

**Avis d'experts N° 88**

**Commission Assurance Qualité**

Président : Pr Daniel Surbek

**Nausées et vomissements pendant la grossesse, hyperémèse gravidique**

**Auteur-e-s : B. Martinez de Tejada, L. Vonzun, D. U. Von Mandach, A. Burch, M. Yaron, M. Hodel, D Surbek, and I. Hoesli**

Approuvé par l'Académie de médecine fœto-maternelle AFMM

<b>Définitions et épidémiologie</b>	<b>Niveau de preuve</b>
<p>Les nausées avec ou sans vomissements (NVG), sont très fréquentes en début de grossesse (50-80 %). Des vomissements sévères (hyperémèse gravidique, HG) 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 &gt;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 avant 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>	Ia
<p><b>Etiologie et facteurs de risque</b> 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 (↑gène 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>	Ila Ila Ila
<p><b>Diagnostic différentiel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <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)</li> <li>• <i>Affections génito-urinaires</i> : pyélonéphrite, urémie, torsion ovarienne, lithiase rénale, dégénération de léiomyomes</li> <li>• <i>Troubles endocriniens, métaboliques, neurologiques</i> : acidocétose diabétique, porphyrie, maladie d'Addison, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, hypercalcémie, migraine, augmentation de la pression intracrânienne, labyrinthite</li> <li>• <i>Autres affections</i> : toxicité ou intolérance médicamenteuse, troubles psychiques</li> <li>• <i>Affections gravidiques</i> : prééclampsie après 20 SA, syndrome de HELLP, stéatose hépatique aiguë gravidique</li> </ul>	Ila/III Ila
<p><b>Complications</b> Des complications <i>maternelles</i> telles que des idées suicidaires (32 %), une perte de poids &gt;15 % et la présence de critères de 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 la rétine, pneumothorax, fracture de côtes, dysfonctionnement de la vésicule biliaire, nécrose tubulaire aiguë, rupture de la rate, insuffisance hépatique, hématomène (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>	III/Ila Ib
<p>En ce qui concerne les complications <i>foetales</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</p>	Ila

lorsque la HG persiste tout au long de la grossesse, requérant de nombreuses hospitalisations, sans récupération de 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 d'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

### Evaluation et appréciation de la sévérité

Toute femme enceinte doit être évaluée à chaque visite médicale afin de détecter des 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'évaluer la gravité de l'HG. Il est recommandé d'utiliser un score à cet effet. 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 atteintes d'HG sévère et nécessitant des interventions (iOS HG Care © Appli gratuite, The HER Foundation) (21).

IV  
III

IIa

### Echelle 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 ?
Aucune nausée (1)	Non (1)	Jamais (1)
1 h ou moins (2)	1-2 fois (2)	1-2 fois (2)
2 h – 3 h (3)	3-4 fois (3)	3-4 fois (3)
4 h – 6 h (4)	5-6 fois (4)	5-6 fois (4)
> 6 h (5)	7 fois ou plus (5)	7 fois ou plus (5)

**Modéré : <6 points, léger : 7-12 points, sévère (HG) : 13-15 points**

**Traitement ambulatoire : score PUQE de 3 à 12**

**Traitement hospitalier 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 d'un 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 envisagés pour exclure une maladie sous-jacente.

Ib

### 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 réduire au maximum les effets du traitement pharmacologique maternel sur le fœtus.

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

IV

III

IIa/III

IIa

### Recommandations concernant l'alimentation et le mode de vie

- Eviter à tout moment d'avoir l'estomac vide, en prenant fréquemment de petits repas, toutes les 1 à 2 heures (2)
- Eviter 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)
- Eviter les repas au goût prononcé ou épicés, éliminer les suppléments de fer (24)

Ia

Ia

### Traitements alternatifs

#### Gingembre

L'utilisation de gingembre (sous forme de rhizoma zingiberis) dans le traitement des NVG est décrite dans plusieurs ECR (1). Ceux-ci n'ont révélé aucune preuve de risque accru de tératogénéité, de fausse couche ou de différence dans l'issue de la grossesse entre les groupes de traitement. Le gingembre possède des

IIa/Ia

<p>propriétés anti-inflammatoires et abaisse les taux de thromboxane B(2) et de PG E(2) chez l'animal (26) ; il ne doit par conséquent pas être utilisé chez des patientes sous anticoagulants. 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</p>
<p>Il n'a pas été établi que l'acupuncture et l'acupression au point P6 ou Neiguan (situé sur la ligne médiane de l'intérieur de l'avant-bras, 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'acupression.</p>	<p>IIb</p>
<p><i>Traitement pharmacologique</i></p>	
<p><b>Pyridoxine (vitamine B6)</b></p>	
<p>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 présentant des NVG et par voie intraveineuse en association à d'autres vitamines chez les femmes hospitalisées, atteintes d'HG sévère. La vitamine B6 étant hydrosoluble, elle est sûre d'un point de vue toxicologique.</p>	
<p><b>Antihistaminiques (antagonistes H1)</b></p>	
<p>Les antagonistes H1 sont efficaces dans le traitement de divers grades de sévérité des NVG, mais les études sont hétérogènes en ce qui concerne 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 25 mg de caféine, les suppositoires 20 mg. La dose journalière maximale est de 4 capsules (100 mg) ou 2 suppositoires (40 mg) par jour, équivalent à un maximum de 1 café (100 mg) 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>Ib IIa/III</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), globales et spécifiques, telles que le spina bifida (35) ; cette information découle sans doute toutefois de divers biais (36) et devrait être vérifiée dans le cadre d'études plus détaillées. Remarque : la doxylamine est efficace pour améliorer le sommeil en raison de son effet sédatif (37), qui se maintient grâce à sa demi-vie plasmatique de 10 heures. La dose maximale enregistrée de 4 capsules par jour est associée à un risque de fatigue durant la journée. Nous recommandons donc 2 capsules le soir. Une augmentation de la dose est réservée aux cas graves, et les patientes doivent être étroitement surveillées.</p>	<p>III III Ia/III III</p>
<p><b>Antagonistes de la dopamine</b></p>	
<p><i>Chlorpromazine</i> : utilisée avec succès dans le traitement de l'hyperémèse sévère et chez les patientes hospitalisées. Les données démontrant l'efficacité et la sécurité en cas de NVG reste toutefois limitées. 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 (38-43).</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 (44, 45). Ce médicament ne devrait pas être utilisé pour traiter les NVG.</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 (46-48). Attention aux effets indésirables</p>	<p>IIb</p>

(EI) : sécheresse buccale, troubles extrapyramidaux, troubles psychiatriques ; ne pas utiliser chez les femmes enceintes dépressives ! Ce médicament est considéré comme sûr pendant la grossesse (49-51). Des données récentes révèlent toutefois qu'il existe un risque accru de MCM (35).

### **Antagonistes de la sérotonine**

**Ondansétron** : l'utilisation d'ondansétron pendant la grossesse a longtemps 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 (46). Depuis 2018, de plus en plus de preuves confirment 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 (52) une augmentation du risque d'agénésie ou de dysgénésie rénale. Par ailleurs, une augmentation du risque de communication interventriculaire après exposition du fœtus pendant le premier trimestre fait l'objet de débats (53). Contrairement à ces résultats, les données d'une étude de cohorte menée aux Etats-Unis (2000-2014) et portant sur plus d'un million de femmes ne montre aucune augmentation du risque général de malformations graves (54). En outre, on ne peut pas exclure une erreur de diagnostic (55).

Ia

### **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 par rapport au 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 n'est pas dommageable pour l'embryon/le fœtus, car elle est inactivée par l'enzyme placentaire de métabolisation, la 11beta-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (HSD2).

IIb

IV

### **Posologie**

- Pyridoxine (vitamine B6) : 10-25 mg toutes les 8 h p.o. ; 200 mg /j i.v.
- Gingembre : 4 x 250 mg /j p.o.
- Méclozine/pyridoxine/caféine : max. 4 x 25/25/25 mg /j p.o. ; 2 x 50/50/20 mg sous forme de suppositoires par voie rectale
- Doxylamine/pyridoxine : max. 4 x 10/10 mg /j p.o. (1-1-2) ou 2 x 20/20 mg/j
- Chlorpromazine : 2 x 13 mg /j p.o. ou i.v.
- Métoclopramide : max 3 x 10 mg /j p.o. ou i.v.
- Ondansétron : 2 x 4-8 mg /j p.o. ou i.v.
- Méthylprednisolone : 2 x 125-250 mg /j i.v.

### **Prévention**

Deux études suggèrent que la prise de préparations multivitaminées et à base de minéraux avant ou au début de la grossesse réduit l'incidence des NVG lors d'une grossesse ultérieure. (56, 57). Un entretien avant la conception renseignera et rassurera également les femmes ayant des antécédents NVG ou d'HG, bien que cette méthode ne se base pas sur des données d'études. Il permet également de planifier une prise en charge précoce et efficace dès l'apparition de symptômes de NVG et d'HG (58).

### **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**
- **Au début de la grossesse, la présence de NVG doit être déterminée à chaque visite médicale**  
**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 des antihistaminiques en première ligne
- Le traitement a pour objectif principal d'atténuer les symptômes, d'améliorer la qualité de vie, de prévenir les complications sérieuses et de réduire au maximum les effets du traitement pharmacologique sur le fœtus
- Une approche précoce et progressive est recommandée, conformément à l'algorithme ci-joint

Berne, le 26.07.2024

Classification of evidence levels	Grades of recommendations
Ia Evidence obtained from meta-analysis of randomised controlled trials.	<b>A</b> Requires at least one randomised controlled trial as part of a body of literature of overall good quality and consistency addressing the specific recommendation. (Evidence levels Ia, Ib)
Ib Evidence obtained from at least one randomised controlled trial.	<b>B</b> Requires the availability of well controlled clinical studies but no randomised clinical trials on the topic of recommendations. (Evidence levels IIa, IIb, III)
IIa Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomisation.	<b>C</b> Requires evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities. Indicates an absence of directly applicable clinical studies of good quality. (Evidence level IV)
IIb Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study.	
III Evidence obtained from well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case studies.	<b>Good practice point</b>
IV Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities.	<input checked="" type="checkbox"/> Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group.

Guideline RCOG Nr. 44, 2006

**Bibliographie : disponible auprès des auteur-e-s**

### Déclaration de conflit d'intérêts

BM, IH et MH ont participé à des conseils consultatifs (advisory boards) ou donné des conférences sponsorisées par EFFIK

DS : conseil consultatif 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 utilisateur- rice-s.*