

Avis d'experts N° 76

Commission Assurance Qualité

Président Prof. Dr Daniel Surbek

Nausées et vomissements pendant la grossesse, hyperémèse gravidique

B. Martinez de Tejada, L. Vonzun, D. U. Von Mandach, A. Burch, M. Yaron, M. Hodel, D Surbek, et I. Hoesli

Approuvé par l'Académie de médecine fœto-maternelle AFMM

<p>Définitions et épidémiologie Les nausées, avec ou sans vomissements (NVG), sont très fréquentes en début de grossesse (50-80%). Des vomissements sévères (HG, hyperémèse gravidique) surviennent dans 0,3 à 3% des cas (1). Les critères les plus couramment cités pour définir l'HG incluent vomissements persistants, déshydratation aiguë, ainsi que privation de nourriture (cétonurie) et perte de poids de >5%. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion basé sur un tableau clinique typique et l'absence d'autres causes pouvant expliquer les symptômes (2). Généralement les symptômes apparaissent avant 9 semaines d'aménorrhée (SA) et disparaissent jusqu'à 16 SA; dans de rares cas, ils persistent tout au long de la grossesse (10-20%) (3). Il est probable que ces troubles se développent à nouveau au cours de grossesses ultérieures (24-80%, OR=26,4, IC à 95%)(4).</p>	<p>Niveau de preuve Ia IIa IIa IIa</p>
<p>Étiologie et facteurs de risque L'étiologie exacte demeure inexpliquée, toutefois diverses théories ont été avancées: facteurs hormonaux (↑βHCG, ↑estradiol), facteurs mécaniques (distension intestinale, reflux), prédisposition psychologique, adaptation évolutive (éviter les aliments potentiellement toxiques) et facteurs de risque génétiques (↑gènes placentaire GDF15, hormone IGFBP7, gène RyR2) (5-8). La cause est vraisemblablement multifactorielle. D'autres facteurs de risque incluent une masse placentaire élevée (grossesse multiple ou môle hydatiforme) et des antécédents personnels et familiaux (3).</p>	<p>IIa/III IIa</p>
<p>Diagnostic différentiel</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Affections gastro-intestinales</i>: gastroentérite, gastroparésie, gastrite/ ulcère peptique (H. pylori), affection des voies biliaires, hépatite, obstruction intestinale, pancréatite, appendicite, hernie interne après chirurgie de bypass gastrique (9) • <i>Affections génito-urinaires</i>: pyélonéphrite, urémie, torsion ovarienne, lithiase rénale, dégénération de léiomyomes • <i>Troubles endocriniens, métaboliques, neurologiques</i>: acidocétose diabétique, porphyrie, maladie d'Addison, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, hypercalcémie, migraine, augmentation de la pression intracrânienne, labyrinthe • <i>Autres affections</i>: toxicité ou intolérance médicamenteuse, troubles psychiques • <i>Affections gravidiques</i>: prééclampsie après 20 SA, syndrome de HELLP, stéatose hépatique aiguë gravidique 	
<p>Complications Des complications <i>maternelles</i> telles que idées suicidaires (32%), perte de poids > 15% et la présence de critères dépression associée au syndrome de stress post-traumatique (18%) sont fréquentes. Bien que rare, une morbi-mortalité <i>maternelle</i> sévère a également été signalée: carence nutritionnelle telle que l'encéphalopathie de Wernicke (due un manque de vitamines du groupe B), troubles électrolytiques, événements thromboemboliques, thyrotoxicose. Par ailleurs des cas de décollement de rétine, pneumothorax, fracture de côtes, dysfonctionnement de la vésicule biliaire, nécrose tubulaire aiguë, rupture de la rate, insuffisance hépatique, hématomèse (hémorragie causée par la rupture de petits vaisseaux œsophagiens, syndrome de Mallory-Weiss), et augmentation des hospitalisations ont été associés à l'HG (10-13). Un taux de fausse-couche plus faible a été documenté chez les femmes atteintes de HG, comparé aux cas-témoins (14).</p>	<p>III/IIa Ib</p>
<p>En ce qui concerne les complications <i>fœtales</i>, une revue systématique de femmes atteintes de HG a révélé une incidence légèrement mais significativement plus élevée de retard de croissance intra-utérin, de faible poids à la naissance et de prématurité (15). Il semblerait que ces complications soient plus fréquentes lorsque la HG persiste tout au long de la grossesse, requérant de nombreuses hospitalisations, sans récupération de</p>	<p>IIa</p>

poids corporel. Si la perte de poids maternel excède 15%, un périmètre crânien diminué, une réduction significative du volume cortical total et un risque accru de retard du neurodéveloppement ainsi que des cas d'autisme ont été décrits (16, 17).

IIb

Comorbidités

Les comorbidités suivantes sont associées à un risque accru de HG: dysfonctionnement parathyroïdien aOR 3,83 (IC à 95%; 2,28-6,44), hypercholestérolémie aOR 2,54 (IC à 95%; 1,82-3,44), diabète de type 1 aOR 1,95 (IC à 95%; 1,82-2,09) et dysfonctionnement thyroïdien aOR 1.85 (IC à 95%; 1,74-1,96) (18).

IIb

Évaluation et appréciation de la sévérité

Toute femme enceinte doit être évaluée à chaque visite médicale à la recherche de signes et symptômes de NVG; le cas échéant, la sévérité doit être déterminée par une échelle validée, la mesure du poids corporel et l'appréciation de l'état d'hydratation. L'anamnèse a pour objectif d'exclure les diagnostics différentiels et d'apprécier la gravité de l'HG. Il est recommandé d'utiliser un score pour identifier la sévérité de l'HG. L'échelle PUQE 24 (*Pregnancy-Unique Quantification of Emesis*) (19) a désormais été intégrée dans la plupart des directives (2, 20). Une publication récente suggère qu'un score alternatif, HELP, présente une sensibilité plus élevée pour identifier les patientes souffrant d'HG sévère et nécessitant des interventions (*iOS HG Care* © App gratuite, *The HER Foundation*) (21).

IV

III

IIa

Échelle PUQE

Quelle a été la durée de vos nausées au cours des dernières 24 heures?	Avez-vous vomi au cours des dernières 24 heures?	Combien de fois avez-vous eu des «hauts le cœur» pendant les dernières 24 heures?
<input type="checkbox"/> Aucune (1)	<input type="checkbox"/> Non (1)	<input type="checkbox"/> Jamais (1)
<input type="checkbox"/> 1h ou moins (2)	<input type="checkbox"/> 1 - 2 fois (2)	<input type="checkbox"/> 1 - 2 fois (2)
<input type="checkbox"/> 2h - 3h (3)	<input type="checkbox"/> 3 - 4 fois (3)	<input type="checkbox"/> 3 - 4 fois (3)
<input type="checkbox"/> 4h - 6h (4)	<input type="checkbox"/> 5 - 6 fois (4)	<input type="checkbox"/> 5 - 6 fois (4)
<input type="checkbox"/> > 6h (5)	<input type="checkbox"/> 7 fois ou plus (5)	<input type="checkbox"/> 7 fois ou plus (5)

Léger: <6 points, Modéré: 7 - 12 points, Sévère (HG): 13 - 15 points

Traitement ambulatoire: score PUQE de 3 à 12

Traitement stationnaire recommandé: score PUQE ≥ 13

L'évaluation clinique comprend, outre le contrôle de grossesse habituel (paramètres vitaux, poids), une échographie (exclusion d'une grossesse multiple ou môle hydatiforme), un bilan urinaire (cétonurie et exclusion d'une infection urinaire) et une analyse sanguine (hémogramme, électrolytes, fonction hépatique et rénale, fonction thyroïdienne). Dans les cas graves, des compléments d'analyses sanguines (p. ex. analyse des gaz sanguins, vitamine B1) ainsi que d'autres investigations doivent être envisagées pour exclure une condition pathologique sous-jacente.

Traitement

La prise en charge et le traitement des NVG ont pour objectif principal d'atténuer les symptômes, d'améliorer la qualité de vie, de prévenir les complications graves et de minimiser les effets du traitement pharmacologique maternel sur le fœtus.

Une approche précoce et progressive est recommandée (22) (voir algorithme).

IIb

Recommandations concernant l'alimentation et le mode de vie

- Éviter à tout moment d'avoir l'estomac vide, en prenant fréquemment de petits repas, toutes les 1 à 2 heures (2)
- Éviter d'avoir l'estomac plein (p.ex. ne pas mélanger les aliments liquides et solides, éviter les grands repas) (23)
- Manger de la nourriture sèche, des en-cas riches en protéines et des biscottes le matin avant de se lever (24, 25)
- Éviter les repas au goût prononcé ou épicés, éliminer les suppléments de fer (24)

IV

III

IIa/III

IIa

Traitements alternatifs

Gingembre

L'utilisation de gingembre (sous forme de rhizoma zingiberis) pendant la grossesse dans le traitement de NVG est décrite dans plusieurs ECR (1): ceux-ci n'ont révélé aucune preuve de risque accru de tératogénicité, de fausse-couche ou de différence dans l'issue de la grossesse entre les groupes de traitement. Le gingembre possède des propriétés anti-inflammatoires et abaisse les taux de thromboxane

<p>B(2) et de PG E(2) chez l'animal (26); il ne doit par conséquent pas être utilisé chez des patientes sous anticoagulation. Le gingembre a montré un effet bénéfique sur la réduction des symptômes de la nausée, mais pas sur la diminution des vomissements (1, 27).</p>	<p>la la</p>
<p>Il n'a pas été établi que l'acupuncture et l'acupressure au point P6 ou Neiguan (situé sur la ligne médiane de l'avant bras intérieur, à 3 largeurs de doigt du pli du poignet, entre les deux tendons) réduisent significativement les nausées et les vomissements (27, 28). Toutefois, en l'absence d'effets nuisibles et en raison d'un effet placebo important, certaines patientes pourraient bénéficier d'une tentative avec un bracelet d'acupressure.</p>	<p>Ila/Ia</p>
<p><i>Traitement pharmacologique</i> Pyridoxine (vitamine B6) L'efficacité de la pyridoxine orale en monothérapie a été démontrée pour le traitement des nausées matinales (mais pas des vomissements!) dans des études contrôlées par placebo (1). Elle est administrée par voie orale en association à un antihistaminique (voir ci-dessous) chez les patientes souffrant de NVG et par voie intraveineuse en association à d'autres vitamines chez les femmes hospitalisées, atteintes de HG sévère. La vitamine B6 étant hydrosoluble, elle est sûre d'un point de vue toxicologique.</p>	<p>Ia</p>
<p>Antihistaminiques (antagonistes H1) Les antagonistes H1 sont efficaces dans le traitement de divers grades de sévérité des NVG, mais les études sont hétérogènes quant à la substance utilisée et l'association à la pyridoxine (29).</p> <p><i>Méclozine (synonyme méclizine):</i> considérée comme sûre pendant la grossesse: aucun signe de tératogénicité significative n'a été démontré (30). La méclozine est uniquement disponible sur le marché en combinaison avec la pyridoxine et la caféine, qui compense l'action sédatrice de l'antihistaminique par son effet stimulateur central et éventuellement circulatoire. Une association entre la consommation de caféine à des doses croissantes et un risque accru de fausse couche, de mort intra-utérine, de faible poids corporel (LBW et SGA) et de leucémie lymphoblastique aiguë chez l'enfant a été établie (31). Les capsules contiennent 25mg de caféine, les suppositoires 20mg. La dose journalière maximale est de 4 capsules (100mg) ou 2 suppositoires (40mg) par jour, équivalent à un maximum de 1 café (100mg) par jour. Il convient donc de recommander aux femmes enceintes de renoncer à toute autre consommation de caféine (arrêt du café et d'autres boissons contenant de la caféine).</p>	<p>Iib</p>
<p><i>Doxylamine:</i> Swissmedic a récemment approuvé l'utilisation de ce médicament contre les NVG, en association à la pyridoxine. Son efficacité a été largement étudiée au cours d'études observationnelles, et aucun effet tératogène n'a été mis en évidence (29, 32, 33). Une étude récente, randomisée en double aveugle et contrôlée contre placebo, menée chez 256 patientes présentant des NVG, a établi l'efficacité de ce médicament, pour un profil d'effets secondaires similaire au placebo, probablement en raison de la faible taille de l'échantillon (34). Dans une étude récente, l'exposition à la doxylamine-pyridoxine et au métopropramide au premier trimestre a été associée à une augmentation significative du risque de malformations congénitales majeures (MCM), totales et spécifiques, telles que le spina bifida (35). Remarque: la doxylamine est efficace pour améliorer le sommeil en raison de son effet sédatif (36), qui se maintient grâce à sa demi-vie plasmatique de 10 heures.</p>	<p>Ib Ila/III</p>
<p>Antagonistes de la dopamine <i>Chlorpromazine:</i> utilisé avec succès dans le traitement de l'hyperémèse sévère et chez les patientes hospitalisées, respectivement. Toutefois il n'existe que des données limitées démontrant l'efficacité et la sécurité dans les NVG. Neuroleptique avec effet sédatif! Le potentiel de tératogénicité n'a pas été établi dans les études (30); mais de nombreuses années d'expérience n'ont révélé aucun effet tératogène (37-42).</p>	<p>III</p>
<p><i>Dompéridone:</i> son efficacité n'a pas été étudiée dans le traitement des NVG. Les données disponibles ne révèlent aucune augmentation du risque de malformations (43, 44). Ce médicament ne devrait pas être utilisé pour traiter les NVG.</p>	<p>III</p>
<p><i>Métoclopramide:</i> réduit les nausées et les vomissements pendant la grossesse, mais son efficacité dans le traitement de l'HG est inférieure à celle d'autres substances (45-47). Attention aux effets indésirables (EI): sécheresse buccale, troubles extrapyramidaux, troubles psychiatriques; ne pas utiliser chez les femmes enceintes souffrant de dépression! Ce médicament est considéré comme sûr pendant la grossesse (48-50). Toutefois, des données récentes révèlent un risque accru de MCM (35).</p>	<p>Ia/III III</p>

Antagonistes de la sérotonine

Ondansétron: pendant plusieurs années l'utilisation d'ondansétron pendant la grossesse a été considérée comme sûre en termes de potentiel tératogène. L'ondansétron n'est pas inférieur au métoclopramide en ce qui concerne l'efficacité contre les nausées, il lui est même supérieur dans le traitement des vomissements pendant la grossesse (45). Depuis 2018 il y a de plus en plus de preuves indiquant une augmentation du risque tératogène en cas d'utilisation pendant le premier trimestre: l'étude *National Birth Defects Prevention* a révélé un risque accru de fente palatine et l'étude *Slone Birth Defects* (51) une augmentation du risque d'agénésie ou de dysgénésie rénale. Par ailleurs, une augmentation du risque de communication inter-ventriculaire après exposition du fœtus pendant le premier trimestre est discutée (52). Contrairement à ces résultats, les données d'une étude de cohorte menée aux États-Unis (2000-2014) et portant sur plus d'un million de femmes ne montre en tout cas pas de risque généralement accru de malformations majeures (53); d'autre part, une confusion au niveau de l'étiologie du diagnostic pourrait également jouer un rôle (54).

IIb

Corticostéroïdes (hydrocortisone, (méthyl)prednisolone)

L'efficacité des corticostéroïdes par rapport au placebo, à la prométhazine ou au métoclopramide a été évaluée dans 3 ERC réalisés chez des femmes présentant des symptômes sévères. Des améliorations ont été constatées dans tous les groupes traités par corticostéroïdes, mais une différence significative n'a été rapportée que pour les corticostéroïdes vs le métoclopramide (diminution des vomissements, 40,9% vs 16,5% au jour 2; 71,6% vs 51,2% au jour 3; 95,8% vs 76,6% au jour 7 [n=40, P< 0.001]) (27). La méthylprednisolone ne pose pas de problème pour l'embryon/ le fœtus car elle est inactivée par l'enzyme placentaire de métabolisation, la 11beta-hydroxysteroïde déshydrogénase type 2 (HSD2).

IIa

Posologie

- Pyridoxine (vitamine B6): 10-25 mg toutes les 8 h p.o.; 200 mg /j i.v.
- Ginger (Zintona®): 4x 250 mg /j p.o.
- Méclozine/pyridoxine/caféine (Itinerol B6®): max. 4x 25/25/25 mg /j p.o.; 2x 50/50/20 mg suppositoires par voie rectale
- Doxylamine/pyridoxine (Cariban®): max. 4x 10/10 mg /j p.o.
- Chlorpromazine (Largactil® (importé)): 2x 13 mg /j p.o. ou i.v.
- Métoclopramide (Paspertin®, Primperan®): max 3x 10 mg /j p.o. ou i.v.
- Ondansétron (Zofran®): 2x 4-8 mg /j p.o. ou i.v.
- Méthylprednisolone (Solu-Medrol®): 2x 125-250 mg /j i.v.

Prévention

Deux études suggèrent qu'en cas de grossesse ultérieure, la prise de préparations multivitaminées et à base de minéraux avant ou au début de la grossesse réduit l'incidence des NVG. (55, 56). Bien qu'il n'y ait pas de données d'études, un entretien-conseil préconceptionnel est à même de renseigner et de rassurer une femme ayant souffert de NVG ou de HG par le passé. Ceci permet également de planifier une prise en charge précoce et efficace dès l'apparition de symptômes de NVG et de HG (57).

IIb

IV

Résumé et recommandations:

- **Les NVG sont fréquents (50-80%) pendant la grossesse. Des vomissements sévères (HG) surviennent dans 0,3-3% des cas**
- **Les complications fœto-maternelles sont plus élevées en présence d'une HG**
- **Les femmes doivent être évaluées à la recherche de NVG à chaque visite médicale au début de la grossesse. L'échelle PUQE 24 peut être utile pour quantifier les symptômes de NVG**
- **Le traitement débute par des mesures diététiques, des thérapies complémentaires et des vitamines**

- En cas de persistance des symptômes, instaurer un traitement pharmacologique en utilisant en première ligne des antihistaminiques
- Le traitement a pour objectif principal d'atténuer les symptômes, d'améliorer la qualité de vie, de prévenir les complications sérieuses et de minimiser les effets du traitement pharmacologique sur le fœtus
- Une approche précoce et progressive est recommandée, conformément à l'algorithme ci-joint

Niveau de preuve	Grade de recommandation
Ia Données probantes obtenues par la méta-analyse d'études randomisées et contrôlées	A Dans la littérature, qui doit être globalement de bonne qualité et cohérente, il existe au moins une étude randomisée contrôlée ayant trait à la recommandation en question (niveaux de preuve Ia, Ib)
Ib Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude randomisée contrôlée	
Ila Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude contrôlée, bien menée, mais sans randomisation	B Le sujet de la recommandation est traité dans des études cliniques bien contrôlées mais qui ne sont pas randomisées (niveaux de preuve Ila, IIb, III)
IIb Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude bien menée, d'un autre type, quasi expérimentale	
III Données probantes obtenues à partir d'études descriptives, bien menées, non expérimentales, comme des études comparatives, des études de corrélation ou des études de cas	C On dispose de données probantes provenant de rapports ou d'avis de groupes d'experts ou de l'expérience clinique de spécialistes reconnus. Par contre, il n'existe pas d'études cliniques de bonne qualité qui soient directement applicables (niveau de preuve IV)
IV Données probantes obtenues à partir de rapports ou d'avis d'experts ou de l'expérience clinique de spécialistes reconnus	<input checked="" type="checkbox"/> Le point de bonne pratique Traitement de choix, recommandé d'après l'expérience clinique du groupe d'experts ayant rédigé l'avis d'experts ou la directive

Traduit de l'anglais (source RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)

Bibliographie: disponible auprès des auteurs

Conflits d'intérêts des auteurs:

BM, IH et MH ont participé à des *advisory boards* et/ou donné des conférences sponsorisées par EFFIK
DS: *advisory board* et conférence pour EFFIK (honoraires en faveur de la fondation pour la recherche clinique)

La commission Assurance Qualité de gynécologie suisse / SGGO élabore des directives et des avis d'experts avec le plus grand soin; toutefois la commission Assurance Qualité de gynécologie suisse / SGGO ne peut pas endosser la responsabilité de l'exactitude et de l'exhaustivité des contenus. Les informations des fabricants doivent être respectées dans tous les cas, en particulier les indications concernant la posologie. Du point de vue de la commission, les directives et les avis d'experts correspondent à l'état actuel des connaissances scientifiques au moment de la rédaction. Les modifications survenues dans l'intervalle doivent être prises en compte par les utilisateurs.