TNF- α est une protéine libérée par les macrophages qui a un effet cytotoxique direct sur les cellules tumorales, qui stimule les cellules immuno-réactives et qui induit la prolifération et la différenciation cellulaires.

Dans plusieurs études il a été constaté que les concentrations sériques de TNF- α étaient significativement plus élevés chez les patientes atteintes d'HG que chez les femmes en bonne santé et non enceintes ou vivant une grossesse « normale » (36,37).

À ce jour, il n'est pas clair si les niveaux élevés de TNF- α chez les patientes atteintes d'HG sont une cause de l'HG ou sont causés par celle-ci. Cependant l'élévation de ces facteurs immunitaires

apparemment aléatoires pourrait faire partie d'une réponse compensatoire qui limiterait la progression de l'HG. Des études supplémentaires sont nécessaires pour résoudre ces questions (33).

1.8 L'histamine

L'histamine est produite en grande quantité durant la grossesse par les mastocytes de l'endomètre et du myomètre, mais aussi par les mastocytes du placenta. Cette molécule est indispensable pour l'implantation de l'embryon et pour maintenir le bon déroulement de la grossesse car les cellules embryonnaires et placentaires utilisent l'histamine pour communiquer entre elles (38).

Selon une étude publiée en 2006 dans le Journal of Reproductive Immunology, une concentration élevée d'histamine dans le sang peut augmenter le risque ou contribuer à l'inconfort de l'HG. Une analyse publiée en 2008 dans Human Reproduction Update a également révélé qu'une augmentation de l'histamine pendant la grossesse peut accroître le risque d'HG (38,39).

L'histamine agirait sur les NVG/HG favorisant la libération de l'HCG et d'autres hormones pendant la grossesse (40).

L'enzyme de dégradation de l'histamine, la diamine oxydase (DAO), est produite en grande quantité par le placenta et est supposée agir comme une barrière métabolique pour empêcher l'entrée excessive d'histamine bioactive du placenta dans la circulation maternelle ou fœtale. Cette enzyme est considérée comme étant l'antidote de l'histamine (38).

Les niveaux de DAO augmentent de façon exponentielle au cours des 20 premières semaines de grossesse pour atteindre 1000 fois le niveau de base avant la grossesse (40,41).

Cependant, en cas d'intolérance à l'histamine ou de syndrome d'activation mastocytaire, l'organisme peut ne pas être en mesure de faire face à l'histamine supplémentaire libérée pendant la grossesse, malgré une activité accrue de l'enzyme DAO. En outre certaines femmes ont du mal à produire suffisamment d'enzymes DAO notamment si elles présentent déjà une intolérance à l'histamine.

L'augmentation des niveaux d'histamine et l'incapacité à augmenter la DAO placentaire peuvent être associées aux NVG ou à l'HG.

2) Hypothèse vitaminique et carence en vitamine B6

Selon une étude, les femmes souffrant de NVG présentaient des concentrations de vitamine B6 circulante significativement plus faibles que celles ne présentant pas ce symptôme (42).

En outre, dans plusieurs études, l'hypothèse d'un lien probable entre les NVG et l'existence d'un déficit en vitamine B6 chez la femme enceinte est émise (42,43).

Effectivement, le développement du cerveau du fœtus nécessite une quantité suffisante de B6 et, donc, l'apport quotidien recommandé en vitamine B6 est le plus élevé durant la grossesse.

En tant que coenzyme, la vitamine B6 intervient comme cofacteur dans plus de 100 réactions enzymatiques et, notamment, dans le métabolisme des protéines qui croît au cours d'une grossesse et par conséquent, un déficit en vitamine B6 pourrait en découler en résultat d'un besoin accru (43).

3) Hypothèse digestive

3.1 Modification gastrique

Les changements physiologiques de la grossesse mais aussi hormonaux et anatomiques, impliquent des changements du tractus gastro-intestinal.

Comme évoqué précédemment, les concentrations d'œstrogènes élevées au cours de la grossesse ralentissent la vidange gastrique et le transit de l'intestin grêle avec, pour conséquence, l'apparition de reflux gastro-oesophagien (44). Ces derniers représentent une incidence non négligeable, de 40 à 85%, et exacerbent les NVG (33).

Selon une étude, l'intensité des NVG est significativement plus élevée chez les femmes enceintes présentant des dysrythmies gastriques que chez celles présentant un électrogastrogramme normal (45).

Ces dysrythmies gastriques pourraient être liées à une élévation de la progestérone et des œstrogènes (32).

Il est en outre observé que les femmes ayant des antécédents de troubles gastro-intestinaux (maladie inflammatoire intestinale, syndrome du colon irritable, maladie cœliaque, gastroparésie diabétique, by-pass, RGO) sont plus sujettes aux NVG (46).

Par ailleurs, l'augmentation du volume de l'utérus et le déplacement des organes intra abdominaux amènent à une modification anatomique de la jonction gastroœsophagienne pouvant provoquer des nausées et des reflux.

3.2 Modification des glandes salivaires

Le phénomène d'hypersalivation ou encore *ptyalisme gravidarum* apparaît parfois au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse. Il est d'origine inconnue et est généralement défini comme une sécrétion excessive de salive par les glandes salivaires. Ces patientes peuvent avoir des difficultés à avaler leur salive et ont besoin de gobelets, de mouchoirs ou de tissus pour cracher durant cette période.

Cet afflux de salive qu'il faut avaler entraîne un reflux gastro-œsophagien et, par conséquent, de possibles vomissements. Les patientes se plaignent du mauvais goût et soutiennent que le fait d'avalier la salive excessive ou épaissie perpétue la sensation de nausée (47,48).

La sécrétion salivaire est sous contrôle neuronal parasympathique et la stimulation par l'alimentation de la glande salivaire provoque une sécrétion aqueuse abondante (48).

Les signes et symptômes d'une hypersalivation sont une production environ deux fois supérieure (jusqu'à deux litres par jour) de salive au goût amer, un épaississement de la langue et enfin des joues enflées en raison de l'augmentation de la taille des glandes salivaires (49).

3.3 *Helicobacter Pylori*

L'étude de M. Elmahdy et coll. en 2017 montre qu'une infection par *Helicobacter Pylori* peut être un des facteurs de risque de l'HG. Il a été observé que la concentration d'*Helicobacter Pylori* dans le sérum et les selles est plus élevée dans les cas d'HG que chez les femmes enceintes sans troubles de type HG (50).

Les conclusions de nombreuses autres études se rejoignent pour dire que l'infection à *Helicobacter Pylori* est associée à une probabilité accrue d'HG durant la grossesse, ou exacerber les symptômes de l'HG ou des NVG (51–53).

Cependant, ces études ne permettent pas de déterminer si l'élimination de l'infection à *H. pylori* avant la grossesse peut entraîner une réduction significative du risque d'HG (3). Il pourrait être intéressant de mener des recherches supplémentaires sur ce sujet.

4) Hypothèse olfactive

L'hypothèse olfactive a été évoquée comme possiblement impliquée dans les NVG car, selon une étude, les rares femmes qui présentaient une anosmie n'étaient pas sujettes aux NVG, ce qui appuyait donc cette hypothèse (18,54).

Ce phénomène d'hyper-olfaction serait conjoint à la montée rapide de la concentration des œstrogènes au cours de la grossesse.

Ces changements dans la perception olfactive augmenteraient le rejet des goûts amers, et les odeurs très fortes et agirait comme un mécanisme pour augmenter l'évitement des toxines par la mère. Ce phénomène survient surtout au début de la grossesse (après l'implantation et pendant l'organogenèse), c'est-à-dire au moment où l'embryon est le plus vulnérable aux toxines ingérées par la mère.

Cependant, il n'existe aucune preuve concluante d'une hyperosmie générale pendant la grossesse et cette hypothèse reste controversée. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour explorer ce

phénomène plus en détail, avec des odeurs soigneusement sélectionnées, en prenant compte des différences individuelles déjà pré-existantes.

5) Hypothèse psychosomatique

Bien qu'il n'y ait pas de preuve formelle, le lien entre la dimension émotionnelle et l'apparition de symptômes physiques reste indéniable (18). Les femmes enceintes souffrant de troubles psychologiques sont enclines à être exposées à des résultats de santé défavorables, notamment les NVG et l'HG. Une grossesse non souhaitée semble contribuer à l'apparition des NVG. Cela reste très difficile à démontrer mais une diminution des hospitalisations pour NVG a été notée suite à la législation de l'IVG (55). Certaines femmes peuvent vivre une grossesse en étant confrontées à un conflit psychologique entre leur désir ou non d'être enceintes, accompagné d'un refus d'accepter ce non-désir. Ce conflit refoulé, qui peut être difficile à accepter, peut se manifester à travers les NVG (55). Par ailleurs, une patiente prédisposée au stress et confrontée à des problèmes personnels, familiaux ou conjugaux peut souffrir davantage de NVG.

Des études documentent également un lien entre une personnalité de type dépendant, le célibat, l'anxiété, la dépression et l'apparition des NVG et/ou de l'HG. (55-57).

Il est donc très important de prendre en compte l'aspect psychologique probablement lié aux autres étiologies évoquées.

Une fois encore, en raison de nombreuses études controversées, il est difficile de constater fermement si c'est l'état psychologique de la patiente qui induit les NVG ou s'il ne s'agit pas du phénomène inverse.

6) Hypothèse prophylactique

Certains auteurs rapportent que les NVG sont un moyen de protection du fœtus contre les agents pathogènes ou mutagènes et les aliments potentiellement toxiques pour la grossesse. Comme évoqué précédemment, il a été observé que les NVG sont plus importants en début de grossesse, soit après l'implantation et pendant l'organogenèse.

C'est à ce moment que l'embryon est le plus vulnérable aux toxines ingérées par la mère.

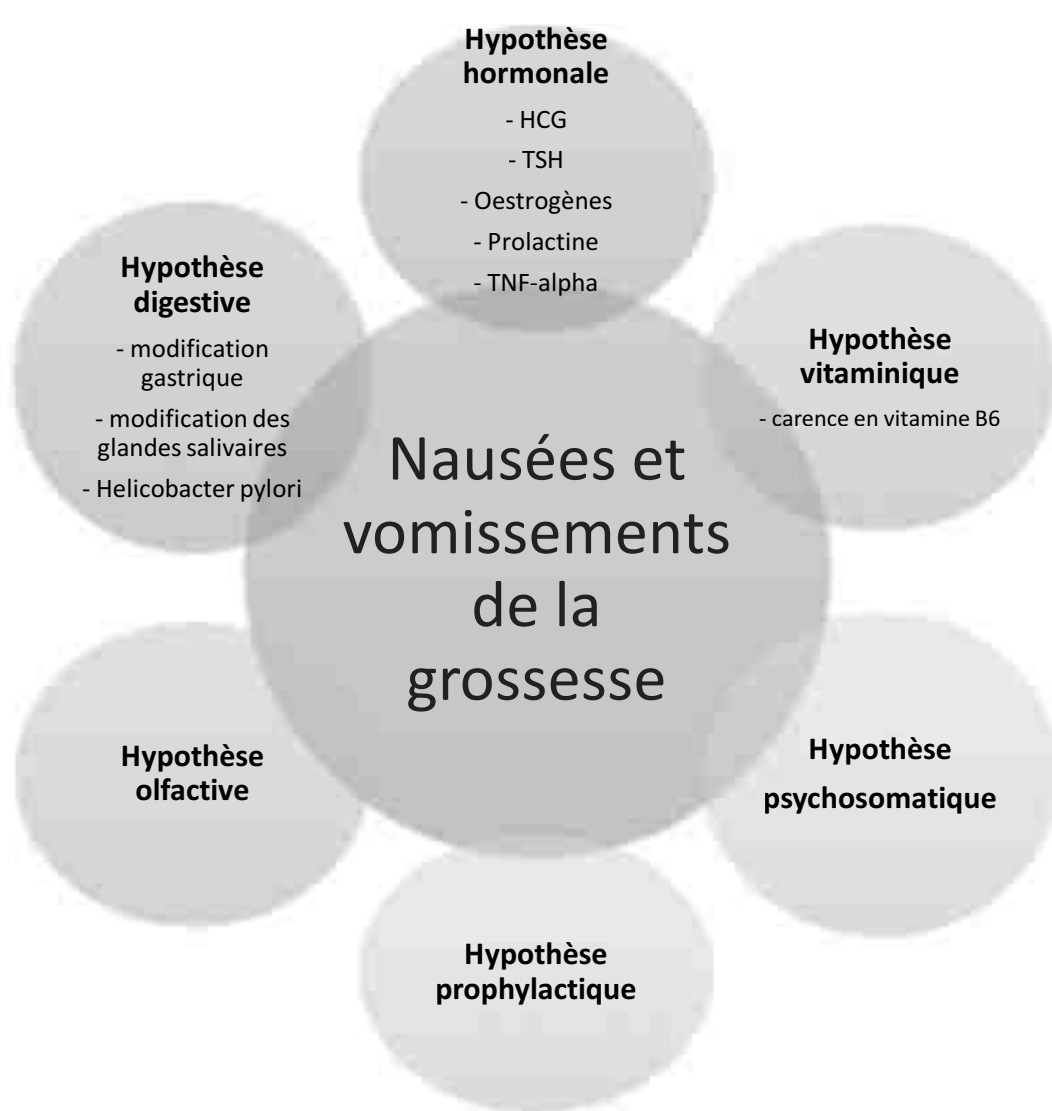


Schéma 4 : Résumé des hypothèses pouvant expliquer l'apparition des NVG et l'HG

En résumé, de nombreuses pistes ont déjà été explorées dans les champs biologique comme psychologique, néanmoins aucune hypothèse à elle seule ne permet d'expliquer l'apparition des NVG et l'HG.

c) Facteurs de risque

Les associations entre de nombreux facteurs et les NVG ne sont pas clairement établies et les résultats se contredisent. Nous discuterons ici rapidement des facteurs les plus cités dans la littérature.

1) Génétique

Il existerait une prédisposition génétique aux NVG sans que cela ne soit héréditaire.

Différentes études ont démontré un risque significativement accru de NVG chez les femmes dont la mère ou la sœur a souffert de NVG, ainsi que chez les femmes portant des jumeaux monozygotes par

rapport aux jumeaux dizygotes. De plus, certaines femmes présentant des troubles génétiques tels qu'un métabolisme lent, un déficit en oxydation mitochondriale, des anomalies du goût ou un déficit en récepteur des hormones glycoprotéiques ont également un risque accru de NVG (58,59).

Bien que certaines études indiquent que les patientes ayant des antécédents personnels de NVG ont plus de chance de réitérer l'expérience, d'autres études mettent en lumière d'autres facteurs qui pourraient entrer en jeu, puisque la récurrence de l'HG pour une même femme n'est pas de 100% lors d'une grossesse ultérieure.

L'influence des gènes paternels sur la survenue des NVG ne semble pas être en cause (60).

2) Âge

Selon plusieurs études, les NVG semblent être plus fréquents et plus sévères chez les femmes jeunes. Ces dernières semblent être plus exposées à l'HG que les femmes âgées (3,61). Cela pourrait s'expliquer par une concentration d'œstrogènes qui est inversement proportionnelle à l'âge de la femme.

3) Ethnie

De multiples études ont tenté d'expliquer un lien entre l'origine ethnique et la survenue des NVG, mais les résultats restent très contradictoires (3,62).

De nombreux biais sont à prendre en considération. En effet, les différences de culture et donc des modes de vie, des habitudes culinaires, de l'interprétation des symptômes ou de la gestion des émotions influencent probablement l'occurrence des symptômes de la grossesse plutôt, que l'origine ethnique elle-même.

4) L'indice de Masse Corporelle (IMC)

Les études sont encore là extrêmement paradoxales. En effet, certaines études estiment qu'un IMC élevé avant la grossesse est associé à un plus grand risque de NVG car l'obésité est associée à une concentration élevée d'œstrogènes (61).

En revanche, une autre étude reflète une association entre la sévérité des NVG et un faible IMC (63). Cela pourrait être attribué au fait que chez les femmes obèses, la présence d'une quantité importante

de tissu adipeux pourrait avoir un effet neutralisant sur les facteurs placentaires qui pourraient jouer un rôle dans le mécanisme des NVG (13).

5) Antécédents obstétricaux

Le lien potentiel entre le nombre d'enfants vivants mis au monde par une femme et les NVG est controversé (3).

D'une part, il a été rapporté qu'une incidence plus élevée de NVG se produit au cours des grossesses nullipares, c'est-à-dire pour une femme n'ayant jamais accouché ou porté d'enfant, par rapport aux femmes multipares (3). L'hypothèse serait telle que les œstrogènes jouent un rôle au niveau de l'incidence et de la sévérité des NVG. Effectivement, certains auteurs justifient cela en proposant qu'en début de grossesse les niveaux d'œstrogènes sont plus élevés chez les femmes nullipares que chez les femmes multipares (3). La production et le métabolisme des œstrogènes sont normalement altérés par une première grossesse à terme et il en résulte que la quantité d'œstradiol libre est plus basse au cours des grossesses ultérieures. Mais cette hypothèse peut également être expliquée par le stress de la première grossesse, ainsi qu'à l'exposition du corps maternel pour la première fois à de si hauts niveaux d'hCG (64).

Cependant, selon d'autres études impliquant des femmes multipares, ces dernières faisaient face à plus de NVG que les femmes nullipares ou primipares (65,66).

Il a également été retrouvé dans la littérature une association entre NVG et antécédents de fausses couches au cours de grossesses antérieures ou dans certains cas d'infertilité (66).

Finalement, les femmes ayant préalablement souffert de NVG au cours d'une précédente grossesse semblent plus susceptibles d'en ressentir à nouveau, souvent plus importants lors de grossesses ultérieures (67).

6) Grossesse multiple

Dans les cas de grossesses multiples, les NVG et l'HG sont plus fréquents. Cela s'explique par une concentration plus élevée d'hCG et d'œstradiol que pour les grossesses avec un fœtus unique (19).

7) Fœtus de sexe féminin

La majorité des études qui se sont focalisées sur le lien entre les NVG et le sexe du fœtus montre une association entre la fréquence de NVG et un fœtus de sexe féminin. Cela pourrait à nouveau s'expliquer par des concentrations d'hCG plus élevées dans ce cas. D'autres études n'ont pas trouvé de lien entre un fœtus de sexe féminin et les NVG, néanmoins aucune n'expose l'hypothèse d'un lien entre un fœtus de sexe masculin et des NVG plus sévères. En résumé, de nombreuses pistes ont déjà été explorées dans les champs biologique comme psychologique, néanmoins aucune hypothèse à elle seule ne permet d'expliquer l'apparition des NVG et l'HG (7,28,68).

8) Terrain somatique prédisposé

Les patientes qui ont tendance à ressentir le mal des transports, à avoir des migraines ou des nausées sous contraception œstrogénique peuvent être prédisposées aux NVG (65).

9) Contexte socio-économique

Il semblerait qu'un statut socio-économique plus faible augmente le risque de survenue des NVG, bien qu'aucune hypothèse n'ait été scientifiquement retenue.

En effet, une étude montre que l'incidence des NVG est 40% plus élevée chez les patientes ayant moins de 12 ans de scolarité (3). Ainsi, une profession type cadre ou de haut niveau d'éducation possède moins de probabilité de faire face à des NVG que chez celles étant au foyer ou de profession ouvrière avec de plus faibles revenus (65).

Comme pour l'origine ethnique, on peut à nouveau se poser la question de facteurs influents, tels que le mode de vie, les habitudes de vie, l'accès aux soins ou l'exposition à des risques liés au travail.

Par ailleurs il a été observé que le risque de NVG est plus fort en milieu urbain qu'en milieu rural (3).

Le premier trimestre de grossesse est très complexe : à la fois période où les NVG se manifestent principalement et donc où la nécessité d'utiliser un médicament est à son paroxysme, mais également période où l'organogénèse est en cours et où le risque tératogène est entre autres à son apogée. Il est ainsi assez délicat de se positionner quant à donner ou non un médicament pour soulager. Néanmoins dans certains cas il est impossible de ne pas traiter au risque de mettre la maman et/ou le fœtus en danger. Nous le verrons, aujourd'hui encore la plupart des médicaments pour soulager ces symptômes ne sont pas utilisés dans le cadre de leur autorisation de mise sur le marché (AMM). Cela est surprenant lorsqu'on se remémore le drame du thalidomide et ses conséquences telles le développement de la pharmacovigilance pour éviter de réitérer l'histoire. Néanmoins celle-ci est différente puisque nous le verrons, la phase de développement clinique n'était à l'époque du scandale, pas tout à fait comme celle employée aujourd'hui. Dans ce contexte il me semble pertinent de rappeler l'histoire du thalidomide, molécule utilisée comme anti-nauséeux chez la femme enceinte mais qui a été responsable de milliers de malformations.

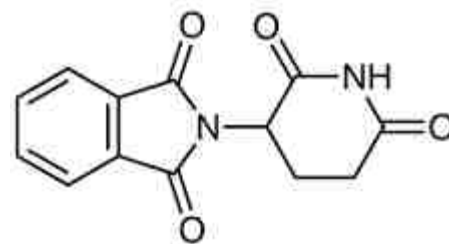
III. Point pharmacovigilance : drame sur le thalidomide

1. Histoire et mise sur le marché du thalidomide

1.1 Développement de la molécule

Malgré les divergences dans la littérature en ce qui concerne l'histoire du thalidomide, c'est en 1953 que la société suisse CIBA synthétise pour la première fois le thalidomide mais ne trouvant aucune utilité lors d'essais cliniques, décide de l'abandonner (69).

L'histoire du thalidomide commence alors réellement en 1954, quand la molécule (figure 1) est synthétisée par un laboratoire allemand, « La Chimie Grünenthal » (69).



Cette molécule est d'abord testée pour des indications telles que la grippe, les crises d'épilepsie et les allergies, cependant il n'en ressort rien de concluant.

Néanmoins, il était observé au cours des essais cliniques que les patients dormaient très bien (effet sédatif) et ne ressentaient aucun effet indésirable. Contrairement aux barbituriques, une dose excessive n'entraînait pas la mort mais un sommeil prolongé. L'expérience clinique dévoile donc les qualités hypnotiques de ce produit (69,70).

1.2 Mise sur le marché

A l'époque, les barbituriques sont quasiment les seuls à exister sur le marché comme hypnotiques. Ces derniers sont très efficaces, certes, mais lorsque la dose est dépassée, cela peut induire la mort et il y a durant cette période, une très grande fréquence de leur utilisation à des fins suicidaires.

C'est ainsi que le thalidomide fait son apparition comme hypnotique sur le marché international en 1957, avec la mise sur le marché en Allemagne de CONTERGA® (25mg) et CONTERGA Forte® (100mg). Grâce à une vaste campagne publicitaire comprenant des annonces dans les revues médicales et des lettres adressées aux médecins, le thalidomide est devenu un véritable "best-seller". Il s'est hissé au troisième rang des médicaments les plus vendus en Europe, vantant à la fois son efficacité sédatif et son absence de danger lors de son utilisation (69). En 1997, la molécule devient disponible en France sous Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) pour certaines indications, mais n'est pas délivrée aux femmes enceintes.

Avec ce nouveau produit, les médecins peuvent alors conseiller cet hypnotique jugé sans risque à la place des barbituriques. Par ailleurs, et grâce à sa sécurité d'emploi, cette spécialité peut être obtenue sans ordonnance, ce qui ne sera pas sans favoriser un essor certain dans son utilisation (71).

Figure 1 : structure du thalidomide
184

Quelques pays tardent cependant à l'accepter : les Etats-Unis, car la directrice de la Food and Drug Administration (FDA) considère l'absence de tout effet indésirable comme étant suspecte, et la France, en raison de la lenteur administrative de l'autorité de santé qui traîne à examiner le dossier et finit en décembre 1961 par accorder le visa avant de le suspendre aussitôt, la nocivité de la molécule ayant été établie (69).

Malgré la réticence des Etats-Unis, le produit semble tout de même être utilisé grâce à la distribution d'échantillon médical sous le nom de KEVADON® par le biais du marché canadien, pays frontalier avec les Etats-Unis (69).

En France par contre, la spécialité ne sera jamais utilisée et sera épargnée sur le plan médical (71).

A partir de 1986, les indications du thalidomide se sont développées puisqu'on lui a découvert des effets contre les nausées (69). Avec cette nouvelle propriété antiémétique, une population très demandeuse qui est celle des femmes enceintes tend alors à l'utiliser, afin de calmer les nausées liées à leur état, et ce surtout durant le premier trimestre.

Dans les autres pays également les firmes pharmaceutiques s'intéressent à cette molécule inédite : la « Distillers Biochemicals Company LFD » en Grande Bretagne commercialise à son tour la spécialité DISTAVAL, puis c'est au tour du Canada, de la Belgique (qui commercialise la spécialité sous le nom de SOFTENON®), du Japon, de l'Italie, du Portugal, de la Hollande, du Brésil et de l'Australie (69).

A la fin des années 50, on compte 14 laboratoires pharmaceutiques commercialisant une spécialité contenant du thalidomide, dans 46 pays. Par exemple : VALGRAINE® ou KEVADON® (69)(70).

Par ailleurs, combiné à d'autres substances (vitamine C, quinine, barbituriques, ...) le thalidomide fût présent dans différents médicaments. Dans le monde cette molécule a été retrouvée dans plus de 68 spécialités différentes (70).

2. Découverte d'un potentiel effet tératogène

2.1 Premiers signaux d'alerte et chronologie des faits

Depuis la fin de l'année 1958, des médecins constatent une augmentation du nombre de bébés qui naissent avec des malformations congénitales habituellement rares. À Bonn, deux d'entre eux ont observé une augmentation des cas de dysmélies (différences des membres) : ils ont signalé 2 cas en 1959, 4 cas en 1960 et 10 cas en 1961.

Ce n'est qu'en 1961 qu'il est devenu évident que ce médicament pourrait ne pas être aussi bien toléré que précédemment estimé. En augmentant le nombre de patients, il est clair qu'on peut observer l'apparition d'effets indésirables, surtout s'ils sont rares.

Assez rapidement, le thalidomide s'avéra parfois responsable de névrites (lésion des nerfs) périphériques éventuellement sévères et irréversibles.

La société allemande a reçu des centaines de rapports de cas, mais a nié toute responsabilité concernant son produit. Cependant, à la fin de l'été 1961, elle a été contrainte d'accepter que la prescription médicale devienne obligatoire en Allemagne, suite à la demande du Ministère de l'Intérieur. Malgré cela, la molécule continuait d'être considérée comme entièrement sûre en raison des informations commerciales disponibles (69,70).

Bien que le premier bébé (qui était celui d'un employé de l'entreprise ayant reçu des échantillons) atteint par le thalidomide soit né le 25 décembre 1956, il faudra attendre le 16 septembre 1961 pour que Wiedeman publie dans le JAMA (*Journal of the American Medical Association*) l'existence de 27 cas de phocomélie et qu'il suggère qu'une des nouvelles molécules présente sur le marché en soit responsable (70).

L'implication du thalidomide est alors évoquée pour la première fois en novembre 1961 par le Dr. Lenz au cours d'un congrès de pédiatrie à Düsseldorf (Allemagne) (69)(70).

Parallèlement, le 16 décembre 1961, William Griffith McBride, un obstétricien australien, signale avoir observé une incidence grandissante de certaines anomalies congénitales, après qu'une sage-femme nommée Sister Pat Sparrow ait soupçonné pour la première fois que le médicament provoquait des malformations congénitales chez les bébés des patientes dont il s'occupait à l'hôpital pour femmes de Crown Street à Sydney (54,72).

Il remarque alors un lien entre ces dernières et la prise de DISTAVAL® par la mère au cours de sa grossesse et note que les malformations apparues sont variées, néanmoins elles semblent avoir en commun un développement défectueux du mésenchyme (69).

En décembre 1961, le Dr. Mc Bride publie une lettre dans *The Lancet*, une revue scientifique, faisant état d'un grand nombre de malformations congénitales chez les enfants de patientes à qui l'on avait prescrit de la thalidomide, en espérant que cela puisse l'aider à collecter d'autres informations (73)(74).

En temps normal, l'incidence classique des dysmélies est de 0,1 à 0,2 %, or dans les années 1960-61,

cette dernière a atteint les 3,56 % dans la région de Bonn, en Allemagne (69).

Suite à la conférence de Düsseldorf au début de l'année 1962, le Dr.Lenz a recensé 115 cas de malformations caractéristiques à travers l'Allemagne, la Belgique, l'Angleterre et la Suède et toutes les spécialités contenant du thalidomide semblent à ce moment-là incriminées (69)(70).

Dr.Lenz décrit plus précisément ce qui avait été désigné comme le « Syndrome de Wiedemann », du nom du premier observateur des lésions. Ces dernières sont caractérisées par « des anomalies des membres à type d'amélie (absence de membres), de phocomélie (absence d'un segment de membre), d'absence de pouces ou de doigts, de malformation des os longs de la jambe (fémur et tibia), mais aussi d'absence d'oreilles, d'hémangiome (tumeur bénigne constituée par des vaisseaux dilatés) ou encore d'anomalies cardiaques » (69).

Entre janvier et mars 1962, les multiples témoignages viennent renforcer l'hypothèse des docteurs Lenz et Mc Bride (69).

Selon d'autres médecins tels que Speirs en Écosse, Kohler, Fisher et Dunn à Birmingham, ainsi que Scott Russel et McKichan à Sheffield, il devenait de plus en plus probable que le thalidomide soit impliqué dans les problèmes congénitaux observés à l'époque (69).

Une enquête rétrospective est alors réalisée auprès des médecins de famille et des mères elles-mêmes. Pas moins de 10 enfants naissent en Ecosse, en présentant des anomalies congénitales. Les autres facteurs tératogènes potentiellement responsables (radiations, infection, malnutrition, médicament) sont tous rejetés. Finalement, 8 des 10 cas présentés relèvent d'une exposition certaine au thalidomide (69).

Les enquêtes montreront plus tard que seuls les pays commercialisant le thalidomide sont impliqués dans ce drame.

Finalement, à la fin de l'année 1961, après des semaines de dénégations persistantes, les sociétés Chemie Grunenthal et Distillers Biochemicals Company acceptent de retirer la thalidomide des marchés allemand et anglais (69). Cependant, en raison de l'inaction des autorités publiques, la thalidomide continue d'être vendue pendant plusieurs mois en Belgique, au Brésil, au Canada, en Italie et en Espagne, sans parler des boîtes encore en stock dans les pharmacies par manque de suivi. Ce n'est qu'en septembre 1962 qu'elle est retirée du marché au Japon (69).

2.2 Expérimentation animale et autres études

Distillers Biochemicals Company publie et s'appuie sur les résultats de deux études distinctes afin de nier l'implication du DISTAVAL® dans la survenue de ce fléau. Dans la première étude, la molécule est déclarée non responsable dans 150 des 151 cas de malformations congénitales examinés. Dans la seconde étude, il est démontré que malgré une exposition au thalidomide, 200 grossesses aboutissent à terme sans conséquences néfastes (69).

Cependant, le laboratoire prend la décision de mener une nouvelle étude sur la tératogénicité, et le 28 avril 1962, les résultats de cette étude confirment définitivement l'implication du thalidomide (69). En effet même si les études menées sur des rats n'ont pas fourni de résultats supplémentaires ; des expérimentations réalisées sur des lapins ont mis en lumière la toxicité fœtale de la molécule.

Description de l'étude menée sur les lapins ⁽⁶⁹⁾ :

Quatre lapines reçoivent quotidiennement une dose de 500 mg de thalidomide, du 8^{ème} au 16^{ème} jour de gestation, ce qui équivaut à une dose de 150 mg/kg/jour pendant neuf jours. Trois de ces lapines sont suivies pour observer leur portée, tandis que la quatrième lapine, qui n'a pas réussi à mener sa gestation à terme, est sacrifiée et soumise à une autopsie.

Parallèlement, la gestation de quatre autres lapines non exposées est également surveillée à des fins de comparaison.

Résultats⁽⁶⁹⁾ : (voir tableau I)

Tableau I. Mise en évidence du pouvoir tératogène du thalidomide sur le lapin

Lapine n°	Poids (kg)	Traitement	Nés	Mort-nés	Individus malformés
1	3.5	Thalidomide	8	2	7
2	3.3	Thalidomide	6	2	4
3	3.3	Thalidomide	4	1	2
4	3.4	Thalidomide	-	-	-
5	4.0	Témoin	3	0	0
6	3.6	Témoin	9	0	0
7	3.7	Témoin	8	0	0
8	3.75	Témoin	9	0	0

Interprétation des résultats :

Dans le groupe témoin, aucun cas de mort-né ou de malformation n'a été observé, tandis que dans le groupe exposé, un taux élevé de mort-nés et d'individus présentant des malformations a été constaté. Bien que l'étude puisse être critiquée en raison du faible nombre d'individus inclus, la nette différence observée entre les deux groupes reste indéniable et révélatrice du caractère tératogène de la molécule.

De plus, l'autopsie de la quatrième lapine a révélé un avortement spontané.

Conclusion :

Au cours de cette expérimentation, on retrouve les mêmes malformations congénitales que celles observées chez les nouveaux-nés humains. Chez les deux espèces, la caractéristique commune est l'exposition au thalidomide. Ainsi, la responsabilité de cette molécule dans la survenue de ces malformations est indéniable.

Le Dr. Pliess, à Hambourg, n'a pas réussi à mettre en évidence ces malformations lors d'une étude menée sur des rats. Cependant, il reste convaincu du lien entre le thalidomide et les malformations congénitales. Le Dr. Pliess suppose alors l'existence d'une sensibilité génotypique aux agents tératogènes, un concept encore peu connu à l'époque.

Une nouvelle étude est menée au sein du laboratoire d'embryologie de la faculté de médecine de Paris, par Giraud et coll. (69) :

Description de l'étude de Giraud et coll ⁽⁶⁹⁾ :

Trois espèces différentes ont été examinées au cours de cette étude : le rat, la souris et la lapine. Les critères observés au cours de cette étude comprennent le pourcentage total de résorption, c'est-à-dire l'absence de portée, ainsi que le pourcentage d'individus nés vivants présentant des malformations macroscopiques visibles à l'œil nu.

Résultats (voir tableau II) ⁽⁶⁹⁾ :

Tableau II. Pouvoir tératogène du thalidomide selon les espèces

Espèce	Dose (mg/kg/jour)	Exposition au cours de la gestation	Résorptions totales	Malformations
Rat	250 à 500	1 ^{er} au 14 ^{ème} jour	45%	-
Souris	125 à 500	1 ^{er} au 14 ^{ème} jour	44 à 95%	5 à 11%
Lapin	125 à 250	6 ^{ème} au 14 ^{ème} jour	14%	30%

Interprétation des résultats :

Les cas de résorption (absence de portée) sont observés dans les trois espèces étudiées. Cependant, chez le rat, aucune malformation observable n'a été constatée. Seules la lapine et, dans une moindre mesure, la souris, présentent des malformations.

Conclusion :

Cette expérimentation montre que les résultats obtenus sont différents d'une espèce à une autre et confirme le caractère tératogène du thalidomide.

Autres conclusions :

- *Conclusions du Dr. WG McBride :*

En collaboration avec le Professeur Huang, le Dr. McBride propose que le thalidomide provoque des malformations en interagissant avec l'ADN des cellules embryonnaires en division. Ils ont alors réalisé une expérimentation qui a montré que le thalidomide pouvait inhiber la division cellulaire dans les cellules à division rapide des tumeurs malignes. Ces travaux ont été publiés dans la revue "Pharmacology and Toxicology" en 1999 et ont été classés dans le top 10 des découvertes médicales australiennes les plus importantes (69).

- *Tératogénicité sexe-dépendante ? :*

Selon les témoignages, il semblerait que ce désastre concerne à la fois les bébés de sexe féminin ou masculin de manière indifférente (69).

- *Période critique d'exposition :*

D'après les connaissances de l'époque, la période critique d'exposition fœtale au thalidomide semble s'étendre de la 4^{ème} à la 8^{ème} semaine de grossesse. Le risque de malformation au cours du 1^{er} trimestre serait alors supérieur à 20%.

Selon Stabler, médecin à Newcastle, la dose minimale tératogène est faible. En effet il raconte qu'en début de grossesse, une de ces patientes a été exposée à du thalidomide à une posologie de 50 mg/jour pendant une semaine. Or son bébé a tout de même présenté une phocomélie à la naissance et est décédé à la 33^{ème} heure (69).

D'après Ferguson, un autre médecin situé à Edinbourg, une mère a reçu au début de sa grossesse, 100 mg de thalidomide durant trois soirs de suite puis 50 mg les deux soirs suivants. L'enfant qui est né n'a pas de membres et présente une tumeur vasculaire du nez et de la lèvre supérieure (69).

Finalement, il a été conclu que chez l'Homme, la drogue est tératogène du 35^{ème} au 50^{ème} jour après les dernières menstruations. Il s'agit d'une période très précoce où la femme peut encore aisément ignorer qu'elle est enceinte. Un seul et unique comprimé durant cette période peut s'avérer lourd de conséquence (69).

2.3 Commentaires

Dans les années 1950, on avait déjà connaissance que des agents extérieurs tels que les poisons, les infections, les rayons X, la malnutrition ou certains médicaments pouvaient provoquer des anomalies chez le fœtus. Cependant, il n'y avait pas de précautions particulières concernant la prescription de médicaments aux femmes enceintes, car on considérait que le placenta offrait une protection efficace. Seuls les médicaments administrés à des doses toxiques pour la mère étaient considérés comme potentiellement dangereux pour le fœtus (69).

Aujourd'hui, avec la connaissance de la tératogénicité du thalidomide, il est facile de faire le lien entre cette substance et les malformations observées. Cependant, il a fallu que les femmes se souviennent qu'elles avaient pris du thalidomide quelques mois auparavant, pendant leur grossesse, et qu'elles fassent ensuite le lien avec les malformations de leur bébé. De plus, de nombreuses autres femmes enceintes ayant pris le même traitement ont accouché sans rencontrer de problèmes (69).

De plus, en raison de l'absence de prescription obligatoire, aucune enquête épidémiologique n'a été réalisée. Ces facteurs combinés ont rendu difficile la démonstration d'un lien de cause à effet dans cette situation.

2.4 Résumé

Finalement, la responsabilité du thalidomide dans la survenue de ce scandale sanitaire a été démontrée selon trois arguments. Premièrement, l'augmentation de l'incidence des malformations congénitales est proportionnelle à l'utilisation à vaste échelle du thalidomide (argument statistique). Ensuite, plusieurs enquêtes rétrospectives ont mis en évidence de nombreux cas de difformité fœtale suite à l'exposition à la molécule (argument clinique). Finalement, de nombreuses études ont réitéré ce qu'on nomme l'« effet thalidomide » (69).

3. Les conséquences du drame

3.1 Le bilan

En France, il a été recensé quelques cas isolés de malformations néonatales, principalement chez les mères résidant à proximité des frontières avec l'Allemagne ou la Belgique, où l'accès à la molécule

était possible. Cependant, le nombre de ces cas en France demeure minime par rapport à l'ampleur du drame survenu dans les pays voisins (69).

Les estimations suggèrent qu'environ 24 000 embryons ont été affectés au total, dont certains n'ont pas survécu jusqu'à la naissance. Parmi les survivants, on estime que 40 % sont décédés avant leur premier anniversaire. En janvier 1962, le Dr Lenz a estimé qu'il y avait plus de 3 000 victimes du CONTERGAN® en Allemagne de l'Ouest (69). En 1965, plus de 5 000 enfants allemands atteints de malformations des membres ont été recensés (70). En juin 1990, les estimations les plus récentes font état de plus de 12 000 cas de malformations congénitales attribuées au thalidomide, dont 10 000 concernent l'Allemagne. Au Canada, jusqu'au 14 février 1989, plus d'une centaine de personnes présentant des malformations liées à la thalidomide ont été répertoriées (69).

Dans d'autres pays, on estime à environ 300 le nombre de cas au Japon⁷², 500 en Angleterre⁷⁵ et 100 en Suède⁷⁵.

En conclusion, le nombre total de victimes des effets tératogènes de la thalidomide est estimé entre 10 000 et 20 000.

3.2 Les procès

En plus d'avoir été un scandale sanitaire, cette histoire est un réel scandale judiciaire.

En effet, en Italie aucune condamnation ne fut prononcée (69). Au Japon, il y eut plusieurs procès qui débouchèrent finalement sur un accord en 1974 (72). Aux États-Unis, en mars 1971 la mère d'une fille handicapée poursuit Richardson-Merrell. Un "out of court agreement" met fin au procès, c'est un à dire là encore, un accord sans qu'une décision soit prise par le tribunal.

Au Royaume-Uni le procès dura jusqu'au 24 septembre 1972, et empêcha les victimes d'obtenir toute compensation avant cette date-là. Ce jour-là, alors qu'il était strictement interdit pour les journaux et les médias de publier quelconque article sur le thalidomide sous peine d'emprisonnement, le *Sunday Times* publia : « Our Thalidomide Children : a National Shame ». Cet article suscita un choc et une colère chez les actionnaires de l'entreprise Distillers Company qui firent alors pression sur la firme en boycottant notamment leur produits (alcool vendus) afin de faire chuter leur chiffre d'affaire et de les « punir ». Le Thalidomide Trust, le système d'aide financière du Royaume-Uni a été créé en 1971 afin d'indemniser les victimes britanniques grâce au financement assuré par la Distillers Company Guinness (69).

En ce qui concerne l'Allemagne, pays le plus touché :

A Hambourg en 1961, la sœur ainsi que l'épouse de l'avocat Karl Schulte-Hillen donnent toutes les deux naissance à un enfant qui présentent les malformations caractéristiques du thalidomide. L'avocat décide alors de mener son enquête, contacte le Dr. Lenz, et crée en parallèle l'association des parents de victimes du CONTERGAN® qui, dès le 15 juillet 1962, porte l'affaire devant les tribunaux contre La Chimie Grünenthal (69) (70).

Après une procédure judiciaire très longue, s'étendant de mai 1968 à janvier 1970, la Cour estime l'affaire classée et reconnaît la faible part de responsabilité de la firme pharmaceutique : « *Un des arguments de la défense était que grâce à la thalidomide, des fœtus atteints de malformations spontanées normalement fatales avaient pu survivre* » (69).

Le 10 avril 1970, la société Grünenthal et les avocats des plaignants parviennent à un accord à l'amiable, mettant fin à une poursuite au pénal dans le but d'éviter la faillite de la société, ce qui aurait privé les victimes de toute indemnisation. Le 18 décembre 1970 le procès est alors suspendu et La Chimie Grünenthal décide de verser 100 millions de Deutschmark à une fondation en faveur des victimes : Hilfswerk für behinderte Kinder (69) (70). Ainsi, la firme évite le jugement de la Cour et met un terme à ce tragique épisode. En 1991, 538 millions de Deutsche Mark ont été versés à 2 866 victimes (76).

L'histoire du thalidomide incite à une réflexion nouvelle sur la médication de la femme enceinte. Elle va de plus entraîner de profonds changements en matière de recherche biomédicale.

3.3 Conclusion

Aujourd'hui, il est connu que la période où les risques tératogènes sont les plus importants se situe au cours des 3 premiers mois de la grossesse (77).

Les connaissances physiopathologiques et pharmacologiques ont conduit à abandonner la notion fortement ancrée de « barrière » placentaire protectrice au profit de celle d'un placenta « zone d'échanges » entre la mère et le fœtus (77).

Ainsi, et à travers son histoire, le thalidomide souligne l'importance du principe de précaution. Contrairement à l'époque où le thalidomide était accessible sans ordonnance, aujourd'hui dans le cadre des NVG, les femmes enceintes sont mises en garde afin de ne pas effectuer d'automédication.

De nombreuses campagnes existent pour réduire et alerter ces risques. Néanmoins, aujourd'hui encore certains médicaments (dimenhydrate, métoclopramide...) comme nous le verrons plus loin sont utilisées chez la femme enceinte pour les NVG bien que ces molécules ne détiennent pas l'AMM pour cette indication.

Les risques sont en revanche réduits par rapport à la pratique de l'époque, étant donné l'évolution des connaissances (que cela concerne la sensibilité génotypique et par conséquent la recherche biomédicale, le placenta ou le risque tératogène).

En outre, les Centres Régionaux de Pharmacovigilance créés à partir de 1973 ont un rôle crucial dans la surveillance accrue de la survenue du moindre effet indésirable pouvant apparaître dans ce contexte. Leur rôle permet une amélioration continue des connaissances et donc de la pratique à ce sujet. Finalement, le drame du thalidomide incite à une réflexion sur l'utilisation de manière générale d'un médicament chez la femme enceinte.

IV. Prise en charge non médicamenteuse des nausées et vomissements de la grossesse et de l'hyperémèse gravidique

Récemment la réévaluation de la sécurité des médicaments antiémétiques et notamment de l'ondansétron pris au cours d'une grossesse ont orienté la prise en charge des NVG vers des options plus naturelles. Néanmoins il faut considérer la gravité des symptômes car au-delà du stade léger ces mesures seules ne suffisent en général pas.

1. Mesures hygiéno-diététiques

Selon le Centre National de Gynécologie et d'Obstétrique de France (CNGOF), il est conseillé aux femmes présentant des NVG d'interrompre les vitamines prénatales, dont la supplémentation en fer, et d'opter pour une supplémentation en acide folique seule car la supplémentation en fer au 1^{er} trimestre semble aggraver les symptômes (7).

En outre, la modification de la quantité et de la taille des repas consommés au cours de la journée a un rôle crucial dans le soulagement de ces symptômes. Consommer de petites quantités d'aliments et de liquides empêche l'aggravation des cas légers de nausées et de vomissements et évite la sensation désagréable d'estomac plein. Pour ce faire, il est possible de fractionner les repas en 5 à 6 collations sans toutefois sauter de repas ni grignoter toute la journée (78,79).

Pour améliorer le quotidien des femmes enceintes sujettes aux NVG, les repas doivent contenir plus de glucides et de protéines et être riches en potassium (banane, raisin, orange, avocat...) que de graisses et d'acide. Ainsi il est préférable d'éviter les aliments épicés, gras et lourds à digérer et de privilégier les aliments froids (80).

Les collations légères, notamment les noix, les produits laitiers et les haricots, sont souvent bien tolérées (78)(80).

Il est essentiel de boire beaucoup (au minimum 2 litres par jour) pour éviter les risques de déshydratation ou ne pas les aggraver. Ainsi, les boissons contenant des électrolytes et d'autres suppléments sont conseillées, ainsi que les boissons gazeuses (78).

Si certains aliments ou préparations alimentaires déclenchent des nausées, ils doivent être évités. Il est également judicieux d'éviter les odeurs susceptibles de provoquer les nausées en aérant la pièce pendant le repas par exemple. Finalement, il convient d'arrêter de fumer.

En outre, il est important pour les femmes sujettes aux NVG d'éviter toute sorte de stress et d'essayer de se reposer autant que possible. Si un soutien émotionnel est nécessaire, la patiente peut consulter un psychologue pour l'aider à faire face aux symptômes.

Les nausées peuvent aussi être limitées en évitant les efforts physiques après avoir mangé.

Aucune des études aboutissant à ces conclusions ne comportait de mesure du régime alimentaire avant la grossesse permettant une comparaison et d'affirmer que ces mesures sont toujours concluantes. Celles-ci doivent être adaptés selon le profil (ressenti, symptômes...) de chaque patiente.

2. Médecines alternatives

2.1 Acupression et acupuncture

2.1.1 Acupression

La stimulation d'un point d'acupression et d'acupuncture sur le poignet (stimulation du point P6) a démontré un effet bénéfique dans les NVG (81).

2.1.2 Le point de pression P-6

Le P6 est un point situé à proximité du poignet, sur la ligne médiane de l'avant-bras intérieur, à 3 largeurs de doigt du pli du poignet, entre les deux tendons.

Son nom officiel est le « MC6 » ou « Nei-Guan », mais on le trouve aussi parfois sous le nom P6 en référence au péricarde (82).

2.1.3 Guide pour trouver le point de pression P-6

- 1) Placer la main de manière à ce que les doigts soient dirigés vers le haut et que la paume soit tournée vers soi ;
- 2) Placer les trois premiers doigts de l'autre main sur le poignet (voir figure A). Les doigts doivent être placés juste en dessous du pli du poignet (là où le poignet se plie) ;
- 3) Placer le pouce juste en dessous de l'index. Retirez les trois doigts du poignet mais gardez le pouce à cet endroit (voir figure B).

Utilisez le pouce pour appuyer sur cet endroit. Il est possible là de sentir deux gros tendons entre le pouce. Ce point situé entre les deux tendons est le point de pression P-6.

Une fois que le point de pression est trouvé, détendre la main et la maintenir dans une position confortable ;

- 4) Appuyer sur ce point avec le pouce. Déplacer le pouce en cercle tout en appliquant la pression, pendant 2 à 3 minutes.

Certaines personnes peuvent trouver difficile d'utiliser le pouce, dans ce cas-là il est possible d'utiliser l'index à la place ;

Il faut être ferme lorsque la pression est exercée, néanmoins il ne faut pas appuyer trop fort au risque de se faire mal. Une certaine sensibilité peut certes être ressentie mais cela ne doit pas devenir douloureux. Si une douleur trop forte est ressentie c'est qu'on a appuyé trop fort.

- 5) Les étapes 1 à 4 sont à répéter sur l'autre poignet.

Cette pratique sur ce point peut être réalisée plusieurs fois par jour jusqu'à ce que les symptômes s'atténuent (82).



Figure A : Placer trois doigts sur le poignet pour mesurer l'endroit où placer le pouce ⁽⁸²⁾.



Figure B : Placer le pouce sur le point situé sous l'index ⁽⁸²⁾

En outre, des bracelets d'acupression spécialement conçus pour la stimulation du point P6 sont vendus en pharmacie (82).

2.2. L'hypnose

L'hypnose désigne un état modifié de conscience également appelé « transe », au cours duquel l'individu est entre l'état de veille et de sommeil (83).

Cette discipline peut être considérée comme une procédure au cours de laquelle des changements de sensations, de perceptions, de pensées, de sentiments ou de comportements sont suggérés.

Des individus hypnotisés ont montré un "contrôle volontaire" sur des mécanismes physiologiques, tels que le tonus sympathique, la vasoconstriction/vasodilatation, le rythme cardiaque et la tension musculaire. Les changements physiologiques sont soumis au contrôle volontaire de l'individu et le contrôle de ces processus physiologiques est évoqué à l'intérieur de la personne.

Eric P. Simon et coll suggèrent en 1999 que l'hypnose peut traiter efficacement l'HG de deux manières principales. Une des composantes du mécanisme est que dans un état hypnotique, les individus sont souvent face à un état profond de relaxation physiologique. Cela a pour effet de diminuer l'excitation du système nerveux sympathique et les symptômes associés à l'hyperexcitation sympathique tendent alors à disparaître de manière concomitante (84).

Bien que la relaxation profonde soit une composante commune de l'hypnose, la transe hypnotique n'est pas définie par ou limitée à un tel état.

En effet, des recherches menées à l'Université de Stanford ont révélé que les individus peuvent rester en transe même pendant une hyperexcitation sympathique (par exemple, en pédalant sur des machines d'exercice stationnaires) (85). De plus (et c'est le deuxième élément du mécanisme de traitement), il est bien établi que les individus répondent souvent aux suggestions hypnotiques pour éliminer les symptômes indépendamment de l'excitation sympathique ou parasympathique, et de manière intéressante, souvent indépendamment de leur conscience ou de leur mémoire de la suggestion.

Ainsi, bien qu'une partie du traitement hypnotique de l'hyperémèse puisse impliquer la réduction de l'excitation sympathique, une seconde composante implique de donner à la femme des suggestions indirectes et directes pour soulager les symptômes.

On peut suggérer aux femmes de détendre les muscles de l'estomac et de la gorge pour que les nausées, les bâillements et les vomissements disparaissent.

Pour ce faire, on peut suggérer que la tension musculaire de l'estomac et de la gorge et/ou les nausées deviennent un indice hypnotique permettant de s'engager dans une imagerie particulièrement agréable (84).

2.3 Aromathérapie

L'aromathérapie est une branche de la phytothérapie qui utilise les huiles essentielles (HE) par voie interne ou externe pour soigner.

Selon l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM), les huiles essentielles sont considérées comme des préparations à base de plantes aromatiques. Ce sont des "produits odorants, généralement de composition complexe, obtenus à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement par la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, ou par un procédé mécanique approprié sans chauffage" (86).

L'inhalation sèche consiste à déposer quelques gouttes d'HE sur un mouchoir, un oreiller, du coton... et de le respirer. Afin d'éviter tout risque d'irritation, il est nécessaire d'éviter tout contact avec la muqueuse nasale et le visage.

L'aromathérapie possède certes un effet physiologique, mais également psychologique car les entrées sensorielles telle que l'olfaction, agissent sur le cortex et donc sur le centre des vomissements. Des mécanismes psychologiques indirects seraient induits par un stimulus olfactif.

Certaines pharmacies recommandent l'utilisation des huiles essentielles pour soulager les NVG. Ces dernières sont diverses (huiles essentielles de citron, de gingembre) et ne font pas toujours l'objet d'un consensus dans la pratique.

De plus, un groupe de travail du CNGOF affirment que les huiles essentielles sont des perturbateurs endocriniens qu'il ne faut pas utiliser durant la grossesse, en plus d'une efficacité non clairement démontrée (7). Le CRAT n'est également pas favorable à leur emploi (87).

Toutefois, dans le cadre de ce travail et de la mise en avant des pratiques employées dans la vie réelle, la présentation des huiles essentielles qui sont le plus souvent utilisées est décrite ci-dessous.

2.3.1 Huile essentielle de citron

Une étude randomisée en double aveugle menée auprès de 100 femmes enceintes (d'environ 10 semaines en moyenne) a montré une diminution significative des NVG chez plus de 30%, d'entre elles, après qu'elles aient respiré quelques gouttes d'HE de citron déposées sur du coton (88).

Lorsque les futures mamans se sentaient nauséuses, l'équipe de chercheurs leur a demandé de déposer deux gouttes d'HE de citron sur un coton maintenu à 3 cm de leur nez, puis de le respirer 3 fois et, si nécessaire, de le répéter 5 minutes plus tard. Cette efficacité s'explique notamment par ses propriétés digestives et gastro-protectrices déjà démontrées par de nombreuses études. En outre, grâce à ses vertus anti-stress, anti-dépressive et anxiolytique, l'HE de citron peut également être utilisée en diffusion aérienne (sur un mouchoir ou dans un diffuseur), pour agir sur ces facteurs et donc indirectement sur les NVG (89).

Toutefois, cette réduction des scores n'était statistiquement significative qu'aux deuxième et quatrième jours de suivi dans les deux groupes.

Une autre étude a également mis en avant l'effet bénéfique de l'utilisation de l'HE de citron dans les NVG, tandis que d'autres en revanche ne montrent pas d'efficacité et montrent l'importance de prendre du recul par rapport à cette pratique (90).

La posologie finalement recommandée par Danièle Festy, pharmacienne spécialiste des HE, dans son livre « Ma bible des huiles essentielles » est de 2 gouttes sur un comprimé neutre ou un peu de miel, à laisser fondre sous la langue 3 fois par jour.

2.3.2 Huile essentielle de gingembre

Pour prévenir l'apparition des symptômes survenant le matin, l'HE de gingembre est selon Danièle Fetsy, parfois utilisée à raison de 2 gouttes déposées sur la taie d'oreiller le soir.

2.4 Homéopathie

L'homéopathie est une méthode thérapeutique qui repose notamment sur le principe de similitude, en l'administrant à des doses très faibles ou infinitésimales, de substances susceptibles de provoquer, à des concentrations supérieures, chez l'homme en bonne santé, des manifestations semblables aux symptômes présentés par le malade (91). Le principal avantage de l'homéopathie est qu'elle ne présente absolument aucune contre-indication ni risque iatrogène pour le fœtus.

En absence de tout consensus, les remèdes homéopathiques usuels admis dans la profession dans le traitement des vomissements en cas de grossesse sont :

- *Sepia officinalis* 9 CH

Ces granules sont recommandées dans les cas de nausées et vomissements systématiques. La posologie est de 5 granules matin et soir.

- *Ignatia amara* 15 CH

Ces granules peuvent être prises lorsqu'il y a une amélioration en mangeant, à une posologie de 5 granules en prises répétées toutes les heures en espaçant selon l'amélioration.

- Colchicum autumnale 9 CH

En cas d'hypersensibilité aux odeurs, prendre 5 granules en prises répétées toutes les heures en espaçant selon l'amélioration.

- Ipeca 9 CH

Lorsque les nausées ne sont pas calmées par les vomissements. La posologie recommandée est de 5 granules en prises répétées toutes les heures en espaçant selon l'amélioration.

Dans la pratique courante, le traitement de fond pour les NVG est une dose de *Sepia officinalis* 15 CH par semaine, *Nux vomica* 9 CH pour les nausées soulagées par vomissements et à nouveau *Ipeca* 9 CH si les nausées ne sont pas soulagées par les vomissements.

Finalement, il n'existe que très peu d'articles scientifiques décrivant l'utilisation de cette thérapie dans les NVG. Il revient aux professionnels de santé d'en déterminer l'indication et la posologie, adaptées selon le profil de la patiente car le traitement dépend de symptômes précis qui diffèrent selon les femmes.

2.5 Le gingembre

De nombreux compléments alimentaires à base de poudre de gingembre ou d'extraits de gingembre sont utilisés pour diminuer les symptômes de NVG. Cet effet est soutenu par une allégation européenne (ID 2172) selon laquelle il "aide à soutenir la digestion/contribue au fonctionnement normal du tractus intestinal/contribue au bien-être physique/contribue au fonctionnement normal de l'estomac en cas de début de grossesse" à condition que le produit contienne l'équivalent de 0,5 à 2 g de racine de gingembre par jour.

Contre les nausées du début de grossesse, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) admet l'utilité des infusions de gingembre à la dose de 250 mg de rhizome séché, en infusion quatre fois par jour, ou celle de mâchonner des tranches de gingembre frais sans dépasser 10 grammes de gingembre sec (ou 30g de gingembre frais) par jour (79).

Au-delà de la quantité de gingembre nécessaire pour être efficace, la qualité du gingembre est importante pour l'aspect sécurité. Le groupe de travail du CNGOF précisent quant à lui que l'utilisation du gingembre doit être réservée aux femmes ayant un score PUQE (Annexe 1) inférieur ou égal à 6 (formes légères à modérées) (7).

Un membre du Comité des médicaments à base de plantes a signalé qu'étant donné l'utilisation du gingembre dans l'alimentation sans aucune restriction, ainsi que des résultats des tests sur la toxicité pour la reproduction et des résultats d'essais cliniques incluant des femmes enceintes, le gingembre répondrait à une utilisation sûre pendant la grossesse (92).

Même si à ce jour il n'a pas été démontré d'effets néfastes du gingembre sur le fœtus, l'effet anticoagulant potentiel du gingembre existe et doit être pris en compte par les praticiens avant de le recommander (93).

En conclusion, la recommandation du gingembre doit être faite au cas par cas après évaluation des antécédents médicaux de la patiente et une surveillance médicale est obligatoire. Ensuite, la qualité du produit fini contenant du gingembre, la qualité du gingembre lui-même ainsi que la qualité de son processus de transformation (poudre, extrait, huiles, etc.) doivent être maîtrisées pour assurer la sécurité de la patiente et de son enfant. Si toutes les prérogatives sont réunies, les médecins et pharmaciens peuvent être en mesure de recommander le gingembre pour les NVG non graves en début de grossesse (7).

D'autres études cliniques sont cependant encore nécessaires pour mettre en évidence l'effet du gingembre sur l'agrégation plaquettaire dans la population des femmes enceintes. De plus, les posologies ne sont pas toujours adaptées et il est parfois compliqué de trouver la posologie adéquate au cas.

2.6 Compléments vitaminiques : la thiamine (vitamine B1) et la pyridoxine (vitamine B6)

2.6.1 Vitamine B1 ou thiamine

L'encéphalopathie de Gayet-Wernicke est une pathologie neurologique rare, essentiellement rencontrée chez les alcooliques mais plusieurs cas survenus dans un contexte de vomissements gravidiques incoercibles ont été publiés (94). C'est une pathologie carencielle causée par un déficit profond en thiamine (vitamine B1). La thiamine peut donc dans les formes sévères, constituer une supplémentation nécessaire chez les patientes souffrant de vomissements persistants. Dans ce cas-là, la posologie va jusqu'à l'ingestion de 1,5 mg/j au total. Si ce complément vitaminique ne peut pas être pris par voie orale, 100 mg de thiamine peuvent être dilués dans 100 ml de solution saline normale et perfusés pendant 30 minutes à 1 heure par semaine chez les patientes qui souffrent de NVG prolongés (78).

2.6.2 Vitamine B6 ou pyridoxine

Au cours d'études contrôlées par placebo, l'efficacité de la pyridoxine orale en monothérapie a été démontrée pour traiter les nausées matinales, néanmoins cela ne concerne pas les vomissements (81). Elle est administrée par voie orale en association à un antihistaminique chez les patientes souffrant de NVG et par voie intraveineuse en association à d'autres vitamines chez les femmes hospitalisées, atteintes de l'HG sévère. La vitamine B6 étant hydrosoluble, cette dernière est sûre d'un point de vue toxicologique.

Toutefois, son efficacité reste controversée puisque différentes études n'apportent que des preuves limitées. De plus, la vitamine B6 n'est pas disponible en France aux posologies utilisées dans la littérature (42,95).

Le groupe de travail du CNGOF propose toutefois de réserver la vitamine B6 aux femmes ayant un score PUQE inférieur ou égal à 6, (formes légères à modérées) (7).

Selon les recommandations publiées en 2017 par l'Association Française de Chirurgie Ambulatoire (AFCA), la vitamine B6 est administrée per os ou en intraveineux, à un dosage allant de 10 à 25 mg (ajustable selon la sévérité des symptômes), sans toutefois dépasser la dose maximale de 200mg/jour (96).

La pyridoxine semble être impliquée dans le métabolisme de la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine, trois neurotransmetteurs agissant sur le centre du vomissement situé dans le bulbe rachidien (96).

Pour synthétiser, en ce qui concerne la prise en charge non médicamenteuse des NVG, le groupe du CNGOF propose de ne réserver ces techniques aux femmes présentant des formes non compliquées et déconseille l'utilisation de l'aromathérapie (7).

V. Prise en charge médicamenteuse des nausées et vomissements de la grossesse et de l'hyperémèse gravidique

Selon le groupe du CNGOF, l'ordre d'intention dans le choix d'un médicament ou d'une association de médicaments tient compte de ceux aux effets secondaires les moins sévères et les moins fréquents, étant donné l'absence de supériorité d'une classe médicamenteuse par rapport à une autre pour réduire les symptômes de l'HG (7). Les molécules utilisées en pratique en France sont décrites ci-dessous, bien que parfois leur utilisation n'est pas inscrite dans le cadre d'une AMM.

1. Les antiémétiques de type antihistaminique H1

1.1 Doxylamine (Donormyl®, Xonvéa®)

La doxylamine présente une affinité pour les récepteurs histaminiques H1 au niveau cérébral et plus spécifiquement au niveau du tractus solitaire (schéma 5) et produit alors une action antiémétique par son action antagoniste. La doxylamine agit en outre de manière indirecte sur le système vestibulaire et semble également inhiber les récepteurs muscariniques périphériques (en particulier tractus digestif, nerf vague et vestibule) agissant alors sur le centre du vomissement (46)

En France seule l'insomnie occasionnelle de l'adulte est indiquée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de la doxylamine. Néanmoins, le CRAT propose une utilisation en première intention de la doxylamine seule, retrouvée dans les spécialités telles que Donormyl® ou plus récemment, Xonvéa®.

Le CRAT propose également qu'en association à la pyridoxine (vitamine B6), la doxylamine peut être utilisée dans les NVG (97). Ainsi, Cariban®, la spécialité associant 10mg de pyridoxine et 10mg de doxylamine est commercialisée et indiquée dans les NVG.

Dans ce contexte, la posologie recommandée est de deux gélules au coucher, la forme à libération prolongée permet quant à elle une biodisponibilité systémique le matin.

Si les nausées persistent pendant la journée, il est possible de rajouter à ce schéma posologique, une prise le matin voire une quatrième, l'après midi (98).

On retrouve cette même association de molécules, recommandée aux mêmes posologies dans le traitement spécifique des NVG en Espagne (Cariban®, Inipsa) et en Argentine (Epidac®, Eurolab) (71). Au Canada, aux États Unis et récemment en Israël, une association sous une forme à libération

prolongée de doxylamine dosée à 10 mg et de vitamine B6 dosée à 10 mg est commercialisée dans le but de traiter spécifiquement les NVG.

Les données publiées à ce jour concluent qu'aucun effet néonatal atropinique ou sédatif n'a été rapporté chez les femmes enceintes exposées à la doxylamine au 2^{ème} et/ou 3^{ème} trimestre de leur grossesse. Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à la doxylamine au 1^{er} trimestre de la grossesse sont très nombreuses et rassurantes, et la molécule reste un antiémétique de choix pendant la grossesse (97).

1.2 Diménhydrinate (Nausicalm®, Mercalm®)

Le diménhydrinate est un également un antagoniste des récepteurs H1 (voir schéma 5) utilisé en 2^{ème} intention, si la combinaison pyridoxine/doxylamine se révèle inefficace.

Dans ce cas-là, l'ajout de diménhydrinate est possible, et la molécule doit être prise 30 minutes avant l'association pyridoxine/doxylamine.

La posologie recommandée est de 50 à 100 mg en per os, intra-rectale ou en intraveineux, toutes les 4 à 6 heures (96).

La dose maximale en association avec 4 comprimés de doxylamine/ pyridoxine est de 200 mg, tandis que la dose maximale en utilisation seule est de 400 mg (96).

Son utilisation est jugée sécuritaire dans le contexte de la grossesse et la molécule est administrée pour traiter les phases aiguës ou chroniques des NVG. Ses effets secondaires principaux sont de type atropiniques (constipation, sécheresse buccale...) et la somnolence (99).

La spécialité commercialisée en France contenant le diménhydrinate est Nausicalm®, mais la molécule est également retrouvée en association avec la caféine dans la spécialité MerCalm®.

1.3 Prométhazine (Phénégran®)

La prométhazine va agir en tant qu'antagoniste des récepteurs H1 et en tant qu'antagoniste dopaminergique (voir schéma 5) (100).

La spécialité en France est commercialisée sous Phénégran® et les données concernant son utilisation au 1^{er} trimestre de la grossesse sont nombreuses et sécurisantes (101).

Son utilisation varie de 5 à 10 mg per os, intramusculaire ou intraveineuse toutes les 6 à 8h, ou 25 mg en intra-rectale à administrer deux fois par jour (96).

Selon l'ANSM, la méclozine et la diphénhydramine sont des antihistaminiques indiqués en prévention et traitement du mal des transports, mais qui peuvent également dans certains cas être utilisés hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le traitement des nausées gravidiques.

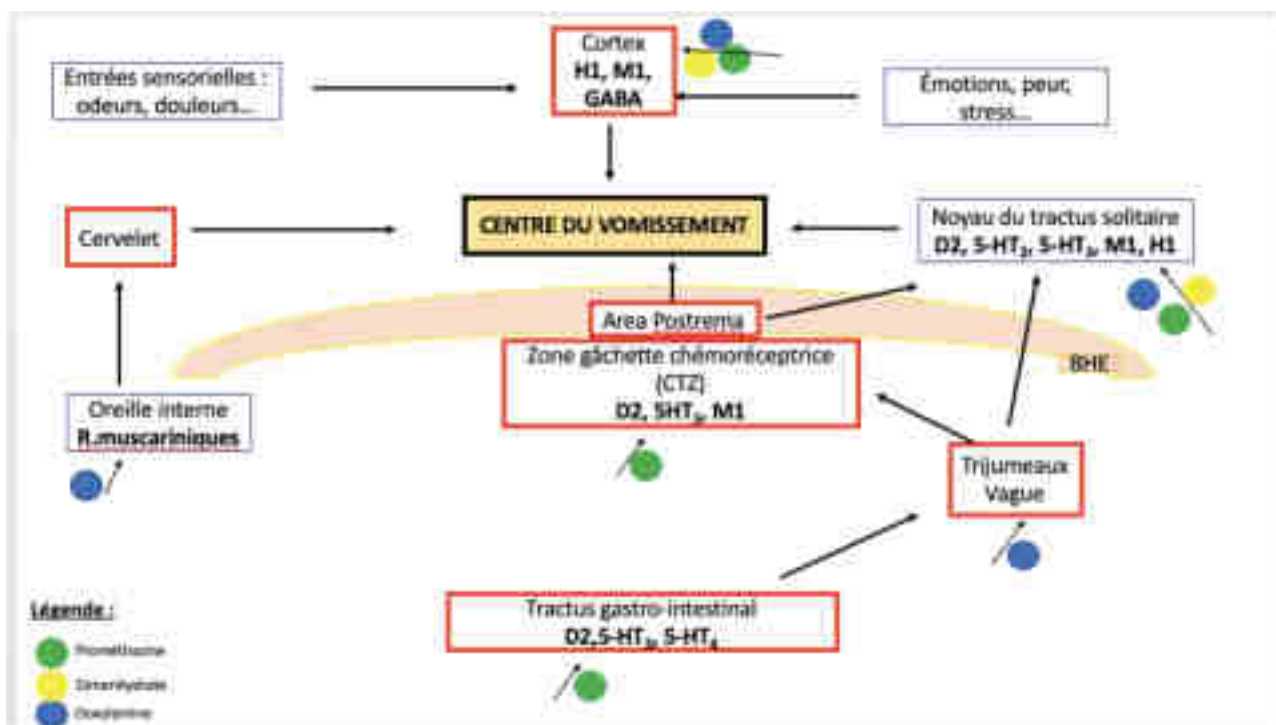


Schéma 5 : Action des antihistaminiques sur le centre du vomissement

2. Les antagonistes des récepteurs dopaminergiques

La dopamine, en se fixant aux récepteurs musculaires D2 induit une relaxation du tractus gastro-intestinal et donc un effet émétique et inhibiteur de la motricité digestive. Ses antagonistes ont des propriétés antiémétisantes et stimulantes de la motricité digestive.

2.1 Le métoclopramide (Primpéran®)

Le métoclopramide est un neuroleptique de la famille des benzamides. Il agit en tant qu'antagoniste dopaminergique en se fixant principalement sur les récepteurs D2 périphériques (au niveau du tube gastro-intestinal) et dans une moindre mesure sur les récepteurs D2 centraux (au niveau de la zone de gâchette chémoréceptrice, en anglais la *Chemoreceptor Trigger-Zone* (CTZ)). Il possède également

un effet agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₄ au niveau du TGI. Cette action favorise la sécrétion d'acétylcholine, qui entraîne une augmentation du tonus du sphincter œsophagien inférieur et de l'estomac, ainsi qu'une accélération de la vidange gastrique et du transit intestinal. Finalement, à forte dose le métoclopramide est un antagoniste du récepteur 5-HT₃ du TGI et de la CTZ, mais les effets extrapyramidaux (mouvements anormaux ou trouble du tonus musculaire par exemple) limitent leur utilisation.

Le CRAT propose cette molécule en seconde intention, en cas d'inefficacité ou si les antihistaminiques ne sont pas supportés (102).

Selon les données publiées par l'ANSM, le risque malformatif et foetotoxique lors d'une prise au cours de la grossesse semble moindre. Néanmoins, par mesure de précaution, le métoclopramide doit être évité en fin de grossesse en raison du risque de syndrome extrapyramidal (103). En milieu hospitalier, le métoclopramide est couramment utilisé pour le traitement de l'HG.

Les spécialités contenant le métoclopramide ayant l'indication antiémétiques/antinauséux sont : Anausin®, Primperan® et Prokinyl LP® .

Les autres médicaments anti dopaminergiques présentés ci-dessous appartiennent à la famille des phénothiazines et représentent une solution chez les patientes qui ne répondent pas aux traitements évoqués précédemment. Ce sont des antagonistes D2 les moins puissants, au niveau du TGI et de la CTZ, et possèdent en outre une activité antagoniste variée sur d'autres récepteurs.

Ces molécules sont surtout utilisées en cas de vomissements incoercibles car leurs effets indésirables sont jugés trop importants pour les recommander en cas de nausées/vomissements légers à modérés.

Les effets indésirables les plus communs sont la somnolence et effets extrapyramidaux (dystonie aiguë, akathisie, dyskinésie, arythmies cardiaques...). Pour contrer ces effets extrapyramidaux, un antihistaminique antagoniste des récepteurs H1 peut être utilisé en association.

En France ces molécules n'ont pas l'AMM dans la prise en charge des NVG ou de l'HG. Néanmoins, aux Etats-Unis, au Canada et au Royaume-Uni ces molécules peuvent être proposées.

2.2 La chlorpromazine (Largactil®)

Il s'agit d'un antipsychotique neuroleptique possédant des propriétés anti-dopaminergiques mais aussi antagoniste des récepteurs alpha-1 adrénergiques responsables d'effets secondaires tels qu'une hypotension ou une sédation chez la femme enceinte.

Commercialisé en France sous le nom de Largactil®, ce traitement est plutôt indiqué lors des formes majeures, telles l'HG même s'il n'est pas déconseillé par le CRAT.

Néanmoins, il est préférable de ne pas utiliser la chlorpromazine avant 10 semaines d'aménorrhée (SA). Si toutefois aucune autre option n'est envisageable ou si la patiente est au-delà de 10 SA, la chlorpromazine peut être utilisée quel que soit le terme de la grossesse en utilisant la posologie minimale efficace nécessaire à l'équilibre maternel et en limitant autant que possible les associations de psychotropes (104).

Lorsqu'utilisée en France dans cette indication, la posologie varie de 10 à 25 mg per os, toutes les 4 à 6h ou 25 à 50 mg en intramusculaire toutes les 4h (96).

Des études n'ont montré aucune augmentation du risque de malformations durant la grossesse (105). Cependant, lors de la prise au troisième trimestre de la grossesse à fortes doses, des symptômes transitoires (de type extrapyramidal et/ou atropinique) peuvent parfois apparaître chez le nouveau-né dans les premiers jours de vie (principalement une hypertonie, des trémulations, des troubles respiratoires et une distension abdominale) (106).

2.3 La métopimazine (Vogalène®)

Une étude a mis en évidence la large utilisation de la métopimazine pendant la grossesse en France et les résultats n'indiquent pas d'effet tératogène ou de risque accru de perte de grossesse de la métopimazine (107).

Elle se caractérise par une activité antidopaminergique élective en raison de son passage très limité de la barrière hématoencéphalique et anti-H1 (108).

Par voies orale et rectale, la métopimazine est utilisée dans la prise en charge de nausées et vomissements. Cette molécule est intéressante car elle est disponible sous forme orodispersible, forme parfois plus adaptée pour certaines patientes. Dans ce cas-ci la posologie est de 1 lyophilisat, 2 à 4 fois par jour. Sous forme rectale la posologie est de 3 à 6 suppositoires par jour, à répartir en 3 prise, sous forme de gélules la posologie est de 1 gélule, 1 ou 2 fois par jour et finalement sous forme buvable 1 ou 2 cuillères à café, 1 à 3 fois par jour (108).

2.4 La dompéridone (Motilium®)

La dompéridone est antagoniste dopaminergique qui agit en stimulant la motricité intestinale ainsi que sur l'aéra postrema, en amont de la BHE.

Ce traitement relève plutôt du dernier recours après la doxylamine, le métoclopramide et l'ondansétron. Depuis sa longue commercialisation, il n'y a pas eu d'éléments alarmant concernant de potentiels effets indésirables. Néanmoins, le CRAT déclare qu'il n'existe pas beaucoup d'études concernant ce médicament au cours de la grossesse (71).

Toutefois, une unique étude réalisée auprès de 146 femmes exposées à la dompéridone au début de leur grossesse n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque de malformation chez l'enfant à naître (71).

Cependant cette molécule est tératogène à fortes doses chez l'animal (anomalies oculaires, cardiovasculaires et du squelette).

La revue Prescrire ayant estimé sa balance bénéfices-risques défavorable, écarte totalement cette possibilité devant des risques d'effets indésirables cardiaques à type de troubles ventriculaires et de mort subite pour le fœtus (71).

Molécule	Passage de la BHE	Récepteurs cibles	Effets secondaires	Pharmacologie et voies d'administration
Métoclopramide	Peu	Antagoniste D2 du TGI +++ Antagoniste D2 de la CTZ + Agoniste 5-HT ₄ du TGI Antagoniste 5-HT ₃ du TGI et de la CTZ	- Rares : À forte dose ou en TTT prolongé : somnolence, troubles extrapyramidaux, chez la femme enceinte et troubles ventriculaires chez le fœtus	5 à 20 mg per os ou intra-veineux Dose max. : 80mg/jour
Chlorpromazine	Oui	Antagonistes D2 faibles de la CTZ et du TGI Antagoniste R et α1 adrénergique	- Hypotension ou sédation chez la femme enceinte - extrapyramidaux et/ou atropiniques chez le nouveau né si prise après le 3 ^e trimestre	0 à 25 mg per os, toutes les 4 à 6h ou 25 à 50 mg en intramusculaire toutes les 4h
Dompéridone	Non	Antagoniste D2 TGI et CTZ	- Rares : À forte dose ou en TTT prolongé : somnolence, troubles extrapyramidaux, chez la femme enceinte et troubles ventriculaires chez le fœtus	10 à 30mg par jour
Métopimazine	Très limité	Antagonistes D2 faibles de la CTZ et du TGI et anti-H1	- Rares : somnolence, syndromes extrapyramidaux	7,5 mg à 30mg par jour per os, ou 15 à 30mg par jour par voie rectale

Tableau 3 : Résumé des molécules antidopaminergiques utilisées dans le traitement des nausées et des vomissements gravidiques

3. Les antagonistes des récepteurs sérotoninergiques

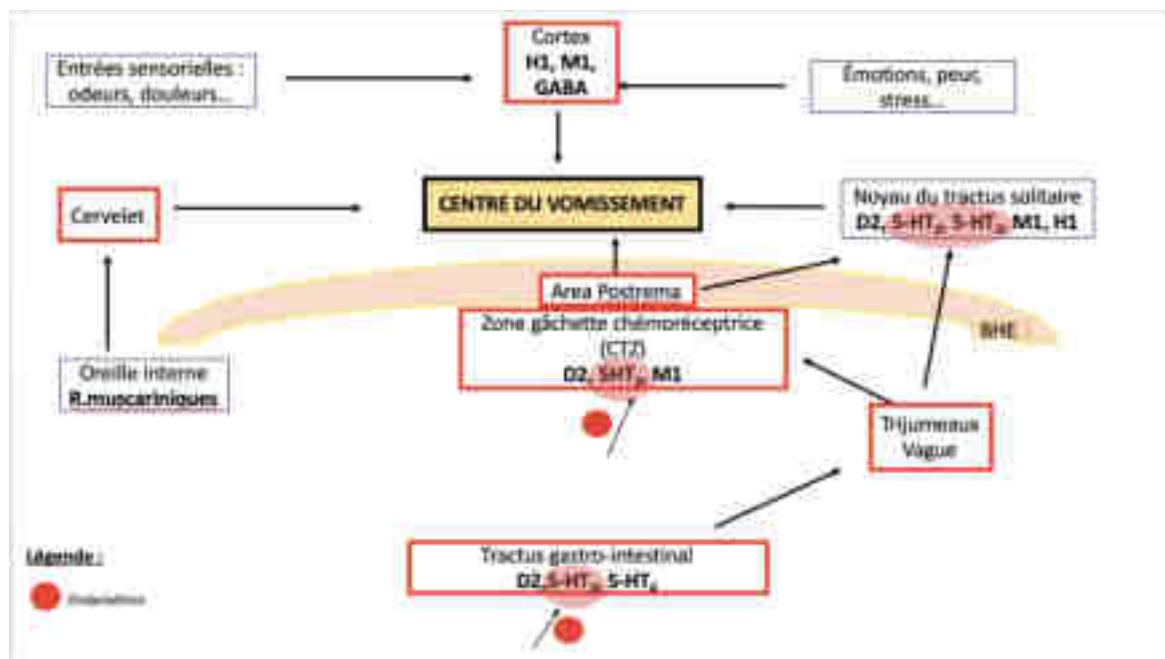


Schéma 6 : Action de l'ondansétron sur le centre du vomissement

Les récepteurs de la sérotonine ou 5-hydroxy-tryptamine de type 5-HT₃ sont présents dans le cerveau, dans la CTZ contenu dans l'area postrema qui déclenche le réflexe nauséux (voir schéma 6) (109). Ils sont également localisés dans le système nerveux entérique qui contrôle la fonction digestive et par conséquent, l'altération des muqueuses gastro-intestinales entraîne une libération de la sérotonine. Cette dernière en se fixant au récepteur 5-HT₃ du tractus gastro-intestinal, est un médiateur clé dans l'apparition des nausées et des vomissements de la femme enceinte. L'ondansétron agit en inhibant le déclenchement des nausées au niveau de la zone CTZ du cerveau et en diminuant les stimulations du centre du vomissement médullaire (96). Les terminaisons nerveuses vagues périphériques seront bloquées alors qu'elles sont normalement activées en présence de sérotonine (96).

L'ondansétron (Zophren®), un antagoniste sélectif du récepteur de la sérotonine 5-HT₃ est surtout utilisé chez les patients cancéreux puisqu'il est normalement indiqué pour soulager les nausées et vomissements associés à la radiothérapie et à la chimiothérapie émétiques. Néanmoins il trouve aussi une indication hospitalière dans le traitement des HG sévères (96).

Ce médicament peut être indiqué lorsque les NVG sont sévères et que l'utilisation des autres antiémétiques s'avère inefficace ou lorsque les symptômes de la patiente atteignent déjà un niveau critique.

La posologie usuelle est de 4 à 8 mg per os ou en intra-veineux toutes les 8 à 12h au besoin (96).

Le CRAT est rassurant concernant les effets secondaires, cependant, en 2011, l'autorité de santé américaine, la Food and Drug Administration (FDA), a alerté sur un possible risque de dysrythmie cardiaque (106). Prescrire suggère donc qu'il vaut mieux éviter d'exposer les femmes enceintes lorsque en évaluant la balance bénéfique/risque d'autres alternatives existent (110).

En 2019, l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament (ANSM) lance une alerte concernant un léger sur-risque de malformations du visage (becs-de-lièvre et fente palatine) chez les enfants exposés à l'ondansétron durant le premier trimestre de la grossesse (3 cas pour 10 000 femmes enceintes exposées) (111). Néanmoins, cet effet n'a jamais été clairement confirmée par les études.

L'ondansétron est préférable, selon une étude récente, au métoclopramide, en raison de son efficacité thérapeutique et de son meilleur profil de sécurité.¹²⁵ Son efficacité dans le cadre d'une prise en charge des vomissements modérés de la grossesse reste assez controversée (19). Il est plutôt préconisé dans le cadre de l'HG sévère, au-delà de 12 SA, car d'après le Professeur Deruelle, c'est au cours de la 10^e SA que le palais se forme.

4. Autres traitements

4.1 Les corticoïdes

Les corticoïdes sont habituellement prescrits lors de nausées et vomissements induits par la chimiothérapie anticancéreuse et il arrive parfois, lorsque tous les autres traitements se sont avérés inefficaces, de l'utiliser de manière très limitée en dernier recours pour l'HG sévère (112).

En effet, bien que couramment employé dans les pays anglo-saxons, les données d'efficacité et de sécurité sont très faibles. De plus, selon le Professeur Deruelle, la formulation pharmaceutique employée en France est différente et il est compliqué de définir une posologie à utiliser.

Au cours d'un essai randomisé en double aveugle réalisé sur 126 patientes, il a été conclu que l'ajout de corticostéroïdes parentéraux et oraux au traitement des femmes souffrant d'HG n'a pas réduit le besoin de ré-hospitalisation plus tard dans la grossesse (113).

Une autre étude soutient un rôle bénéfique des stéroïdes dans l'hyperémèse sévère, mais ne valide pas l'hypothèse selon laquelle ils conduisent à une rémission rapide et complète des symptômes. L'étude incluait uniquement 25 femmes et n'a pas montré de différence entre les deux groupes sur la fréquence des vomissements (114).

Un dernier essai contrôlé randomisé mené sur 300 patientes les a divisées en deux groupes égaux, en administrant à l'un 20 mg de prednisolone per os toutes les 12 heures pendant sept jours et l'autre, un

placebo pendant la même durée. Les résultats montrent que 28,7% des cas du groupe prednisolone présentaient des vomissements continus et/ou à haute fréquence en comparaison avec 46% du groupe placebo ($p=0,002$) (115).

Finalement le groupe du CNGOF indique que les corticoïdes ne sont à utiliser qu'en dernier recours, en raison des effets secondaires potentiels importants ainsi que de leur efficacité incertaine (7).

4.2 Traitement de la dyspepsie

Selon AMELI, la dyspepsie est un trouble digestif caractérisé par une douleur et un inconfort chronique centré sur la région de l'estomac ou épigastre. Elle se traduit par une impression de « mal digérer » et associe une ou plusieurs des manifestations suivantes : sensation gênante de plénitude de l'estomac après le repas, satiété précoce ; douleurs ou brûlures au creux de l'estomac.

Le traitement de la dyspepsie, largement répandu au cours de la grossesse, permet une réduction significative des symptômes de NVG (116).

La Société Nationale Française de Gastro-Entérologie et l'HAS recommandent dans un premier temps de mettre en place des mesures hygiéno-diététiques (diminution des aliments gras, du café, élever la tête de lit à 45°...) (117,118).

Lorsque ces mesures ne suffisent pas, un traitement médicamenteux peut être prescrit. Les anti-acides et les pansements gastriques (alginates) par exemple sont à privilégier. Ces derniers ne sont pas absorbés dans le tractus digestif et ne sont donc par conséquent pas tératogènes.

Si ces derniers ne sont pas efficaces, l'HAS recommande l'utilisation des antihistaminiques de classe 2 tels que la ranitidine ou la cimétidine, et suggère d'éviter le recours aux inhibiteurs de la pompe à protons (tels l'oméprazole ou le pantoprazole) (118). Les antihistaminiques de classe 2 sont par définition les antagonistes des récepteurs à l'histamine de type 2, situés au niveau pariétal de l'estomac.

VI. Vers une prise en charge adaptée

1. La nécessité d'une prise en charge

Malgré des thérapies (pharmacologiques et non pharmacologiques) dont les preuves ne sont pas toujours évidentes, il n'est pas éthique de laisser la femme enceinte subir ces nausées et vomissements gravidiques parfois lourds de conséquences sans fournir quelconque traitement.

L'objectif est de diminuer voire de faire disparaître les symptômes liés aux NVG, qui peuvent dans certains cas avoir des conséquences désastreuses : trouble psychologique de la femme enceinte ; recours à un avortement non souhaité ; perte de confiance en soi, voire troubles neurologiques graves...

2. Les limites dans la prise en charge

Le manque de connaissance dans la société ainsi que dans le corps médical sur le fait que la grossesse peut être vécue comme une maladie explique certainement en partie les défauts dans sa prise en charge.

Longtemps, les nausées et vomissements gravidiques n'étaient pas considérés, mettant en cause le ressenti de la patiente en la qualifiant dans certains cas d'hystérique, de menteuse, de comédienne. En outre, d'autres limites freinent parfois ou empêchent une prise en charge adéquate. Celles-ci peuvent être :

- **La forme galénique** de certains médicaments qui ne sont pas adaptés. Le fait de donner des comprimés (par exemple de Donormyl® ou de Cariban®) tandis que la femme est sujette aux vomissements n'est pas toujours la solution la plus adaptée. Il existe des alternatives pour ce type de cas, notamment les cas sévères. Cependant, même pour les cas de NVG faibles à modérés, d'autres formulations seraient plus appropriées.
- **Le coût de certaines thérapies** qui peut devenir conséquent en plus de ne pas être remboursé par la sécurité sociale. Par exemple, la boîte de Cariban® avoisine (prix pharmacie-dépendant) les 10 euros. Cela peut vite devenir onéreux.
- **La posologie** qui n'est pas toujours adaptée, en citant l'exemple de la vitamine B6. Sur le marché français seule la formulation 250mg existe tandis que la posologie recommandée est de 10mg (à associer avec la doxylamine). En outre, la posologie est parfois variable d'une patiente à une autre.
- L'arbre décisionnel du groupe du CNGOF est un guide à la prise en charge (7). Néanmoins, lorsqu'une femme se présente en état de détresse avec des symptômes

sévères la prise en charge passe parfois des étapes. De plus, ces recommandations ne sont parues que très récemment, avant il n'y avait **pas de recommandations officielles**. D'ailleurs ni l'EMA ni la HAS n'ont à ce jour publié de lignes directrices quant à la prise en charge de ce syndrome.

- Les **effets secondaires des médicaments** supportés par la patiente qui s'avèrent parfois très désagréables. Citons l'hypersialorrhée qui survient fréquemment avec les médicaments neuroleptiques et qui ne sont pas soulagés avec les anticholinergiques.

3. Arbre décisionnel de prise en charge

Ces recommandations (schéma 7) pour la pratique clinique de prise en charge des NVG ont été publiées en septembre 2022 après le consensus formalisé d'experts du CNGOF (7).

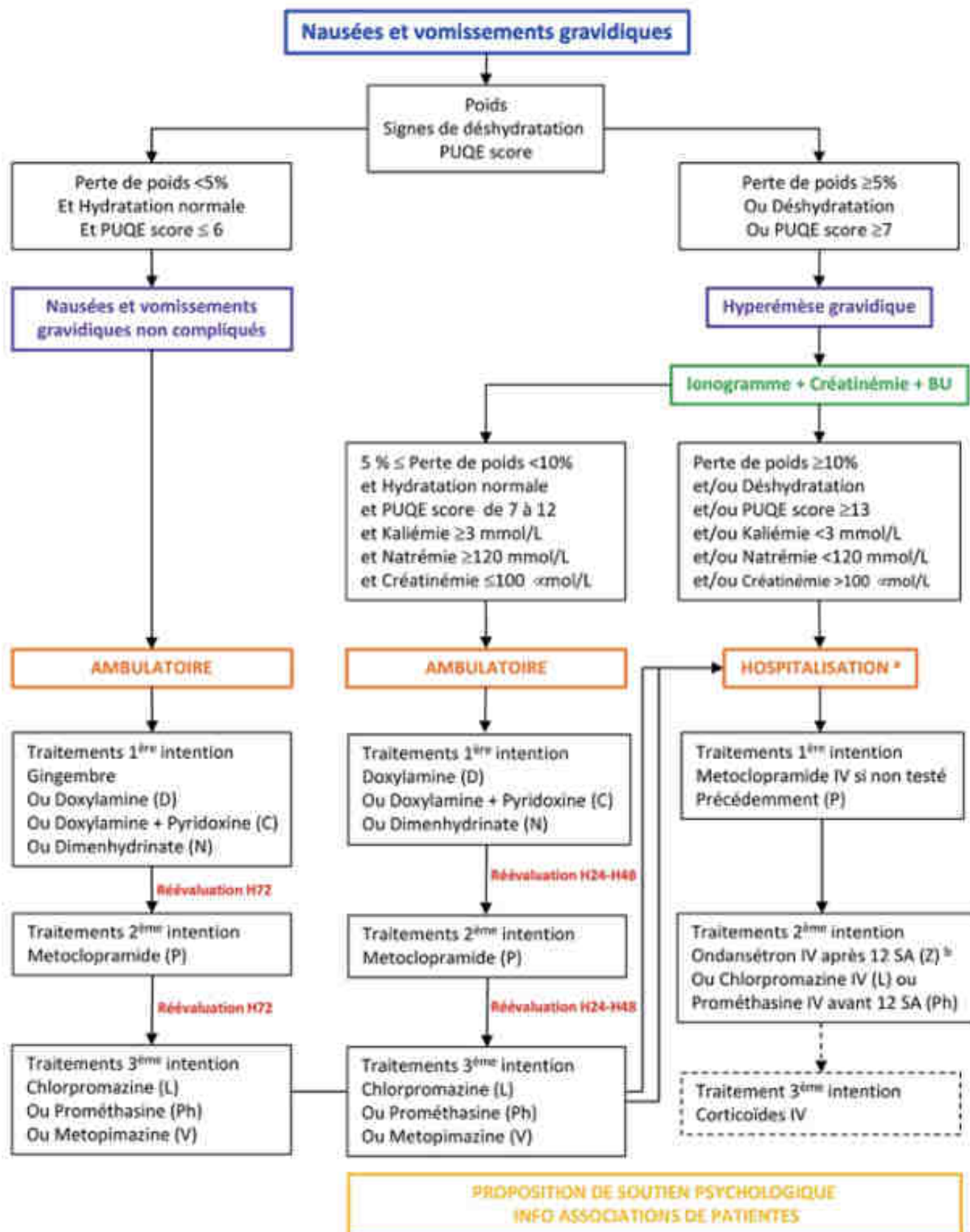


Schéma 7 : Arbre décisionnel dans la prise en charge des NVG et de l'HG selon Deruelle P. et coll⁽⁷⁾

Dans un premier temps, il s'agit de faire un diagnostic différentiel (tableau 4) pour éliminer les autres étiologies possibles.

Diagnostic différentiel des NVG et HG	
Pathologies gastro-intestinales	Gastroentérite Appendicite Hépatites Pancréatites Maladie ulcéreuse Maladie des voies biliaires Obstruction intestinale
Pathologies gènito-urinaires	Pyélonéphrite Calculs rénaux Torsion ovarienne Léiomyome utérin
Troubles métaboliques	Acidocétose diabétique Maladie d'Addison Hyperthyroïdisme Hypoparathyroïdisme
Troubles neurologiques	Migraines Lésion vestibulaire Tumeur du système nerveux central
Pathologies obstétricales	Prééclampsie HELLP Syndrome

Tableau 4 : Diagnostic différentiel des NVG et de l'HG

Ensuite, il s'agit d'évaluer la balance bénéfique/risque pour chaque profil, afin de mettre à disposition la thérapie la plus adaptée à chacune. Pour ce faire, plusieurs facteurs sont pris en compte : les symptômes liés à l'état de la patiente et leur sévérité, les effets indésirables du potentiel médicament ainsi que les frais liés aux soins.

Selon le Professeur Deruelle, la prise en charge ne dépend pas au stricto sensus des recommandations exposées si dessous mais surtout de l'état de la patiente. Si ce dernier est très sévère, il est inutile de passer par les cases « 1^{ère} intention » voire deuxième intention car la femme enceinte se trouve dans un état d'urgence et nécessite un soulagement rapide. La posologie et la dose ne sont pas fixes, elles sont à ajuster en fonction de la gravité des symptômes de la patiente, de son état physiologique et des effets indésirables potentiels du médicament.

VII. Etat des lieux des études cliniques

L'évaluation de l'intensité des nausées est difficile car il s'agit d'une sensation subjective et désagréable. Cependant, une étude a constaté qu'il était possible d'utiliser l'échelle visuelle analogique (EVA) (Annexe 2) pour augmenter l'efficacité et la précision de l'évaluation des NVG, mais aussi pour tester l'efficacité des médicaments de secours. Ainsi, une valeur seuil de 4 sur l'EVA peut être considérée comme un seuil critique déclenchant l'administration de médicaments de secours (119).

1. Thérapie médicamenteuse

1.1 Crème topique à la capsaïcine

La capsaïcine topique est principalement utilisée pour le traitement de la douleur neuropathique mais curieusement, les patients atteints du Syndrome d'Hyperémèse Cannabique (SHC) rapportent souvent un soulagement spectaculaire suite à l'utilisation de la capsaïcine topique (120–122). Ce syndrome consiste à des complications somatiques (nausées, douleurs abdominales persistantes, vomissements fréquents...) encourues lors d'une consommation chronique de cannabis ou de cannabinoïdes de synthèse (123). Ces patients se présentent fréquemment aux urgences en raison de la sévérité de leurs symptômes.

Un essai pilote a également été mené et il en est ressorti que l'application de la crème topique à la capsaïcine a été associée à une réduction significative des nausées au bout de 60 minutes (mais pas à 30 minutes) et a permis un soulagement plus complet des nausées (122).

Des articles ont été examinés afin de déterminer les mécanismes pertinents qui sous-tendent les effets antiémétiques potentiels de la capsaïcine et de l'activation thermique (121,122).

La pharmacocinétique et la pharmacodynamique de la capsaïcine en tant qu'agoniste du récepteur vanilloïde à potentiel de récepteur transitoire 1 (TRPV1) peuvent expliquer cet effet antiémétique. La capsaïcine topique se lie au TRPV1 et l'active, déclenchant un afflux de calcium et de sodium, ainsi que la libération de neuropeptides inflammatoires entraînant une sensation de brûlure, de picotement et de démangeaisons transitoires. Cela déclenche un nouveau type d'analgésie par désensibilisation. L'activation du TRPV1 par la capsaïcine entraîne une modulation des tachykinines, de la somatostatine, du polypeptide activateur de l'adénylate-cyclase hypophysaire et du peptide lié au gène de la calcitonine ainsi que de la transmission histaminergique, cholinergique et sérotoninergique. Ces effets en aval représentent d'autres explications possibles de l'antiémèse associée (121).

La capsaïcine topique a une demi-vie plus longue que l'administration orale et, par conséquent, la durée potentielle de ses effets bénéfiques est donc plus durable sous cette forme.

Nous pourrions définir la limite de cette étude par le fait qu'elle n'ait pas été réalisée sur les femmes enceintes, donc l'extrapolation de ces résultats sur cette population n'est pas permise (122). Néanmoins, ces résultats ont inspiré une nouvelle étude (NCT05098067) qui a alors inclus 30 femmes enceintes au 1^{er} trimestre, pour évaluer l'efficacité de ce traitement d'appoint sur les NVG. Cette étude, actuellement en phase 2 a été débutée le 1^{er} octobre 2021 et devrait prendre fin le 1^{er} octobre 2023. Les résultats ne permettant pas encore de conclure sur la réelle efficacité de la crème à la capsaïcine dans les NVG (124).

1.2 Gabapentine

La principale utilisation clinique de la gabapentine est le traitement de la douleur neuropathique où sa liaison aux sous-unités alpha-2/delta neuronales des canaux calciques voltage-dépendants est essentielle à son mécanisme d'action (125).

Plusieurs rapports ont fait état d'effets anti-nauséux et antiémétiques de la gabapentine dans des conditions telles que les nausées et vomissements postopératoires (NVPO), les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC) et l'HG (125).

Cette molécule est un antiépileptique de deuxième génération, qui en possédant une pharmacocinétique différente à ceux de première génération, pourraient être moins tératogène (126). Néanmoins, les informations limitées dont on dispose actuellement sur la gabapentine n'ont montré aucune preuve de tératogénicité. Des échantillons de plus grande taille sont nécessaires pour clarifier ce risque.

Une étude pilote a alors été réalisée pour mesurer l'efficacité de la gabapentine chez 7 sujets atteints d'HG. Celle-ci a constaté que le traitement par gabapentine était associé à des réductions moyennes des nausées et des vomissements durant des périodes bien spécifiques : entre le début de l'étude et les jours 12-14, de 80 % et 94 % respectivement. Néanmoins, 2 malformations congénitales parmi les 7 nourrissons exposés (soit 28%) ont été observées (127).

Un petit essai soutient que la gabapentine était plus efficace que le traitement standard pour réduire les nausées et les vomissements chez les patients atteints d'HG (128). Des résultats antérieurs obtenus auprès d'autres populations de patients soutiennent la gabapentine comme nouveau traitement

antinauséieux et antiémétique, et soutiennent la poursuite des recherches sur la gabapentine pour cette complication difficile de la grossesse.

D'autres recherches sont nécessaires pour confirmer ces premiers résultats prometteurs qui impliquent la sous-unité alpha-2/delta des canaux calciques voltages-dépendants comme nouvelle cible thérapeutique dans le traitement de plusieurs états cliniques associés aux NVG (125).

Cet recherche préliminaire démontre l'efficacité de la clonidine transdermique dans le traitement de l'HG sévère, entraînant une réduction significative des symptômes et réduisant le besoin d'autres mesures de soutien et de médicaments.

1.3 Clonidine

L'étude CLONEMESI (NCT01559012) qui s'est tenue entre mars et décembre 2012, est une étude clinique ayant évalué l'effet de la clonidine transdermique (5mg) dans l'amélioration des symptômes de l'HG sévère affectant les femmes dans leur 6^{ème} à 12^{ème} semaine de grossesse. L'étude incluant 13 patientes s'est servi de l'EVA et du score PUQE pour évaluer l'évolution des NVG (129).

Les résultats de cet essai clinique démontrent l'efficacité de la clonidine transdermique (5mg) dans le traitement de l'HG sévère, entraînant une réduction significative des symptômes et réduisant le besoin d'autres mesures de soutien et de médicaments

La clonidine agit en stimulant les récepteurs adrénergiques alpha 2 pré-synaptiques, diminuant ainsi la libération de noradrénaline par les terminaisons nerveuses sympathiques centrales et périphériques (130).

1.4 Ondansétron

Bien que déjà utilisée en dernière intention dans les cas d'HG sévère, les preuves de son effet sont rares chez les femmes enceintes. L'ondansétron est alors retrouvée dans une autre étude (NCT03785691) débutée en 2018 dans le cadre d'une confirmation de son efficacité. Les résultats finaux ne sont pas encore publiés néanmoins quelques cas de malformations congénitales et d'hospitalisation du nourrisson post-partum ont été identifiés dans les résultats secondaires. Cela met en garde quant à l'utilisation de cette molécule et la nécessité d'évaluer au cas par cas la balance bénéfique/risque (amélioration des symptômes suite à la prise de l'ondansétron/conséquences des NVG chez l'enfant à naître). Néanmoins, cette étude implique également l'utilisation de la mirtazapine et à ce stade de l'étude il est délicat d'en tirer des conclusions (131).

En outre, une autre étude (NCT01668069) a été réalisée afin de comparer l'efficacité de l'ondansétron à celle de l'association pyridoxine et doxylamine, qui est le traitement de première intention aux Etats-Unis et en France. Cette étude a finalement montré que l'efficacité de l'ondansétron sur les NVG était supérieure à l'association pyridoxine et doxylamine dans le traitement des nausées et des vomissements de la grossesse (132).

1.5 Mirtazapine

Plusieurs rapports de cas suggèrent que la mirtazapine, un antidépresseur, pourrait être un traitement efficace de l'HG mais, jusqu'à présent, aucun essai contrôlé n'a étudié l'effet potentiel de la mirtazapine sur l'HG (133).

Une autre étude (NCT0545217) en cours de recrutement a pour objectif principal de mener un essai clinique de phase 2, afin de déterminer l'efficacité, la tolérance et la sécurité de la mirtazapine pour les NVG qui ne répondent pas de manière adéquate aux traitements standard actuels (134).

1.6 Pyridoxine/Doxylamine

Une revue publiée en 2002 reprenant les études d'innocuité et d'efficacité des différents traitements des NVG conclut à la sécurité et l'efficacité des antihistaminiques et notamment de la doxylamine (105).

En 2013, des recherches préliminaires ont montré que Diclectin® (spécialité commercialisée aux Etats-Unis depuis cette date) était efficace pour le traitement préventif des symptômes des NVG chez les femmes ayant subi des NVG/HG sévères lors de leur grossesse précédente (135).

Un groupe de femmes commençait Diclectin® dès lors qu'elles avaient connaissance qu'elles étaient enceintes, tandis que l'autre groupe ne débutait le Diclectin® que dès l'apparition des premiers symptômes des NVG. Il y avait 2,5 fois moins de cas de NVG modérés à sévères dans le groupe « préventif » que dans le groupe témoin (15,4% contre 39,13%, $p=0,05$) (135).

Il en a été conclu que l'utilisation de cette association en préventif permet de réduire l'incidence des formes graves.

A ce jour, une autre étude a pour objectif de comparer l'efficacité de cette association en impliquant Diclegis®, un traitement des NVG chez les adolescentes enceintes âgées de 12 à 17 ans avec un

placebo. Par ailleurs, l'innocuité de cette spécialité est en cours d'évaluation en prenant en compte la sévérité et la fréquence des effets indésirables qui surviennent dans les deux groupes.

La Food and Drug Administration (FDA) a indiqué que des études adéquates et bien contrôlées n'ont pas démontré un risque pour le fœtus dans le premier trimestre de grossesse ni par la suite (136).

1.7 Thiamine/Prométhazine

Selon les recommandations du Collège Américain des Obstétriciens et Gynécologues (ACOG), la prométhazine, un antihistaminique H1, est le traitement parentéral des NVG de première ligne après un échec avec un traitement oral. La thiamine ou vitamine B1 est administrée pour prévenir l'encéphalopathie de Wernicke qui est une des complications des NVG.

L'encéphalopathie de Wernicke est une urgence neurologique réversible causée par une carence en thiamine. Les vomissements prolongés pendant la grossesse entraînent une déplétion en thiamine. L'administration rapide de thiamine est importante pour prévenir l'apparition de séquelles chez la mère (fatigue, perte d'appétit, irritabilité, troubles de la mémoire et neurologiques...) et pour améliorer le pronostic fœtal (137).

Une étude (NCT00861523) a tenté de déterminer si l'association de la prométhazine 25 mg IV avec la thiamine 100 mg en IV permettait de soulager les vomissements et les nausées, en comparant la réponse à la thiamine et à la prométhazine chez les femmes qui souffrent de NVG. Les premiers résultats annoncent une amélioration des nausées et/ou des vomissements après le traitement, 2 mois après la première visite aux urgences (138).

2. Thérapie non médicamenteuse

2.1 Dispositifs médicaux : Application mobile

MinSafeStart (MSS) est une application destinée aux femmes atteintes de NVG. Elle a été développée par l'Université de Oslo en Norvège, en collaboration avec une équipe pluridisciplinaire (programmeurs, chercheurs, concepteurs...) (139).

L'application utilise l'échelle PUQE-24 pour classer la gravité des NVG des femmes (légère, modérée ou sévère) sur une base quotidienne, et visualise les fluctuations dans le temps via un graphique.

Chaque femme possède son propre graphique personnel sur la base des informations qu'elle a renseignées qui peut être comparé avec un graphique moyen.

A l'aide de cette application, les femmes peuvent recevoir des conseils de traitement en fonction de leur échelle PUQE-24 ; par exemple : des conseils sur le régime alimentaire et le mode de vie pour les symptômes légers ou une orientation vers un médecin pour les symptômes modérés et graves.

Au cours de cette étude pour évaluer l'efficacité de cette application dans l'amélioration de qualité de vie liés aux NVG, les participantes étaient randomisées entre le groupe d'intervention (possibilité d'utiliser l'application) ou dans le groupe contrôle (soins standard).

Finalement, l'étude a conclu que le suivi des symptômes des NVG à l'aide de l'application MSS n'a pas été associé à une amélioration des symptômes des NVG comparativement aux soins standards (140).

Les études futures devraient inclure une évaluation du processus pour améliorer la compréhension de la façon dont les femmes enceintes utilisent l'application et comment optimiser son utilité dans les soins de maternité. Plus précisément, les études devraient se concentrer sur la façon dont les outils numériques pourraient faciliter le conseil et la communication entre les femmes enceintes et les fournisseurs de soins de santé concernant la gestion des NVG pendant la grossesse.

A ce jour, il n'y a pas d'autre dispositif médical impliqué dans une étude dans la prise en charge des NVG.

2.2 Acupuncture/Acupression

Nous avons précédemment vu que la stimulation du point P6 avait un rôle dans la diminution de l'apparition des nausées et des vomissements.

Cependant, plusieurs études sont actuellement en cours afin de déterminer l'efficacité controversée de cette pratique.

Entre le 1^{er} octobre 2016 et le 31 décembre 2022 s'est tenue une étude dont l'objectif était d'examiner le degré de nausée et de vomissement entre le groupe de femmes atteintes d'HG sujettes à l'acupression et le groupe contrôle.¹⁵⁷ Il en ressort que la bande d'acupression au point P6 a été efficace pour soulager les nausées et les vomissements chez les femmes souffrant d'hyperémèse gravidique (141).

Une autre étude (NCT04401384) évalue l'efficacité de l'association acupuncture et de la combinaison doxylamine/pyridoxine pour les nausées et vomissements modérés à sévères pendant la grossesse, mais les résultats n'ont à ce jour pas encore été publiés (142).

2.3 Naturopathie

2.3.1 Aromathérapie

Selon une étude descriptive réalisée auprès de 104 femmes, les patientes ayant recours aux huiles essentielles durant leur grossesse (toute indication confondues) sont plutôt des femmes les plus âgées (après 35 ans), de niveau d'étude varié et de catégorie socioprofessionnelle plutôt favorisée. De plus, les patientes utilisant l'aromathérapie durant leur grossesse sont majoritairement satisfaites de leur efficacité (143).

Les résultats ci-dessous concernent deux types d'huiles essentielles étudiées : l'HE de citron et celle de menthe poivrée.

D'après Yavari kia et coll. (2014), l'huile essentielle de citron peut être recommandée à des patientes souffrant de nausées et de vomissements au premier trimestre de grossesse (88).

Par contre, en 2012 selon Pasha et coll. l'HE de menthe poivrée ne semble pas efficace contre les NVG (144). Ces résultats sont confortés par l'étude de Joulaeerad et coll. (2018) qui en vient à la même conclusion (145). L'explication concernant l'absence de différence significatives entre les deux groupes (placebo et celui ayant recours aux HE serait peut-être liée aux impacts psychologiques de l'intervention sur les femmes enceintes. Toutefois, Safajou et coll. (2020) a démontré plus récemment que l'aromathérapie par inhalation combinée de citron et de menthe poivrée peut être recommandée comme une méthode peu coûteuse et abordable pour réduire les NVG légers à modérés de la grossesse chez les femmes qui hésitent à utiliser des médicaments (146). Amzajardi et coll. (2019) viennent également conforter l'efficacité de l'HE de menthe poivrée dans les NVG (147).

Finalement nous nous apercevons que les données sont le plus souvent hétérogènes et donnent des résultats contradictoires, sans conclusions claires.

2.3.2 Phytothérapie

Les symptômes gastro-intestinaux du mal des transports et de l'hyperémèse sont similaires ; c'est pourquoi la racine de gingembre, *Zingiber officinale*, a été étudiée pour traiter l'hyperémèse. On pense que l'efficacité du gingembre dépend de ses caractéristiques aromatiques, carminatives et absorbantes.

On pense qu'il agit sur le tractus gastro-intestinal pour augmenter la motilité et que sa propriété absorbante peut diminuer les stimuli de la zone chémoréceptrice de la moelle qui envoie des stimuli au centre émétique du tronc cérébral. Le gingembre peut également bloquer les réponses gastro-intestinales et les réactions nauséuses qui en découlent (78).

Dans un essai en double aveugle, randomisé et croisé, 1g de gingembre a été consommé quotidiennement pendant 4 jours. La préférence des patients pour le gingembre par rapport au placebo était significative (148). Parallèlement, le soulagement des nausées et des vomissements constaté avec l'utilisation du gingembre par rapport au placebo était significativement plus important. Dans une étude menée par Vutyavanich et ses collaborateurs, 1 g de gingembre a été administré à des femmes souffrant d'hyperémèse pendant 4 jours et deux échelles de mesure ont été mises en place pour quantifier les nausées des patientes. L'amélioration des scores de nausées des patientes recevant du gingembre était significativement plus importante que celle du groupe placebo. De plus, après 4 jours de traitement, on a constaté une diminution significative des vomissements dans le groupe traité au gingembre par rapport au groupe traité par placebo. Cependant, les différentes collections de gingembre peuvent différer en raison de leur climat de croissance, des conditions et des périodes de récolte. Aucun effet tératogène du gingembre n'a été constaté dans cette étude ou dans d'autres (95).

2.4 Thérapie cognitivo-comportementale

2.4.1 La libération émotionnelle

Cette méthode traite fondamentalement la personne dans son ensemble sur le plan physiologique et psychologique, comme les autres thérapies cognitivo-comportementales, à moins qu'il n'y ait un trouble physiologique.

La technique de libération émotionnelle vise à trouver une solution en prenant conscience de l'émotion ressentie, en évitant les émotions négatives et en se concentrant sur des affirmations pour les remplacer (149).

Celle-ci est facile à appliquer et rapide à résoudre dans les cas enregistrés dans le subconscient avec des émotions négatives et dans le traitement des troubles du stress en général. Aucune utilisation de la technique de libération émotionnelle n'a été trouvée dans la littérature pour la sévérité des nausées-vomissements et de l'anxiété vécue en début de grossesse.

Par conséquent, cette étude contribue à la littérature.

Il serait intéressant de questionner les sages-femmes pour savoir si cette méthode enrichit ou aide leurs interventions.

Cette méthode non pharmacologique appliquée aux femmes enceintes dans le traitement des nausées-vomissements et de l'anxiété est rapide et pratique et le résultat est facile à atteindre.

L'objectif de cette étude (NCT05337852) réalisée sur 53 participantes, a été de déterminer l'effet de la technique de libération émotionnelle appliquée en début de grossesse sur la gravité des nausées et vomissements et sur l'anxiété. Les résultats de cette étude n'ont à ce jour pas encore été publiés (149).

2.5 Modification du régime alimentaire

Par ailleurs, une étude cas-témoins a mis en évidence une déficience dans l'identification du goût et de l'odeur chez les femmes hospitalisées pour HG. Ces dernières semblent hypersensibles au goût (à l'exception du goût sucré) et particulièrement à la stimulation olfactive.

Finalement l'étude a conclu que les femmes atteintes d'HG préféraient les aliments sucrés, croquants et non cuisinés (aliments frais).

De plus, une autre étude cas-contrôle avait observé parmi les autres changements notables dans l'alimentation associés à une augmentation des NVG : une diminution de la consommation de riz et de pâtes, de céréales pour petit-déjeuner, de haricots et de légumineuses, d'agrumes et de jus de fruits et une augmentation de la consommation de pain blanc et de boissons gazeuses (150)

Finalement, la pomme et la pastèque seraient considérées comme les aliments les mieux tolérés, tandis que le pain blanc serait quant à lui à éviter (146)(151).

Selon le Dr.Campbell, suivre un régime anti-inflammatoire, riche en nutriments et pauvre en histamine permettrait d'améliorer l'intolérance à l'histamine et le syndrome mastocytes et par conséquent de réduire le risque d'HG et NVG. Selon lui, la consommation d'une trop grande quantité d'aliments bloquant la DAO, tels que le thé noir, les boissons énergisantes, le thé maté, le thé vert ou l'alcool peut interférer avec la capacité de l'organisme à décomposer l'excès d'histamine. Il recommande d'éliminer tous les aliments « histaminés » (avocats, aliments fermentés, vinaigre, fraises, tomates...) pendant un à trois mois, puis de les réintroduire lentement un par un (40).

Pour conclure, il est largement reconnu que le régime alimentaire pendant la grossesse a des conséquences importantes sur le bon déroulement de celle-ci. Les directives diététiques pendant la grossesse soulignent la nécessité de consommer un régime varié et équilibré comprenant beaucoup de fruits et de légumes, de glucides et de fibres, ainsi que des protéines et des produits laitiers et de réduire la consommation d'alcool et de boissons caféinées.

2.6 Compléments alimentaires

2.6.1 Chewing-gum à la vitamine C

Il a été démontré que la vitamine C administrée par voie intraveineuse réduit de manière significative la concentration d'histamine dans le sang dans les troubles allergiques et non allergiques (152,152). Une autre étude menée avec la marine allemande a également prouvé que l'administration orale de vitamine C peut réduire les nausées du mal de mer (153). Dans une étude australienne de 2016, il a été démontré que le chewing-gum n'était pas inférieur au traitement par ondansétron chez les patients souffrant de nausées et de vomissements postopératoires (40,154).

En outre, le chewing-gum a été récemment décrit comme une option de traitement des nausées et des vomissements (155).

A ce jour, une étude expérimente le chewing-gum contenant de la vitamine C chez les femmes enceintes souffrant de NVG (41).

2.6.2 Probiotiques

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui peuvent coloniser temporairement notre intestin. Sous ce terme, on regroupe des bactéries ainsi que les levures (156).

Des chercheurs de la faculté de Médecine de l'Université de Davis en Californie ont découvert que les probiotiques amélioraient sensiblement les symptômes de NVG. En effet, les changements hormonaux liés à la grossesse peuvent modifier le microbiote intestinal, ce qui affecte probablement les fonctions du système digestif et provoque des symptômes indésirables comme les nausées et les vomissements.

Les chercheurs ont constaté que la prise du probiotique réduisait de manière significative les nausées et les vomissements (157).

Liu et coll. (2021) ont mené une étude qui a duré 16 jours en incluant au total 32 participantes. La posologie était d'une capsule de probiotique deux fois par jour pendant six jours, puis deux jours d'arrêt avant de répéter le cycle. La durée des NVG a diminué de 16 %, et la fréquence de 33 %. Les chercheurs ont constaté que la prise du probiotique réduisait de manière significative les nausées et les vomissements (157).

VIII. Conclusion

Les NVG doivent être distingués des nausées et vomissements liés à d'autres causes (gastriques, métaboliques, neurologiques...) Il s'agit du symptôme de grossesse le plus fréquent. Les nausées et vomissements non compliqués du 1er trimestre sont reconnus sans conséquences sur le fœtus et l'issue de la grossesse. Il n'en est pas de même pour les vomissements incoercibles qui peuvent provoquer de nombreuses complications à la fois psychologiques et physiopathologiques. Les séquelles peuvent être très lourdes, allant jusqu'à un avortement non désiré car en effet, 15,2% des femmes atteintes sont contraintes de mettre fin à leur grossesse. Enfin elle peut avoir des conséquences sur la relation mère-bébé et sur la dépression du post-partum (69).

L'implication du personnel soignant dans la prise en charge des NVG n'est pas tout à fait homogène dans l'ensemble du pays (7). Cela s'explique probablement par un manque de recommandation nationale officielle. La HAS n'a, à ce jour, publié aucune ligne directrice pour la prise en charge des NVG et de l'HG. Toutefois, le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français a publié en septembre 2022 un arbre décisionnel de traitement. La question qui reste à se poser : est-ce que les médecins généralistes ont eu connaissance de ce plan thérapeutique ? En outre, en tant que pharmacien officinal, aucune recommandation officielle est à disposition et les conseils pharmaceutiques diffèrent d'une pharmacie à une autre. Mais aussi, au cours des recherches menées pour l'élaboration de ce travail, il a été observé que certains conseils pharmaceutiques (notamment en ce qui concerne les HE) ne sont pas en ligne avec les recommandations du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français...

L'évolution des connaissances et la prise en considération de ce sujet par rapport à l'époque a tout de même permis à de plus en plus de chercheurs et de médecin de rassembler leur moyen et leur savoir pour lutter contre cette pathologie. L'isolement qui était autrefois inscrit dans certains protocoles n'existe plus et aujourd'hui plusieurs thérapies sont proposées en France, en prenant soin de les adapter à chaque femme.

Celles-ci concernent une prise en charge non médicamenteuse pour les formes légères des nausées et des vomissements et, pour les femmes réticentes aux médicaments : acupuncture, homéopathie, HE... Même si les preuves d'efficacité de telles thérapies restent encore assez controversées, l'avantage pour une grande partie par rapport aux thérapies médicamenteuses est la majeure absence des effets secondaires. Les NVG modérés peuvent être soulagés à l'aide du gingembre sinon avec le recours des médicaments. C'est le cas également pour les NVG sévères, l'HG et l'HG sévère qui sont dans la plupart du temps traités grâce aux médicaments.

La doxylamine, longtemps connu sous la spécialité Donormyl® représentait le « gold standard » du médicament ambulatoire pour les NVG. Toutefois, ce dernier ne détient pas d'AMM en France pour l'indication spécifique de nausées/vomissements chez la femme enceinte, alors qu'il s'agit du médicament de référence dans de nombreux pays dont le Canada. Cette absence d'AMM était sans doute entre autres à l'origine d'une méconnaissance de ce médicament par les médecins généralistes alors qu'il est le plus efficace et le mieux évalué dans cette indication par rapport au Primperan®, beaucoup plus largement prescrit à l'heure actuelle. Mais récemment, Xonvéa, (doxylamine/pyridoxine), spécialité commercialisée en mai 2022 spécialement dans l'indication des NVG (néanmoins pas dans l'HG), donne de l'espoir quant au développement de nouveaux médicaments pour cette indication.

C'est d'ailleurs le cas pour de nombreuses molécules qui sont actuellement en cours d'essai pour évaluer leur efficacité et leur sécurité par rapport aux thérapies déjà existantes : crème à la capsaïcine, gabapentine, mirtazapine...

L'aspect financier représente une contrainte non négligeable. Pour ce qui ne concerne pas les médicaments, la plupart des thérapies ne sont pas ou plus remboursées. Pour les médicaments, il y a encore du progrès à faire car à moins d'être sujette aux formes les plus inconfortables des NVG, pour les formes légères et dans certains cas modérés, il n'existe pas de thérapie remboursable. Par ailleurs, le Donormyl® et le Xonvéa® n'existent qu'en comprimé en France ; or, avaler un simple comprimé peut s'avérer difficile pour la patiente. Il pourrait être envisagé de décliner ce médicament sous d'autres formes, orodispersible ou suppositoire. Ces formulations existent mais pour d'autres molécules, utilisées lors des NVG de stades de sévérité plus importants (Zophren®).

Il est nécessaire pour l'exercice du pharmacien de rappeler les points essentiels de la prise en charge de ces problèmes : rassurer la patiente, privilégier les mesures diététiques et prendre connaissance du schéma thérapeutique officiel. En outre, une association de patientes « ASSOCIATION DE LUTTE CONTRE L'HYPEREMESE GRAVIDIQUE » a vu le jour en 2018 en France pour la lutte de l'HG, afin d'accompagner et d'apporter un soutien aux femmes victimes de cette pathologie, mais également afin d'aider le personnel soignant à adapter leurs connaissances.

Les schémas complexes de prescription d'antiémétiques pendant la grossesse reflètent le défi que représente la gestion optimale des nausées et vomissements de la grossesse dans la pratique clinique, en particulier pour les femmes présentant des symptômes graves.

Entourez la réponse qui correspond le mieux à votre situation depuis le début de votre grossesse :

1) En moyenne durant une journée, combien de temps vous sentez-vous nauséuse ou avez-vous « mal au cœur » ? :

Pas du tout (1) , Moins d'1h (2), 2-3h (3), 4-6h (4), Plus de 6h (5)

2) En moyenne durant une journée, combien de fois vomissez-vous ?

Pas du tout (1), 1-2 fois (2), 3-4 fois (3), 5 à 6 fois (4), plus de 7 fois (5)

3) En moyenne durant une journée, combien de fois avez-vous eu des haut-le-cœur ou des renvois sans véritable vomissement ?

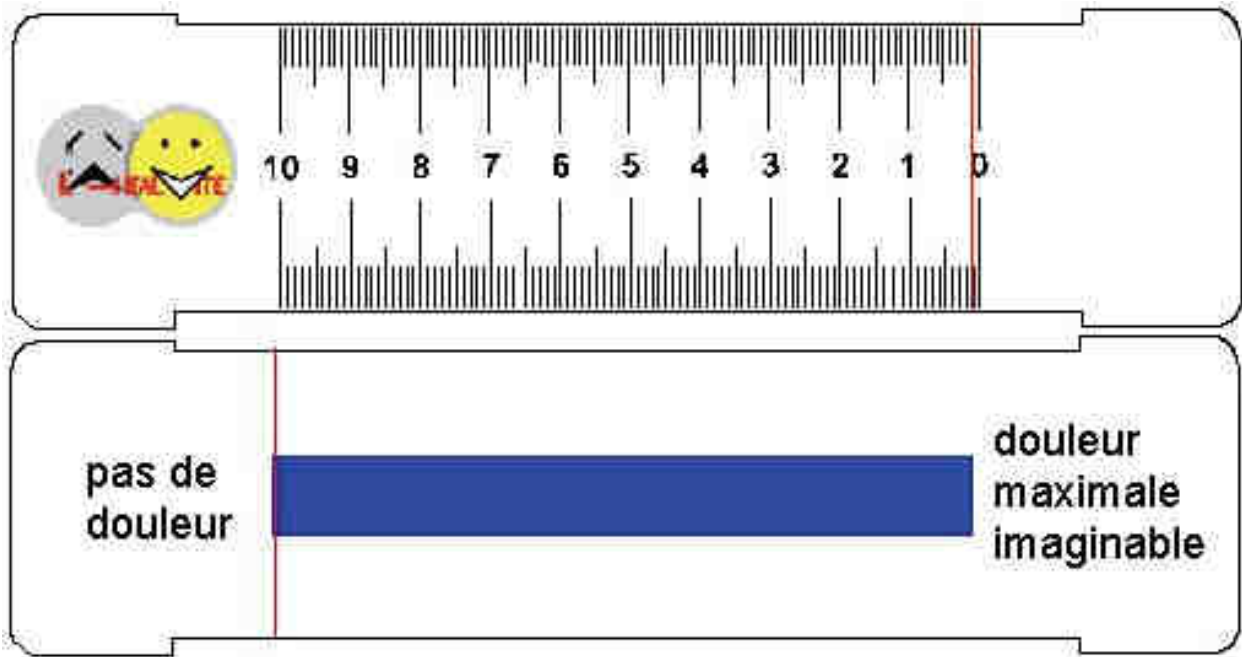
Pas du tout (1), 1-2 fois (2), 3-4 fois (3), 5 à 6 fois (4), plus de 7 fois (5)

Score total : faire la somme des points obtenus aux questions 1,2 et 3.

Nausées et vomissements gravidiques :

- Légers : ≤ 6
- Modérés : 7 à 12
- Sévères : ≥ 13

Annexe 2 : Echelle visuelle analogique (EVA)⁽¹⁵⁸⁾



Bibliographie :

1. Schragger NL, Parker SE, Werler MM, for the National Birth Defects Prevention Study. The association of nausea and vomiting of pregnancy, its treatments, and select birth defects: Findings from the National Birth Defect Prevention Study. *Birth Defects Res.* 2023;115(3):275-89.
2. Piwko C, Koren G, Babashov V, Vicente C, Einarson TR. Economic burden of nausea and vomiting of pregnancy in the USA. *J Popul Ther Clin Pharmacol J Ther Popul Pharmacol Clin.* 2013;20(2):e149-160.
3. Liu C, Zhao G, Qiao D, Wang L, He Y, Zhao M, et al. Emerging Progress in Nausea and Vomiting of Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum: Challenges and Opportunities. *Front Med.* 10 janv 2022;8:809270.
4. ACOG Practice Bulletin No. 189: Nausea And Vomiting Of Pregnancy. *Obstet Gynecol.* janv 2018;131(1):e15.
5. London V, Grube S, Sherer DM, Abulafia O. Hyperemesis Gravidarum: A Review of Recent Literature. *Pharmacology.* 23 juin 2017;100(3-4):161-71.
6. Complications de grossesse [Internet]. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.chusj.org/fr/soins-services/C/complications-de-grossesse/complications-mere/Complications/nausees>
7. Deruelle P, Sentilhes L, Ghesquière L, Desbrière R, Ducarme G, Attali L, et al. Consensus formalisé d'experts du Collège national des gynécologues et obstétriciens français : prise en charge des nausées et vomissements gravidiques et de l'hyperémèse gravidique. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie.* 1 nov 2022;50(11):700-11.
8. Wijayasinghe S, Bentvelzen A, Guenot C, Murtezi J. Nausées et vomissements chez la femme enceinte. *Rev Med Suisse.* 8 août 2018;614:1397-400.
9. Goodwin TM. Hyperemesis Gravidarum. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1 sept 2008;35(3):401-17.
10. Robinson JN, Banerjee R, Thiet MP. Coagulopathy secondary to vitamin K deficiency in hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol.* 1 oct 1998;92(4, Part 2):673-5.
11. Veenendaal M, van Abeelen A, Painter R, van der Post J, Roseboom T. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2011;118(11):1302-13.
12. Vandraas K, Vikanes Å, Vangen S, Magnus P, Støer N, Grjibovski A. Hyperemesis gravidarum and birth outcomes—a population-based cohort study of 2.2 million births in the Norwegian Birth Registry. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2013;120(13):1654-60.
13. Lee NM, Saha S. Nausea and Vomiting of Pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am.* juin 2011;40(2):309-vii.
14. admin. Apprenez à connaître le processus d'évolution de l'hormone bêta-hCG [Internet]. IVI France. 2020 [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://ivi-fertilite.fr/blog/beta-hcg/>
15. Niemeijer MN, Grooten IJ, Vos N, Bais MJJ, Post JA van der, Mol BW, et al. Diagnostic markers for hyperemesis gravidarum: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.*

1 août 2014;211(2):150.e1-150.e15.

16. Bustos M, Venkataramanan R, Caritis S. Nausea and Vomiting of Pregnancy-What's New? *Auton Neurosci Basic Clin.* janv 2017;202:62-72.
17. Niebyl JR. Nausea and Vomiting in Pregnancy. *N Engl J Med.* 14 oct 2010;363(16):1544-50.
18. Chambon M, Cogne M. Étude rétrospective de femmes enceintes hospitalisées pour hyperémésis gravidarum révélant une hyperthyroïdie transitoire: comparaison des formes infracliniques versus thyrotoxicoses. *Ann Endocrinol.* sept 2017;78(4):234.
19. Bobet-Fix T. Nausées et vomissements de début de grossesse : prise en charge et satisfaction des patientes. Th D Médecine, Paris, (2014) Disponible sur: http://www.bichat-larib.com/publications.documents/4797_BOBET_these.pdf
20. Furneaux EC, Langley-Evans AJ, Langley-Evans SC. Nausea and vomiting of pregnancy: endocrine basis and contribution to pregnancy outcome. *Obstet Gynecol Surv.* déc 2001;56(12):775-82.
21. Fejzo MS, Fasching PA, Schneider MO, Schwitulla J, Beckmann MW, Schwenke E, et al. Analysis of GDF15 and IGFBP7 in Hyperemesis Gravidarum Support Causality. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* avr 2019;79(4):382-8.
22. Petry CJ, Ong KK, Burling KA, Barker P, Goodburn SF, Perry JRB, et al. Associations of vomiting and antiemetic use in pregnancy with levels of circulating GDF15 early in the second trimester: A nested case-control study. *Wellcome Open Res.* 21 sept 2018;3:123.
23. Lockhart SM, Saudek V, O'Rahilly S. GDF15: A Hormone Conveying Somatic Distress to the Brain. *Endocr Rev.* 20 avr 2020;41(4):bnaa007.
24. Tissue-based map of the human proteome | Science [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: https://www.science.org/doi/10.1126/science.1260419?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
25. Fejzo MS, Trovik J, Grooten IJ, Sridharan K, Roseboom TJ, Vikanes Å, et al. Nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. *Nat Rev Dis Primer.* 12 sept 2019;5(1):1-17.
26. Tareen AK, Baseer A, Jaffry HF, Shafiq M. Thyroid hormone in hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol Tokyo Jpn.* oct 1995;21(5):497-501.
27. Akdemir N, Bilir C. Thyroid dysfunction in hyperemesis gravidarum: a study in Turkish pregnant women. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 1 sept 2011;12(3):140-3.
28. L'hyperthyroïdie gestationnelle transitoire [Internet]. *REVUE GENESIS.* 2022 [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.revuegenesis.fr/lhyperthyroidie-gestationnelle-transitoire/>
29. Fejzo MS, Myhre R, Colodro-Conde L, MacGibbon KW, Sinsheimer JS, Reddy MVPL, et al. Genetic analysis of hyperemesis gravidarum reveals association with intracellular calcium release channel (RYR2). *Mol Cell Endocrinol.* 5 janv 2017;439:308-16.
30. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, Pekary AE, Hershman JM. The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 nov 1992;75(5):1333-7.

31. Bonnet E. L'automédication pendant la grossesse: résultats d'une enquête menée à Marseille en 2018.
32. Progesterone and estrogen are potential mediators of gastric slow-wave dysrhythmias in nausea of pregnancy | American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: https://journals-physiology-org.scd-rproxy.u-strasbg.fr/doi/abs/10.1152/ajpgi.1996.270.3.G506?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org
33. Verberg MFG, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update*. 1 oct 2005;11(5):527-39.
34. Lagiou P, Tamimi R, Mucci LA, Trichopoulos D, Adami HO, Hsieh CC. Nausea and vomiting in pregnancy in relation to prolactin, estrogens, and progesterone: a prospective study. *Obstet Gynecol*. 1 avr 2003;101(4):639-44.
35. Relationship between Severity of Hyperemesis Gravidarum and Fetal DNA Concentration in Maternal Plasma | Clinical Chemistry | Oxford Academic [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://academic-oup-com.scd-rproxy.u-strasbg.fr/clinchem/article/49/10/1667/5642016?login=true>
36. Kaplan PB, Gücer F, Sayin NC, Yüksel M, Yüce MA, Yardim T. Maternal serum cytokine levels in women with hyperemesis gravidarum in the first trimester of pregnancy. *Fertil Steril*. 1 mars 2003;79(3):498-502.
37. Yoneyama Y, Suzuki S, Sawa R, Araki T. Plasma adenosine concentrations increase in women with hyperemesis gravidarum. *Clin Chim Acta*. 1 avr 2004;342(1):99-103.
38. Maintz L, Schwarzer V, Bieber T, van der Ven K, Novak N. Effects of histamine and diamine oxidase activities on pregnancy: a critical review. *Hum Reprod Update*. 2008;14(5):485-95.
39. The links between maternal histamine levels and complications of human pregnancy - ScienceDirect [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165037806000416?via%3Dihub>
40. Histamine Intolerance and Pregnancy – Dr Becky Campbell [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://drbeckycampbell.com/histamine-intolerance-and-pregnancy/>
41. PhD AF MD. Chewing Gum Containing Vitamin-c to Treat Emesis Gravidarum: a Randomized Controlled Trial [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 févr [cité 18 mai 2023]. Report No.: NCT04284696. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04284696>
42. Vitamin B6 supplementation in pregnant women with nausea and vomiting - Wibowo - 2012 - International Journal of Gynecology & Obstetrics - Wiley Online Library [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://obgyn-onlinelibrary-wiley-com.scd-rproxy.u-strasbg.fr/doi/full/10.1016/j.ijgo.2011.09.030>
43. Brown MJ, Ameer MA, Beier K. Vitamin B6 Deficiency. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470579/>
44. Bürki N, Meier R. Nausée, vomissements et hyperémèse gravidique. *Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum* [Internet]. 31 mars 2010 [cité 21 mai 2023];10(13). Disponible sur: <https://doi.emh.ch/fms.2010.07137>

45. Koch KL, Stern RM, Vasey M, Botti JJ, Creasy GW, Dwyer A. Gastric dysrhythmias and nausea of pregnancy. *Dig Dis Sci.* août 1990;35(8):961-8.
46. Clark SM, Costantine MM, Hankins GDV. Review of NVP and HG and Early Pharmacotherapeutic Intervention. *Obstet Gynecol Int.* 2012;2012:252676.
47. Dinter MCV. Ptyalism in Pregnant Women. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 1 mai 1991;20(3):206-9.
48. Erick M. Ptyalism Gravidarum: An Unpleasant Reality. *J Am Diet Assoc.* 1 févr 1998;98(2):129.
49. Hypersalivation, hypersialorrhée pendant la grossesse | PARENTS.fr [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.parents.fr/grossesse/sante/maux-de-la-grossesse/nausees-et-troubles-digestifs/tout-savoir-sur-lhypersalivation-et-lhypersialorrhée-de-la-grossesse-424605>
50. Incidence of Helicobacter Pylori Infection in Cases of Hyperemesis Gravidarum [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.scirp.org/journal/paperinformation.aspx?paperid=75532>
51. A meta-analysis of the association between Helicobacter pylori (H. pylori) infection and hyperemesis gravidarum - Ng - 2018 - Helicobacter - Wiley Online Library [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://onlinelibrary-wiley-com.scd-rproxy.u-strasbg.fr/doi/10.1111/hel.12455>
52. Golberg D, Szilagyi A, Graves L. Hyperemesis Gravidarum and Helicobacter pylori Infection: A Systematic Review. *Obstet Gynecol.* sept 2007;110(3):695.
53. Helicobacter pylori and Severe Nausea and Vomiting During Pregnancy - Penney - 2005 - Journal of Midwifery & Women's Health - Wiley Online Library [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://onlinelibrary-wiley-com.scd-rproxy.u-strasbg.fr/doi/full/10.1016/j.jmwh.2005.03.001>
54. Heinrichs L. Linking olfaction with nausea and vomiting of pregnancy, recurrent abortion, hyperemesis gravidarum, and migraine headache. *Am J Obstet Gynecol.* mai 2002;186(5 Suppl Understanding):S215-219.
55. Cohen J, Ducarme G, Neuman D, Uzan M. Approche psychosomatique des vomissements incoercibles du premier trimestre. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 1 juin 2007;35(6):565-9.
56. Köken G, Yilmazer M, Cosar E, Sahin FK, Cevrioglu S, Gecici Ö. Nausea and vomiting in early pregnancy: Relationship with anxiety and depression. *J Psychosom Obstet Gynecol.* 1 janv 2008;29(2):91-5.
57. McCarthy FP, Khashan AS, North RA, Moss-Morris R, Baker PN, Dekker G, et al. A Prospective Cohort Study Investigating Associations between Hyperemesis Gravidarum and Cognitive, Behavioural and Emotional Well-Being in Pregnancy. *PLoS ONE.* 18 nov 2011;6(11):e27678.
58. Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. Pregnancy Nausea Related to Women's Obstetric and Personal Histories. *Gynecol Obstet Invest.* 26 févr 2010;43(2):108-11.

59. Fejzo MS, Ingles SA, Wilson M, Wang W, Macgibbon K, Romero R, et al. High Prevalence of Severe Nausea and Vomiting of Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum among Relatives of Affected Individuals. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* nov 2008;141(1):13-7.
60. Fejzo MS, Ching C, Schoenberg FP, Macgibbon K, Romero R, Goodwin TM, et al. Change in paternity and recurrence of hyperemesis gravidarum. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* août 2012;25(8):1241-5.
61. Mullin P, Ching C, Shoenberg F, MacGibbon K, Romero R, Goodwin T, et al. Risk factors, treatments, and outcomes associated with prolonged hyperemesis gravidarum. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* juin 2012;25(6):632-6.
62. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Bérard A. Epidemiology of nausea and vomiting of pregnancy: prevalence, severity, determinants, and the importance of race/ethnicity. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2 juill 2009;9:26.
63. Ben-Aroya Z, Lurie S, Segal D, Hallak M, Glezerman M. Association of nausea and vomiting in pregnancy with lower body mass index. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1 févr 2005;118(2):196-8.
64. Kuma T, Yusuf L, Negash S. Assessment of nausea and vomiting of pregnancy on antenatal clients of Addis Ababa. *Ethiop J Health Dev.* 2013;27(3):200-7.
65. Källén B, Lundberg G, Aberg A. Relationship between vitamin use, smoking, and nausea and vomiting of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* oct 2003;82(10):916-20.
66. Nausea and vomiting in pregnancy: maternal characteristics and risk factors - Louik - 2006 - Paediatric and Perinatal Epidemiology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://onlinelibrary-wiley-com.scd-rproxy.u-strasbg.fr/doi/10.1111/j.1365-3016.2006.00723.x>
67. Fell DB, Dodds L, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Risk Factors for Hyperemesis Gravidarum Requiring Hospital Admission During Pregnancy. *Obstet Gynecol.* févr 2006;107(2 Part 1):277.
68. Tan P, Jacob R, Quek K, Omar S. The fetal sex ratio and metabolic, biochemical, haematological and clinical indicators of severity of hyperemesis gravidarum. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2006;113(6):733-7.
69. Monaco V. Le thalidomide : histoire et actualité. Th D Phar, Nancy (2000) Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733270/document>
70. Eucher P. LA THALIDOMIDE. LORSQUE L'HISTOIRE DOIT ÉCLAIRER L'AVENIR. G.R.N. Jones, *Lancet* 23-4-1994:28-37.
71. de L'Écluse MB. Évaluation de la prescription de doxylamine dans le traitement des nausées et vomissements gravidiques: enquête auprès de 752 médecins généralistes. (2016) disponible sur <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01415031>.
72. Sixty years on: the history of the thalidomide tragedy [Internet]. Understanding Animal Research. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.understandinganimalresearch.org.uk/news/sixty-years-on-the-history-of-the-thalidomide-tragedy>
73. The thalidomide story – Sydney University Press [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible

sur: <https://sydneyuniversitypress.com.au/blogs/news/the-thalidomide-story>

74. minervation. McBride WG (1961) [Internet]. The James Lind Library. 2010 [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.jameslindlibrary.org/mcbride-wg-1961/>

75. Thalidomide : le Parlement européen réclame une meilleure indemnisation des victimes | Le Quotidien du Médecin [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/actus-medicales/recherche-science/thalidomide-le-parlement-europeen-reclame-une-meilleure-indemnisation-des-victimes>

76. Thalidomide. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Thalidomide&oldid=200663646>

77. https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=742 [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=742

78. Wegrzyniak LJ, Repke JT, Ural SH. Treatment of Hyperemesis Gravidarum. *Rev Obstet Gynecol.* 2012;5(2):78-84.

79. Les nausées pendant la grossesse [Internet]. VIDAL. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/nausees-vomissement-adulte/grossesse.html>

80. download.pdf [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/media/42919/download?inline>

81. de Tejada BM, Vonzun L, Mandach DUV, Burch A, Yaron M, Hodel M, et al. Nausées et vomissements pendant la grossesse, hyperémèse gravidique.

82. Acupressure for Nausea and Vomiting | Memorial Sloan Kettering Cancer Center [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.mskcc.org/cancer-care/patient-education/acupressure-nausea-and-vomiting>

83. Hypnose : définition, indications, résultats et précautions utiles [Internet]. [cité 24 mai 2023]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/Therapies/Guide/Fiche.aspx?doc=hypnotherapie_th

84. Medical Hypnosis for Hyperemesis Gravidarum - Simon - 1999 - Birth - Wiley Online Library [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1523-536x.1999.00248.x?sid=nlm%3Apubmed>

85. Alarcón A, Capafons A, Bayot A, Nitkin-Kaner Y. Active-Alert Hypnotic Induction Methods: The Relationship Between Phenomenological Experience, Pleasantness and Hypnotic Suggestibility.

86. Nos missions - Médicaments à base de plantes et huiles essentielles [Internet]. ANSM. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-a-base-de-plantes-et-huiles-essentielles>

87. https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=1008 [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=1008

88. Yavari kia P, Safajou F, Shahnazi M, Nazemiyeh H. The Effect of Lemon Inhalation Aromatherapy on Nausea and Vomiting of Pregnancy: A Double-Blinded, Randomized, Controlled Clinical Trial. *Iran Red Crescent Med J.* mars 2014;16(3):e14360.

89. Ceccarelli I, Lariviere WR, Fiorenzani P, Sacerdote P, Aloisi AM. Effects of long-term

exposure of lemon essential oil odor on behavioral, hormonal and neuronal parameters in male and female rats. *Brain Res.* 19 mars 2004;1001(1):78-86.

90. Use of traditional Chinese medicine among pregnant women in Taiwan - Yeh - 2009 - *International Journal of Gynecology & Obstetrics* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://obgyn-onlinelibrary-wiley-com.scd-rproxy.u-strasbg.fr/doi/full/10.1016/j.ijgo.2009.07.024>

91. Les médicaments homéopathiques [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-homeopathiques>

92. The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy - *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: [https://www.jogc.com/article/S1701-2163\(16\)39464-6/fulltext](https://www.jogc.com/article/S1701-2163(16)39464-6/fulltext)

93. Shawahna R, Taha A. Which potential harms and benefits of using ginger in the management of nausea and vomiting of pregnancy should be addressed? a consensual study among pregnant women and gynecologists. *BMC Complement Altern Med.* 8 avr 2017;17:204.

94. Eboué C, Carlier-Guérin C, de La Sayette V, Grall JY, Herlicoviez M. Une complication rare des vomissements gravidiques: l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 1 déc 2006;35(8):822-5.

95. Vutyavanich T, Kraissarin T, Ruangsri R aroon. Ginger for nausea and vomiting in pregnancy:: Randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol.* 1 avr 2001;97(4):577-82.

96. Leclerc J. Nouvelles recommandations pour la prise en charge des nausées et vomissements de la grossesse. 2017;14.

97. https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=56 [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=56

98. CARIBAN [Internet]. VIDAL. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/cariban-98462.html>

99. Diménhydrinate : substance active à effet thérapeutique - VIDAL [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/dimenhydrinate-1270.html>

100. Promethazine: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01069>

101. https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=213 [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=213

102. https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=133 [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=133

103. Résumé des caractéristiques du produit - METOCLOPRAMIDE VIATRIS 10 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63076709&typedoc=R>

104. https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=116 [Internet]. [cité 21 mai 2023].

Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=116

105. Magee LA, Mazzotta P, Koren G. Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP). *Am J Obstet Gynecol*. mai 2002;186(5 Suppl Understanding):S256-261.

106. Research C for DE and. FDA Drug Safety Communication: Abnormal heart rhythms may be associated with use of Zofran (ondansetron). FDA [Internet]. 28 juin 2019 [cité 21 mai 2023]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-abnormal-heart-rhythms-may-be-associated-use-zofran-ondansetron>

107. Vabre C, Araujo M, Damase-Michel C, Hurault-Delarue C, Lacroix I. Initial data on the safety of metopimazine during pregnancy and the risk of major birth defects and pregnancy loss – An observational study using the EFEMERIS database. *Therapies*. 1 juill 2022;77(4):405-12.

108. Métopimazine : substance active à effet thérapeutique - VIDAL [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/metopimazine-3995.html>

109. Clavière S. Prévention du réflexe nauséux: aspects anatomo-physiologiques.

110. Nausées-vomissements et grossesse : privilégier les mesures diététiques [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.prescrire.org/fr/3/31/48668/0/NewsDetails.aspx>

111. Actualité - Ondansétron (Zophren et génériques) ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse pour traiter les nausées et vomissements post-opératoires ou liés à une chimiothérapie [Internet]. ANSM. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/ondansetron-zophren-et-generiques-ne-doit-pas-etre-utilise-pendant-le-premier-trimestre-de-la-grossesse-pour-traiter-les-nausees-et-vomissements-post-operatoires-ou-lies-a-une-chimiotherapie>

112. Treatments for Hyperemesis Gravidarum and Nausea and Vomiting in Pregnancy: A Systematic Review | Pregnancy | JAMA | JAMA Network [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2565294>

113. Yost NP, McIntire DD, Wians FH, Ramin SM, Balko JA, Leveno KJ. A randomized, placebo-controlled trial of corticosteroids for hyperemesis due to pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1 déc 2003;102(6):1250-4.

114. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids for the treatment of hyperemesis gravidarum - Nelson-Piercy - 2001 - BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1471-0528.2001.00017.x?sid=nlm%3Apubmed>

115. Asmat A, Yasin I, Hamid I, Nawaz R. Is Prednisolone Useful in Treatment of Hyperemesis Gravidarum? *Cureus*. 12(10):e11128.

116. Gill SK, Maltepe C, Mastali K, Koren G. The Effect of Acid-Reducing Pharmacotherapy on the Severity of Nausea and Vomiting of Pregnancy. *Obstet Gynecol Int*. 2009;2009:585269.

117. Reflux gastro-œsophagien (RGO) | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/reflux-gastro-oesophagien-rgo>

118. Comment mieux informer les femmes enceintes ? [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_454394/fr/comment-mieux-informer-les-femmes-enceintes
119. Assessment of postoperative nausea using a visual analogue scale - Boogaerts - 2000 - Acta Anaesthesiologica Scandinavica - Wiley Online Library [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1034/j.1399-6576.2000.440420.x?sid=nlm%3Apubmed>
120. Cannabinoid hyperemesis syndrome: potential mechanisms for the benefit of capsaicin and hot water hydrotherapy in treatment: Clinical Toxicology: Vol 56, No 1 [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15563650.2017.1349910?journalCode=ictx20>
121. Topical capsaicin for the treatment of acute lipodermatosclerosis and lobular panniculitis: Journal of Dermatological Treatment: Vol 16, No 3 [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09546630510041079?journalCode=ijdt20>
122. Crème de capsaïcine 0,1 % à Vomissements cycliques - Registre des essais cliniques - ICH GCP [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT03223350>
123. Ottavi A. Le syndrome d'hyperémèse cannabique.
124. Women and Infants Hospital of Rhode Island. Trial of Capsaicin Cream as an Adjunctive Therapy for Nausea and Vomiting of Pregnancy: A Pilot Investigation [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 oct [cité 18 mai 2023]. Report No.: NCT05098067. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05098067>
125. Guttuso T. Gabapentin's anti-nausea and anti-emetic effects: a review. Exp Brain Res. 1 août 2014;232(8):2535-9.
126. Newer anticonvulsants: Lamotrigine, topiramate and gabapentin - Holmes - 2012 - Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bdra.23028>
127. Guttuso T, Robinson LK, Amankwah KS. Gabapentin use in hyperemesis gravidarum: A pilot study. Early Hum Dev. 1 janv 2010;86(1):65-6.
128. Effect of gabapentin on hyperemesis gravidarum: a double-blind, randomized controlled trial - American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: [https://www.ajogmf.com/article/S2589-9333\(20\)30266-4/fulltext](https://www.ajogmf.com/article/S2589-9333(20)30266-4/fulltext)
129. Maina A. The CLONEMESI Study: a Randomized Placebo-controlled Study With Transdermal Clonidine in the Treatment of Severe Hyperemesis Gravidarum. [Internet]. clinicaltrials.gov; 2014 mars [cité 18 mai 2023]. Report No.: NCT01559012. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01559012>
130. Jamadarkhana S, Gopal S. Clonidine in Adults as a Sedative Agent in the Intensive Care Unit. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2010;26(4):439-45.
131. Ostenfeld A. Validating the Effect of Ondansetron and Mirtazapine in Treating Hyperemesis Gravidarum: A Double-Blind Randomised Placebo-Controlled Multicentre Trial [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 janv [cité 18 mai 2023]. Report No.: NCT03785691. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03785691>

132. Ondansetron Compared With Doxylamine and Pyridoxine for Trea...: Obstetrics & Gynecology [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2014/10000/Ondansetron_Compared_With_Doxylamine_and.13.aspx
133. Ostenfeld A, Petersen TS, Futtrup TB, Andersen JT, Jensen AK, Westergaard HB, et al. Validating the effect of Ondansetron and Mirtazapine In Treating hyperemesis gravidarum (VOMIT): protocol for a randomised placebo-controlled trial. *BMJ Open*. 23 mars 2020;10(3):e034712.
134. Wisner K. Endeavor to Stop Nausea/Vomiting Associated With Pregnancy (E-SNAP) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 sept [cité 18 mai 2023]. Report No.: NCT05452174. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05452174>
135. Ito S. A Randomized, Open-Label, Study of Pre-emptive Diclectin® Treatment for Severe Nausea and Vomiting of Pregnancy [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2016 juill [cité 18 mai 2023]. Report No.: NCT00293644. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00293644>
136. Koren G. The return to the USA of doxylamine-pyridoxine delayed release combination (Diclegis®) for morning sickness--a new morning for American women. *J Popul Ther Clin Pharmacol J Ther Popul Pharmacol Clin*. 2013;20(2):e161-162.
137. Palacios-Marqués A, Delgado-García S, Martín-Bayón T, Martínez-Escoriza JC. Wernicke's encephalopathy induced by hyperemesis gravidarum. *BMJ Case Rep*. 8 juin 2012;2012:bcr2012006216.
138. HaEmek Medical Center, Israel. Comparison Between the Treatment of Thiamine and Promethazine for Improving Vomiting and Nausea in Pregnancy [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2015 juin [cité 18 mai 2023]. Report No.: NCT00861523. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00861523>
139. Nordeng HME. MinSafeStart - New Decision Aid Tool to Empower Women and Promote Better Treatment of Nausea and Vomiting During Pregnancy [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 janv [cité 18 mai 2023]. Report No.: NCT04719286. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04719286>
140. Ngo E, Truong MBT, Wright D, Nordeng H. Impact of a Mobile Application for Tracking Nausea and Vomiting During Pregnancy (NVP) on NVP Symptoms, Quality of Life, and Decisional Conflict Regarding NVP Treatments: MinSafeStart Randomized Controlled Trial. *JMIR MHealth UHealth*. 5 juill 2022;10(7):e36226.
141. Effect of Acupressure at P6 on Nausea and Vomiting in Women with Hyperemesis Gravidarum: A Randomized Controlled Trial - PMC [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9518577/>
142. Wu X. Effectiveness of Acupuncture and Doxylamine/Pyridoxine for Moderate to Severe Nausea and Vomiting in Pregnancy: A Randomized Controlled Two-by-two Factorial Trial [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 mars [cité 18 mai 2023]. Report No.: NCT04401384. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04401384>
143. Bartaire C. Aromathérapie et grossesse: étude descriptive auprès de 104 femmes.
144. Pasha H, Behmanesh F, Mohsenzadeh F, Hajahmadi M, Moghadamnia AA. Study of the Effect of Mint Oil on Nausea and Vomiting During Pregnancy. *Iran Red Crescent Med J*. nov

2012;14(11):727-30.

145. Joulaeerad N, Ozgoli G, Hajimehdipoor H, Ghasemi E, Salehimoghaddam F. Effect of Aromatherapy with Peppermint Oil on the Severity of Nausea and Vomiting in Pregnancy: A Single-blind, Randomized, Placebo-controlled trial. *J Reprod Infertil.* 2018;19(1):32-8.
146. Safajou F, Soltani N, Taghizadeh M, Amouzeschi Z, Sandrous M. The Effect of Combined Inhalation Aromatherapy with Lemon and Peppermint on Nausea and Vomiting of Pregnancy: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 1 sept 2020;25(5):401-6.
147. Amzajerdi A, Keshavarz M, Montazeri A, Bekhradi R. Effect of mint aroma on nausea, vomiting and anxiety in pregnant women. *J Fam Med Prim Care.* 28 août 2019;8(8):2597-601.
148. Fischer-Rasmussen W, Kjær SK, Dahl C, Asping U. Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* janv 1991;38(1):19-24.
149. Santur SG. The Effect of Emotional Freedom Technique Applied in Early Pregnancy on Nausea, Vomiting and Anxiety [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 déc [cité 18 mai 2023]. Report No.: NCT05337852. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05337852>
150. Crozier SR, Inskip HM, Godfrey KM, Cooper C, Robinson SM. Nausea and vomiting in early pregnancy: Effects on food intake and diet quality. *Matern Child Nutr.* 29 nov 2016;13(4):e12389.
151. Tan PC, Kartik B, Thanendran P, Zakaria R, Win ST, Omar SZ. Taste, smell and food-related nausea and vomiting responses in hyperemesis gravidarum: A case-controlled study. *Sci Rep.* 10 mars 2020;10:4445.
152. Vollbracht C, Raithel M, Krick B, Kraft K, Hagel AF. Intravenous vitamin C in the treatment of allergies: an interim subgroup analysis of a long-term observational study. *J Int Med Res.* sept 2018;46(9):3640-55.
153. Jarisch R, Weyer D, Ehlert E, Koch CH, Pinkowski E, Jung P, et al. Impact of oral vitamin C on histamine levels and seasickness. *J Vestib Res.* 1 janv 2014;24(4):281-8.
154. Darvall J, Ungern-Sternberg BS von, Braat S, Story D, Davidson A, Allen M, et al. Chewing gum to treat postoperative nausea and emesis in female patients (CHEWY): rationale and design for a multicentre randomised trial. *BMJ Open.* 1 juin 2019;9(6):e027505.
155. Chewing gum reduces visually induced motion sickness - PMC [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8741140/>
156. Probiotiques - Complément alimentaire - VIDAL [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/probiotiques-bifidobacteries-saccharomycetes.html>
157. Liu AT, Chen S, Jena PK, Sheng L, Hu Y, Wan YJY. Probiotics Improve Gastrointestinal Function and Life Quality in Pregnancy. *Nutrients.* 3 nov 2021;13(11):3931.
158. L'ÉCHELLE VISUELLE ANALOGIQUE (EVA) [Internet]. l'Antalvite. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.antalvite.fr/lechelle-visuelle-analogique-eva/>