

**UNIVERSITE PARIS VAL-DE-MARNE
FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL**

ANNEE 2001

N°

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE
DOCTEUR EN MEDECINE
Discipline : Médecine Générale**

**Présentée et soutenue publiquement le 07 Juin 2001
à CRETEIL (PARIS XII)**

**Par TMIM Yacov
Né le 01 Décembre 1972 à Paris 13^{ème}**

**TITRE : HYPEREMESIS GRAVIDARUM A PROPOS DE 3 CAS
ET REVUE DE LA LITTERATURE.**

**DIRECTEUR DE THESE :
M. Gilles TORDJMAN**

**LE CONSERVATEUR DE LA
BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE**

**Signature du
Directeur de thèse**

**Cachet de la bibliothèque
universitaire**

REMERCIEMENTS

A mon père et ma mère à qui je dois tout

A ma sœur Déborah pour son humour et sa gaieté

A mamie Reine qui m'a toujours encouragé

A mamie Edith pour son soutien

A mes oncles et tantes pour leur confiance

A mes cousins et cousines

A toute ma famille

A mes amis

A Monsieur le Président et les Membres du Jury

Je suis particulièrement sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Veillez trouver ici, l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Gilles TORDJMAN
Directeur de thèse
Gastro-Entérologue

Tu as accepté de diriger cette thèse avec un entrain et une patience toujours soutenus.
Je te remercie pour ton aide précieuse, tes compétences et ta disponibilité.
Soit assuré de ma plus vive reconnaissance.

**Service d'Hépatogastro-entérologie et de Médecine Interne
Centre Hospitalier Intercommunal de Villeneuve-Saint-Georges**

A l'ensemble de l'équipe médicale

Je vous remercie de m'avoir fourni les dossiers cliniques nécessaires à la réalisation de ce travail et pour vos conseils avisés lors de mon stage passé dans votre service.
Veuillez trouver ici, l'expression de mes sentiments respectueux.

A l'ensemble de mes Maîtres, Professeurs et Médecins des Hôpitaux

Aux différentes équipes infirmières et aides-soignantes

que j'ai côtoyés durant ces années et qui m'ont transmis leurs connaissances et leur pratique.

TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION ET DEFINITION.....	p 9
1- PRESENTATION DES CAS.....	p 11
2- EPIDEMIOLOGIE.....	p 20
3- MODALITES DIAGNOSTIQUES.....	p 23
3-1 : Caractéristiques cliniques	
3-2 : Caractéristiques biologiques	
3-3 : Diagnostics différentiels	
3-4 : Modalités évolutives	
3-4-1 : Complications fœtales	
3-4-2 : Complications maternelles	
4- THEORIES ETIOLOGIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES.....	p 29
4-1 : La Théorie Hormonale	
4-1-1 : Rôle des β -hCG	
4-1-1-1 : Mode d'action de la β -hCG	
4-1-1-2 : Action thyroïdienne de la β -hCG	
4-1-2 : Hyperthyroïdie et HG	
4-2 : La Théorie Motrice : facteurs œso-gastriques	
4-2-1 : Niveau œsophagien	
4-2-2 : Niveau gastrique	
4-2-3 : Rôle de l'Hélicobacter pylori	
4-3 : La Théorie Psychologique	

5- MODALITES THERAPEUTIQUES.....p 40

5-1 : Règles hygiéno-diététiques

5-2 : Hospitalisation

5-3 : Réhydratation et Vitaminothérapie

5-4 : Antiémétiques

5-4-1 : Antiémétiques et grossesse

5-4-2 : Antiémétiques et HG

5-5 : Renutrition

5-5-1 : Parentérale totale

5-5-2 : Entérale

5-6 : Corticothérapie

5-7 : Psychothérapie et Hypnose

5-8 : Autres

5-8-1 : Antithyroïdiens

5-8-2 : Stimulation Vestibulaire

DISCUSSION.....p 55**CONCLUSION.....p 61****BIBLIOGRAPHIE.....p 63**

INTRODUCTION ET DEFINITION

Les nausées et vomissements sont fréquents au cours du premier trimestre de la grossesse affectant 70 à 80 % des femmes enceintes (68). Le «morning sickness» des anglo-saxons résume parfaitement ces symptômes physiologiques mineurs, survenant dans la majorité des cas le matin mais pouvant se prolonger tout au long de la journée. Ces troubles débutent entre quatre et sept semaines d'aménorrhée (dans la majorité des cas avant 11 semaines), pour disparaître généralement à la fin du premier trimestre de grossesse (40).

En 1855, un an après son mariage, alors qu'elle est enceinte de quatre mois, Charlotte BRONTE, l'auteur de «JANE EYRE », meurt des suites de nausées et de vomissements. Comme le montre cet exemple historique, les nausées et les vomissements du début de grossesse, habituellement si bénins, peuvent devenir suffisamment pernicious pour entraîner des conséquences materno-fœtales graves, conduisant parfois, dans les cas les plus sévères, à une hospitalisation. Ces vomissements incoercibles, survenant classiquement avant 20 semaines de grossesse, entraînant une altération de l'état général avec perte de poids, dénutrition, cétonurie et déséquilibres hydroélectrolytiques et acido-basiques, définissent l'hyperemesis gravidarum (HG) ; véritable pathologie du premier trimestre de grossesse (31, 50).

Nous nous proposerons dans ce travail :

- De rapporter trois nouveaux cas d'HG diagnostiqués et suivis au CHI de Villeneuve-Saint-Georges.
- De préciser, aux vues de ces exemples et de données de la littérature, les aspects sémiologiques, diagnostiques, physiopathologiques et thérapeutiques de l'HG.
- D'élaborer une conduite à tenir adaptée à cette pathologie gravidique, à l'aube du troisième millénaire.

1- PRESENTATION DES CAS

PREMIER CAS

Mme S. 34 ans, originaire de l'Ile de la Réunion, troisième geste d'une grossesse monofœtale échographiquement prouvée à 8 semaines d'aménorrhée, est hospitalisée pour vomissements incoercibles, accompagnés d'un amaigrissement de 9 kg (passant de 55 à 46 kg pour une taille de 1,55 m). Ces vomissements persistent depuis 15 jours malgré l'administration de métoprolol et de dompéridone.

Ses antécédents obstétricaux sont marqués par une première grossesse normale en 1992 ; puis, en 1998, par une seconde grossesse, compliquée par des vomissements initiaux à 8 semaines d'aménorrhée et interrompue médicalement à 22 semaines pour polymalformations fœtales. Il n'est pas retenu de notion d'HG dans sa famille.

A l'examen d'entrée, la patiente présente une asthénie majeure. Le pouls est accéléré à 96/min sans autre signe en faveur d'un choc hémodynamique ou d'une déshydratation. L'abdomen est souple et indolore. On note l'absence de goitre et de signes d'hyperthyroïdie. Enfin, on ne note pas d'ictère.

La biologie (cf. tableau 1) montre une déplétion ionique, une hémococoncentration avec fonction rénale normale, une thrombopénie à 127 000 plaquettes et un taux de prothrombine abaissé à 63% avec des facteurs V et VII normaux, mais un facteur X abaissé à 60%. La calcémie et l'albuminémie sont normales. Les transaminases sont normales avec absence de cholestase biologique. La lipasémie est à 2N.

La concentration plasmatique de l'hormone thyroïdienne T4 libre est augmentée à 1.5N avec une T3 libre normale. Le taux de thyroïdostimuline est effondré. La recherche des anticorps antithyroïdiens est négative.

Les sérologies des virus des hépatites A, B, C sont négatives.

Le dosage des β -hCG apparaît normal à 14 semaines d'aménorrhée (SdA).

Les échographies abdominales et thyroïdiennes sont normales.

Le diagnostic d'hyperemesis gravidarum est retenu.

Le traitement de première intention consiste en une rééquilibration hydroélectrolytique par administration parentérale de G5% avec électrolytes adaptée à la déplétion ionique, et un apport en vitamines B1 et B6, associés à la poursuite du métoprolol IV. Une reprise alimentaire entérale progressive est tentée ; mais face à la persistance de la symptomatologie, une alimentation parentérale est débutée à J7 après la pause d'une voie centrale en jugulaire

interne (apports caloriques lipidiques et protidiques, avec vitamines et oligo-éléments) et relais du métoprocloramide par du chlorpromazine 25mg , 3 fois par 24 h en i.v.

L'amélioration clinique et biologique est alors rapidement obtenue permettant l'ablation de la voie centrale 5 jours après sa pause, la reprise de l'alimentation entérale et la sortie à J14 avec un gain pondéral de 3 kg (poids de sortie : 49 kg). La chlorpromazine à 12.5mg , 3 fois par 24 h, est poursuivie jusqu'au huitième mois de grossesse devant la persistance des nausées et vomissements après plusieurs tentatives d'interruption.

La grossesse se poursuivra sans autre complication et l'accouchement aura lieu à terme par césarienne (une fille de 3, 550 kg).

DEUXIEME CAS

Mme Z., 36 ans, d'origine marocaine, est hospitalisée pour vomissements incoercibles, hypersalivation, pyrosis, épigastralgies sans irradiation et amaigrissement de 10 kg (de 78 à 68 kg pour une taille de 1,69 m). Cette symptomatologie évolue depuis 15 jours chez une femme enceinte à 8 semaines d'aménorrhée (l'échographie utérine confirmant une grossesse à ce terme).

Du point de vue obstétrical, une première grossesse en 1992 s'était compliquée d'une HG à environ 6 semaines d'aménorrhée, suivie d'une interruption volontaire de grossesse. On retient la notion d'HG chez la mère de la patiente ainsi que chez l'une de ses sœurs. Aucune consommation d'alcool ou de prise médicamenteuse particulière n'est reconnue.

Mme Z., en situation irrégulière en France, vit dans des conditions précaires, tant d'un point de vue social (hébergement chez un ami, pas de travail régulier....) qu'affectif (rejetée par sa famille vivant au Maroc, séparée de son conjoint français...).

L'examen clinique révèle une asthénie importante, une tachycardie à 95/min, sans autre anomalie hémodynamique ou signe de déshydratation. L'épigastre est douloureux avec un doute sur une défense localisée, sans signe de Murphy, ni tympanisme en regard de l'aire hépatique, ni ictère. Le toucher rectal est non douloureux. Il existe un goitre simple homogène, souple, non soufflant sans signe clinique d'hyperthyroïdie.

La biologie (cf. tableau 1) montre une déplétion ionique et une hémococoncentration avec une fonction rénale normale. Il existe une hyperleucocytose ($14\ 600\ \text{GB}/\text{mm}^3$) à polynucléaires neutrophiles ($11\ 000/\text{mm}^3$) qui devient rapidement régressive, avec une VS et une CRP normales. Le taux de prothrombine est abaissé à 61% avec un facteur V normal, et des facteurs VII et X diminués. La calcémie et l'albuminémie sont normales. Les transaminases sont normales avec absence de cholestase biologique. La lipasémie est augmentée à 4N.

La concentration plasmatique de l'hormone thyroïdienne T4 libre est augmentée (limite supérieure), la T3 libre est normale et la concentration de la thyroestimuline est effondrée. La recherche des anticorps antithyroïdiens est négative.

Les sérologies des virus des hépatites A, B, C sont négatives.

Les β -hCG sont normales pour l'âge de la grossesse.

L'échographie abdominale montre un sludge intravésiculaire avec une voie biliaire principale normale.

En l'absence de facteur toxique ou viral, l'hypothèse d'une pancréatite biliaire est évoquée sans que l'on puisse totalement éliminer une pathologie gastritique ou ulcéreuse.

Une fibroscopie œso-gastro-duodénale et une écho-endoscopie bilio-pancréatique se révèlent normales, permettant de retenir finalement le diagnostic d' hyperemesis gravidarum.

Le traitement proposé débute par une correction parentérale des troubles hydroélectrolytiques, associée à des antiémétiques et des pansements gastriques. En isolement et avec l'aide d'une psychothérapie de soutien, une reprise alimentaire progressive est possible permettant la sortie à J15 avec un gain pondéral de 4 kg (poids de sortie : 72 kg).

Le métoprolol est poursuivi à domicile mais une nouvelle hospitalisation est nécessaire 5 jours après la sortie devant une récurrence symptomatique.

La patiente étant confrontée à des problèmes socio-économiques dans un contexte d'altération de l'état général non supportable, une interruption volontaire de grossesse est demandée et réalisée à 11 semaines d'aménorrhée.

TROISIEME CAS

Mme M. 28 ans, d'origine algérienne, résidant en France depuis quelques mois, mariée, sans enfant, est suivie pour une grossesse gémellaire, compliquée à trois reprises (aux 8ème, 12ème et 16ème Sda) d'épisodes de vomissements incoercibles ayant conduit à des hospitalisations itératives (respectivement de 2, 5 et 11 jours) (cf. tableau 2).

Dans ses antécédents, on retient, 3 mois plus tôt, une hospitalisation pour altération de l'état général, hypotension orthostatique, vomissements incoercibles et prolongés au cours d'une première grossesse monofœtale évolutive de 8 semaines d'aménorrhée. On découvrait alors une alcalose métabolique importante associée à une hypokaliémie sévère, une hypercalcémie à 3,51mmol/L, une hypophosphorémie à 0,73mmol/L, une PTH à 3,5 N, une cholestase ictérique avec cytolysé hépatique, une TSH effondrée avec une T4 libre normale. Le diagnostic d'HG associé à une probable hyperparathyroïdie primaire était alors retenu. Une correction des troubles hydroélectrolytiques avec une stabilisation de la calcémie à 2,4 mmol/L était obtenue sous hydratation importante par sérum physiologique et sérum glucosé. Les nausées s'amendaient progressivement en 72 heures par un jeûne strict, un apport en métoprolol et chlorpromazine IV. Une fausse couche spontanée survenait à 9 semaines d'aménorrhée. Compte tenu de l'âge de la patiente et de cette hyperparathyroïdie primaire, une cervicotomie était proposée permettant l'exérèse d'un adénome parathyroïdien inférieur droit hémorragique de 7 375 mg.

Lors de la grossesse actuelle, les 3 épisodes de vomissement s'accompagnent d'épigastalgies et pyrosis avec notion d'hématémèse ayant rendu nécessaire la réalisation de 2 fibroscopies digestives montrant une petite érosion œsophagienne sans ulcération dans la zone du cardia, lors de l'examen à 8 SdA, puis une œsophagite érosive grade 2 de Savary à 16 SdA. L'épisode à 12 SdA est marqué par une cholestase avec cytolysé biologique. Lors de l'hospitalisation à 16 SdA, on note une altération de l'état général avec un amaigrissement de 5 kg (passant de 75 à 70 kg pour une taille de 1,65 m). A chaque hospitalisation, l'hémodynamique est conservée, l'apyrexie est constante, on note l'absence d'ictère, de prurit, de goitre ou de signe d'hyperthyroïdie cliniquement retrouvé.

Du point de vue biologique, la déplétion ionique et les signes d'hémoconcentration avec insuffisance rénale fonctionnelle sont de règle. La calcémie et l'albuminémie sont toujours normales, de même que les bilans d'hémostase. La lipasémie est constamment retrouvée normale. Les sérologies EBV des virus des hépatites A, B, C sont négatives. La sérologie CMV témoigne d'une infection ancienne. La concentration plasmatique de l'hormone

thyroïdienne T4 libre apparaît augmentée à 3N avec une T3 libre à 2N (à 12 Sda) et une thyroïdostimuline toujours effondrée.

Les différentes échographies abdominales sont normales.

Le diagnostic d'HG compliquant une grossesse gémellaire est retenu.

Sous traitement symptomatique comportant la réhydratation en i.v. périphérique avec une rééquilibration hydroélectrolytique, la vitaminothérapie B1/B6 et l'administration de métoprolol, les symptômes vont au décours de chaque hospitalisation s'amender. L'œsophagite répondra cliniquement à l'oméprazole.

L'accouchement a lieu au terme de 25 semaines d'aménorrhée par voie basse, par rupture précoce et spontanée des membranes.

La mère donne naissance à deux jumelles prématurées, hypotrophes pesant respectivement 650 et 660 g avec un périmètre crânien de 22 cm.

La première, développe une dysplasie bronchopulmonaire sévère au décours d'une maladie des membranes hyalines, associée à des épisodes itératifs de pneumopathie nosocomiale sur reflux gastro-œsophagien. L'évolution sera favorable avec une extubation à 40 semaines d'âge corrigé et une croissance staturo-pondérale satisfaisante.

On peut noter une rétinopathie sévère avec décollement de la rétine plus marquée à gauche, associée à une hémorragie intra-vitréenne gauche.

La seconde, développe une maladie des membranes hyalines évoluant vers une hémorragie pulmonaire massive compliquée d'un collapsus entraînant le décès, 72 h après la délivrance.

	Cas n° 1	Cas n° 2	Cas n°3		
			H1	H2	H3
Natrémie (mmol/L)	130	133	142	125	137
Kaliémie (mmol/L)	3,4	2,9	3.2	2	2.2
Chlorémie (mmol/L)	96	92	105	67	87
Urémie (mmol/L)	7,1	5,2	10.2	27	7.2
Créatinémie (µmol/L)	54	58	87	146	148
Albuminémie (g/L)	N	N	42	NC	33
Protidémie (g/L)	72	75	76	76	64
Hémoglobine (g/dl)	15	15	13.8	16	13.5
Hématocrite (%)	43	47	41.3	45	39.5
Plaquettes (milliers)	127	403	220	196	297
Lipasémie (UI/L)	355	737	NC		N
ALAT	N	N	4xN	10xN	3xN
ASAT	N	N	3xN	6xN	2.5xN
Taux prothrombine (%)	63	61	79	NC	
Facteur V	96	92	NC		
Facteur VII	74	60			
Facteur X	60	65			
Facteur VII+X	61	52			
Gammaglutamyl transpeptidase (UI/L)	N	N	NC	2.5xN	N
Phosphatases alcalines (UI/L)	N	N	N	N	N
Bilirubinémie totale/conjugée (µmol/L)	N	N	26/4	60/21	48/9
T4 sérique libre (N : 9-24 pmol/L)	38,6	28,8	NC	68.8	16.1
T3 sérique libre (N : 3-9 pmol /L)	N	N	NC	20.7	NC
Thyréostimuline sérique (N : 0,2-3,5 mUI/L)	0,03	0,06	0.19	0.10	0.07

Tableau n°1 : Récapitulatif des données biologiques. (H1, H2 et H3 = hospitalisations successives bilans d'entrées
NC = Non communiquée, N = normale)

Dates d'Hospitalisation	8 SdA	12 SdA	16 Sda
Clinique	Epigastralgies Pyrosis Hématémèse discrète	Epigastralgies Pyrosis	AEG Amaigrissement de 5 Kg Pyrosis Hématémèse discrète
FOGD	Erosion œsophagienne	NF	Œsophagite grade II
Biologie	Hémoconcentration Insuffisance rénale Cytolyse biologique	Hémoconcentration Insuffisance rénale Cholestase biologique Cytolyse biologique T4 = 3 N T3 = 2 N	Hémoconcentration Insuffisance rénale Cytolyse biologique T4 normale TSH effondrée
Traitement	Rééquilibration Hydroélectrolytique Vitaminothérapie B1/B6 METOCLOPRAMIDE + Pansements gastriques	Rééquilibration Hydroélectrolytique Vitaminothérapie B1/B6 METOCLOPRAMIDE + OMEPRAZOLE	Rééquilibration Hydroélectrolytique Vitaminothérapie B1/B6 METOCLOPRAMIDE + OMEPRAZOLE
Evolution	Favorable	Favorable	Favorable

Tableau N°2 : Synoptique du cas N° 3

(Sda = semaines d'aménorrhée, AEG = altération de l'état générale, NF = non faite)

2- EPIDEMIOLOGIE

L'incidence de l'HG varie de 0,3 à 2 pour 100 grossesses par an (1, 12, 25, 31, 34, 55, 63). Ces grandes variations d'incidences s'expliquent en partie par l'absence de définition universellement acceptée de l'HG.

Dans une étude canadienne récente, sur 390 500 naissances, 7 100 cas d'HG étaient répertoriés ; soit une incidence estimée à 1,8 pour 100. Cette étude montre par ailleurs l'importance des vomissements et des nausées lors de la grossesse (cf. figure 1).

L'HG est plus fréquent dans les civilisations occidentales et avec une faible incidence chez les esquimaux et les tribus africaines (31). L'HG semble constituer un problème particulier dans les îles du Pacifique et plusieurs études montrent une augmentation locale de son incidence dans les populations indigènes (Samoan, Tokalan, Fidjien, Raratongan et Tongan) par rapport à différentes ethnies : européennes, asiatiques, indiennes, maori (13, 61).

Les principaux facteurs de risque retenus sont (25, 31, 55, 68) :

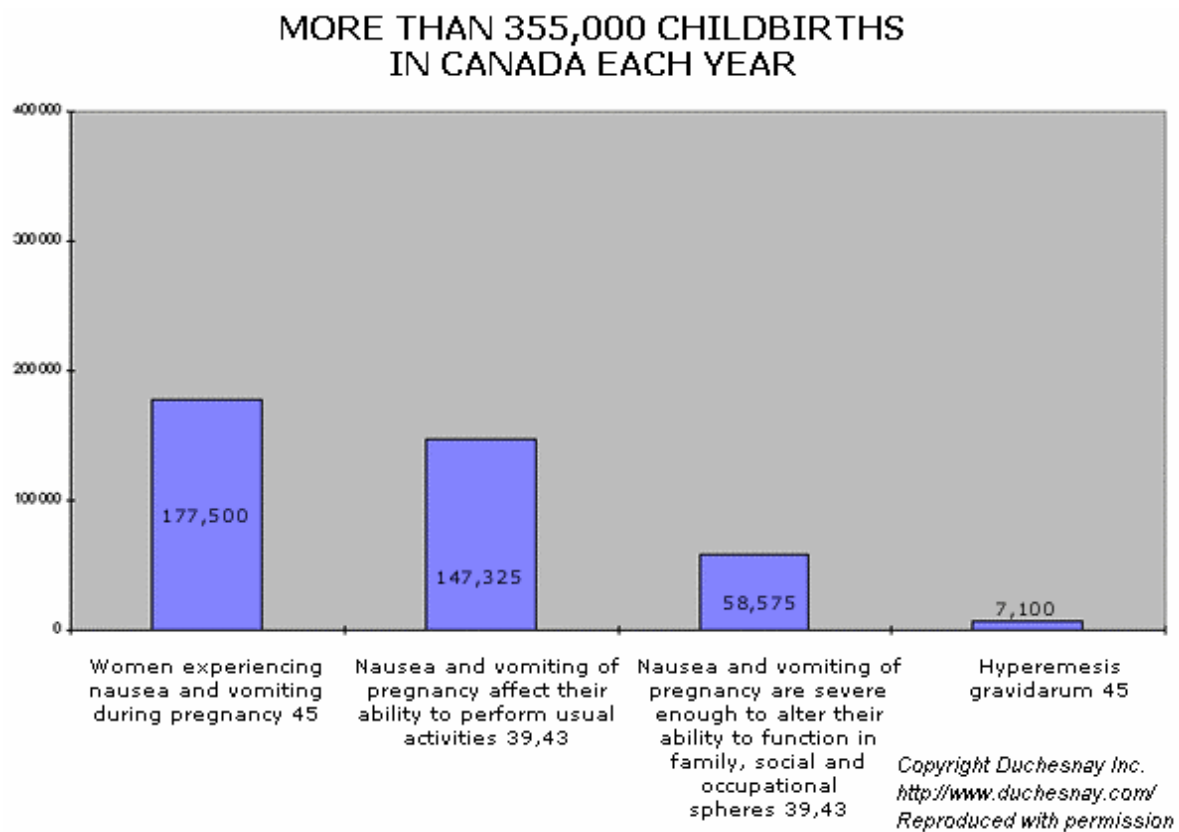
- Surcharge pondérale
- Maladie trophoblastique
- Nulliparité
- Gémellité
- Antécédents de HG dans les grossesses antérieures.

Au contraire, l'âge maternel avancé (supérieur à 35 ans), le tabagisme et les antécédents de fausses couches sont associés à une diminution du risque.

Il n'a pas été montré de corrélation épidémiologique entre l'incidence de l'hyperemesis et la race, le statut socio-économique ou la conception pré-nuptiale (31). Un faible taux a été associé aux périodes de guerre...(25)

Le pic de survenue se situe entre 8 et 12 semaines, pour normalement disparaître avant 20 semaines de gestation (31). L'HG peut disparaître spontanément, sans avoir nécessairement recours à une assistance médicale hospitalière. Dans le passé, cette pathologie conduisait à une morbidité et également une mortalité significatives.

Figure 1



3- MODALITES DIAGNOSTIQUES

L'HG est un diagnostic d'exclusion relevant d'un faisceau d'arguments clinico-biologiques sans qu'aucun test spécifique ne puisse le valider. Il impose donc systématiquement la discussion des autres diagnostics différentiels en retenant systématiquement que tous vomissements débutant après 20 semaines de gestation n'est pas un HG.

3 – 1 : Caractéristiques Cliniques

La clinique est dominée par des vomissements incoercibles et prolongés entraînant :

- Altération de l'état général : asthénie intense, anorexie, perte de poids supérieure à 5%.
- Déshydratation avec tachycardie et hypotension orthostatique pouvant aboutir à un choc hypovolémique avec collapsus (60).
- Fonte musculaire et myalgies, par dénutrition.

Une hypersalivation peut être associée.

La thyrotoxicose clinique, malgré la fréquence des anomalies du bilan thyroïdien biologique, reste rare (10, 47). Ces femmes n'ont pas d'antécédents de maladie thyroïdienne avant leur grossesse et le goitre est habituellement absent.

Les douleurs abdominales sont dans la majorité des cas absentes et leur présence inhabituelle oblige à rechercher et à éliminer une autre étiologie.

De rares cas d'ictère cholestatique sont rapportés (72, 74). Leur survenue au décours d'HG et leur disparition rapide dès l'arrêt des vomissements les différencient des autres causes d'ictères gravidiques (22).

3-2 : Caractéristiques biologiques

Certaines anomalies biologiques, bien qu'inconstantes, font partie intégrante de la définition de l'HG : La cétonurie, l'hyponatrémie, classiquement associée à une hypokaliémie avec alcalose hypochlorémique, des signes d'hémoconcentration avec augmentation du taux d'hématocrite, de la protidémie, et, éventuellement évoquant la sévérité de l'HG, une insuffisance rénale fonctionnelle.

Une acidose métabolique peut être observée dans des HG sévères.

L'hyperthyroïdie, avec une augmentation inconstante de l'hormonémie circulante (T4 et T3 libres) et une TSH abaissée, voire effondrée, est extrêmement fréquente. Sa prévalence a été estimée à 66% dans une série prospective de 72 malades (47). Ces anomalies du bilan thyroïdien se normalisent avec la disparition des vomissements. Les anticorps antithyroïdiens sont négatifs.

Une perturbation des tests hépatiques a été rapportée dans 16 à 25% des cas (82). Les manifestations hépatiques les plus habituelles sont une augmentation de l'activité sérique des aminotransférases prédominant sur les ALAT, atteignant parfois 30 fois la limite supérieure de la normale, et une augmentation le plus souvent modérée de la bilirubinémie conjuguée (3, 82).

L'hypoprothrombinémie est due à un déficit en facteurs dépendants de la vitamine K avec un facteur V normal (4).

Une élévation modérée de l'amylase et de la lipase sérique, habituellement de 2 à 3 fois la normale, retournent à la normale après disparition des vomissements.

Les carences vitaminiques multiples, non systématiquement recherchées, ont été observées chez plus de 60% des patientes en HG (taux sériques faibles en thiamine, riboflavine, vitamine B6, vitamine A et retinol-binding protein) (124). Par contre des valeurs élevées, notamment en vitamine C, calcium, albumine, hématocrite et hémoglobine peuvent témoigner de l'état de déshydratation, sans pour autant éliminer leur carence.

L'hyperparathyroïdie a été décrite mais reste rare. Elle devrait être prise en compte en cas d'hypercalcémie (14, 96).

3-3 : Diagnostics différentiels

Les principaux diagnostics différentiels sont répertoriés dans le tableau 3.

Causes gastro-intestinales	Oclusion intestinale Péritonite aiguë Appendicite Cholécystite Angiocholite par migration lithiasique Pancréatite aiguë Gastro-entérites infectieuses Hépatite aiguë Colites inflammatoires Maladie ulcéreuse peptique
Causes génito-urinaires	Insuffisance rénale Pyélonéphrite Colique néphrétique Torsion d'annexe
Causes neurologiques	Migraine Hypertension intracrânienne Tumeurs du système nerveux central Lésions vestibulaires
Causes métaboliques	Diabète (acidocétose) Insuffisance surrénale aiguë Hypercalcémie Thyrotoxicose Hyponatrémie (hyperhydratation intracellulaire)
Pathologies liées à la grossesse	Stéatose aiguë gravidique du troisième trimestre de grossesse Prééclampsie Mole hydatiforme
Causes médicamenteuses	Toxicité ou intolérance
Causes psychologiques	Anorexie mentale Boulimie Diverses névroses

Tableau n° 3 : Diagnostics différentiels

3-4 : Modalités évolutives

3-4-1 : Complications fœtales

Plusieurs études ont rapporté que les nausées et vomissements dans le premier trimestre de grossesse étaient associés à un bon pronostic avec une diminution du risque de fausses couches, de mort périnatale, de prématurité, de bas poids de naissance (11, 31, 68, 128). L'HG serait ainsi souvent considéré comme un facteur protecteur (11).

Une large étude contrôlée, recrutant sur une période de 7 ans (de 1984 à 1991) 138 femmes présentant un HG avant 20 semaines de grossesse, n'a pas trouvé de différence significative entre les trois groupes (HG modéré, HG sévère, groupe contrôle) sur le poids de naissance, les anomalies congénitales, l'incidence de prématurité, la faiblesse du score d'APGAR, la fréquence des admissions en soins intensifs néonataux (54).

D'autres études ont décrit des résultats inverses, avec une augmentation du risque de retard de croissance et de malformations fœtales dans l'HG sévère (19, 53). DEPUE a noté une augmentation des malformations du système nerveux central, du squelette et de la peau chez des femmes avec HG (25).

Chez les femmes hospitalisées itérativement pour HG, certains ont constaté, outre l'existence chez la mère de troubles nutritionnels sévères avec un poids corporel réduit, un poids de naissance du nouveau-né également abaissé (45).

Dans les cas d'HG responsables d'encéphalopathie de Wernicke, l'association à une mort fœtale a été décrite dans 40% des cas (104).

3-4-2 : Complications maternelles

L'HG fut, jusqu'à l'avènement de la réhydratation intraveineuse, fréquemment responsable de mort maternelle (31). La mortalité a ainsi progressivement baissé de 159 par million en 1930, à 3 par million en 1951, pour ne devenir qu'exceptionnelle de nos jours (55). Trois décès maternels ont été rapportés à l'HG depuis 1991 au Royaume-Uni, liés aux complications sérieuses pouvant survenir pendant la grossesse (24).

La complication, la plus fréquemment rapportée ces dernières années est l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke (encéphalopathie induite par l'HG) : une trentaine de cas ont été publiés dans la littérature (8, 104).

Elle est causée :

- 1- Par une carence d'apports en thiamine (vitamine B1) lors des vomissements prolongés et une nutrition inadaptée.
- 2- Par l'accroissement des besoins en vitamine B1 : notamment lors de l'apport de glucose par perfusion sans thiamine.

L'encéphalopathie de Gayet-Wernicke est quelquefois associée à la myélinose centro-pontine ; quatre cas ont été rapportés. Cependant, aucun d'entre eux n'était associé à une natrémie inférieure à 126 mmol/L (8, 92, 97, 117).

Des auteurs ont suggéré qu'un déficit en thiamine peut rendre plus sensibles les gaines de myéline centro-pontines aux variations de la natrémie. Par ailleurs, l'hyponatrémie ($\text{Na}^+ < 120$ mmol/L) reste une cause de léthargie, d'arrêt respiratoire, et, une hyponatrémie sévère ou sa correction rapide peuvent entraîner une myélinose centro-pontine.

D'autres complications sont constatées :

- Avulsion splénique (90).
- Rupture œsophagienne (131).
- Syndrome de Mallory-Weiss compliqué d'hématémèse.
- Un cas inhabituel de pneumomédiastin et de pneumothorax bilatéral (112).
- Neuropathie périphérique causée par un déficit en vitamine B6 et B12.
- Vasospasmes d'artères cérébrales (64).
- Rhabdomyolyse (38).
- Déficit en vitamine K : Une femme à 15 semaines de gestation présente une HG associée à un épisode d'épistaxis sévère (101).
- Un syndrome de Mendelsson fatal (24).

**4- THEORIES ETIOLOGIQUES ET
PHYSIOPATHOLOGIQUES**

L'étiologie spécifique de l'HG reste obscure malgré les recherches internationales entreprises durant ces trois dernières décennies.

Les auteurs portent un intérêt ciblé sur trois théories principales : hormonale, motrice œso-gastrique et psychologique.

4-1 : Théorie Hormonale

4-1-1 : Rôle des β -hCG

L'hormone «human chorionic gonadotropin » (hCG) est une glycoprotéine composée de deux sous-unités alfa et bêta liées de façon non covalente.

Cette molécule a un impact clinico- biologique certain :

- La survenue des nausées et vomissements, entre 6 et 12 Sda, coïncide avec le pic de concentration en hCG (66, 78).
- La concentration en hCG varie directement avec la sévérité des vomissements (48). On note ainsi une augmentation plus importante de concentration dans l'HG, notamment celle de la sous-unité β , et sans augmentation significative de la sous-unité α , comme dans la maladie trophoblastique gestationnelle (49, 67).

4-1-1-1 : Mode d'action de la β -hCG

Le mode d'action est probablement mixte :

1- Indirect par un effet sur la stéroïdogénèse :

L'hCG stimule le corps jaune à la production d'œstradiol et de progestérone, via leurs récepteurs LH-CGR (LH-Chorionic Gonadotropin Receptor), par homologie de structure avec l'hormone lutéinisante « LH » et joue un rôle promoteur dans l'aromatisation des stéroïdes du placenta (48, 122).

Les œstrogènes, comme la progestérone, sont des inducteurs connus de nausées et vomissements. C'est ainsi qu'on explique la majoration des risques de vomissements en cours de grossesse chez les femmes nullipares, en surcharge pondérale (BMI >24 kg/m²) et non fumeuses, en raison de leurs taux d'œstrogènes plasmatiques et urinaires élevés (25).

Une augmentation significative de la concentration en œstrogènes est souvent constatée chez les patientes en hyperemesis sévère.

L'hCG pourrait être indirectement responsable des vomissements par l'augmentation des concentrations d'œstradiol (48).

Cependant, le rôle des œstrogènes est controversé par d'autres auteurs qui n'ont pas observé de corrélation entre ces taux plasmatiques et la sévérité des nausées et vomissements (62, 78).

La progestérone serait-elle émétisante par son action dépressive sur l'activité du muscle intestinal, en ralentissant la vidange gastrique ? Son pic plasmatique durant le premier trimestre de grossesse survient au moment du pic d'incidence de survenue des nausées et vomissements. Mais des études n'ont pas démontré de différences dans les taux plasmatiques de progestérone entre des femmes enceintes symptomatiques et asymptomatiques (25, 114).

2- Direct :

Une étude non publiée a montré que l'hCG cause un flux d'ions à travers la membrane des cellules ovariennes en stimulant leurs récepteurs «LH-CGR».

Les femelles de rat possèdent des récepteurs équivalents aux récepteurs ovariens le long du tube digestif, facilement détectés par des méthodes immuno-histochimiques utilisant des anti-séras reconnaissant chacun un épitope spécifique du LH-CGR. Des auteurs ont constaté ainsi la présence de ces récepteurs, au niveau :

- Des glandes de Brünner, des ganglions parasymphatiques, des cellules cryptiques, des muscles lisses et des vaisseaux sanguins du duodénum.
- Dans les acini, les canaux intra-lobulaires et les vaisseaux sanguins du pancréas.

Une confirmation fut apportée par l'analyse Western Blot qui consiste à analyser des extraits de protéines membranaires du duodénum, pancréas et des ovaires des femelles de rat.

Après l'administration d'un bolus, in vivo, d'hCG chez ces femelles, une augmentation significative des sécrétions en HCO_3^- et en K^+ duodénales et pancréatiques était observée. Cette étude a prouvé que l'hCG peut stimuler la sécrétion d'ions duodénaux et pancréatiques, le plus probablement, via les récepteurs LH-CGR like, présents dans ces deux organes. Ces sécrétions pourraient à leur tour, stimuler des mechano-récepteurs présents tout le long du tube digestif, et déclencher des vomissements réflexes par distension et activation du tractus gastro-intestinal (95). Cette sécrétion active en HCO_3^- et en ions K^+ expliquerait ainsi l'acidose métabolique et l'hypokaliémie présentées par les femmes en hyperemesis gravidarum.

Les «morning sickness» seraient liés à une accumulation nocturne de sécrétions dans le tractus digestif et provoquer brutalement au lever une distension du tube digestif entraînant le réflexe de vomissements.

4-1-1-2 : Action thyrotrope de la β -hCG

L'hCG serait responsable de l'hyperthyroïdie biologique par une action thyrotrope liée à une homologie de structure entre les molécules hCG et TSH, ainsi que pour leur récepteur respectif expliquant l'action de l'hCG sur les récepteurs TSH.

Cette action est prouvée non seulement in vitro (135) :

- L'hCG purifiée ainsi que la TSH augmentent la captation iodée et la production d'AMP cyclique sur une lignée de cellules thyroïdiennes de rats.
- Sur la stimulation de la captation iodée, l'organification et la sécrétion de la T3 sur des follicules thyroïdiens humains.

Elle est également prouvée in vivo (48) : la concentration en hCG est significativement corrélée au degré de stimulation thyroïdienne et inversement corrélée aux taux de TSH (le degré de stimulation thyroïdienne est traduite par l'incorporation iodée et la production d'AMP cyclique).

GLIENOER en 1997 a estimé qu'une augmentation de 10 000 UI/L de l'hCG circulante entraîne une augmentation de la T4 libre dans le sérum de 0.6 pmol/L soit 0.1 ng/dl et une diminution de la TSH de 0.1 mUI/L (42).

Tous les auteurs ne trouvent cependant pas de différence significative dans les concentrations d'hCG responsables de l'HG et de la stimulation thyroïdienne.

Ainsi certains soutiennent la théorie d'isoformes spécifiques d'hCG pouvant jouer un rôle dans la prévalence de l'HG et des effets thyrotropiques.

Une étude portant sur 79 parturientes réparties en 4 groupes (sans vomissements, avec vomissements, en HG, avec hyperthyroïdie clinique), a confirmé d'une part, l'absence de corrélation entre les concentrations d'hCG et la stimulation de l'activité thyroïdienne, et d'autre part, a mis en évidence, par une étude en chromatographie de la structure d'hydrate de carbone de la molécule hCG, que l'HG semblait lié à une synthèse accrue d'hCG plus riche en mannose, et qu'une hCG asialo-carbohydratée était significativement augmentée en cas d'hyperthyroïdie (135).

Une autre étude a constaté une proportion augmentée des isoformes acides d'hCG ($\text{pH} < 4$) et une corrélation étroite avec l'importance de l'augmentation de la T4 et la diminution

de la TSH, chez les femmes en HG comparées aux femmes témoin enceintes. Ces résultats étaient indépendants de l'ethnie, lorsqu'elle comparait des femmes européennes et samoan (62). Dans cette étude l'élévation significative des taux d'œstradiol chez les femmes avec HG n'était pas retrouvée, alors qu'il existait une corrélation entre les concentrations d'œstradiol et les taux d'hCG moins acides ($4.01 < \text{pH} < 5.2$).

Ces auteurs ont émis l'hypothèse :

- Que les isoformes d'hCG moins acides stimuleraient via le récepteur LH-CGR la production d'œstradiol.
- Que les isoformes acides ($\text{pH} < 4$) pourraient être responsables des nausées et vomissements, soit par des effets directs sur le système nerveux central ou sur la motilité intestinale.

Tous ces résultats montrent que la molécule hCG est hétérogène et que l'hCG totale du sérum durant la grossesse est un mélange :

- D'hCG intacte
- D'hCG coupée
- De sous-unités β et α libres intactes
- De sous-unités β libres coupées.

Toutes ces chaînes ont un nombre d'isoformes variables avec des différences dans l'extension de glycosylation, le degré de sialylation terminale ou dans la séquence des acides aminés de la protéine (9).

Cette hypothèse est soutenue par le fait que la maladie trophoblastique, comprenant la mole hydatiforme (grossesse molaire), pathologie bénigne pouvant se compliquer et donner lieu à un choriocarcinome, est associée :

- A une haute proportion d'HG
- A l'existence de quelques signes cliniques d'hyperthyroïdie ou de tableau typique et complet d'hyperthyroïdie avec goitre diffus mais sans ophtalmopathie (28).

Des concentrations sériques élevées d'isoformes basiques ou acides d'hCG, en comparaison aux grossesses non pathologiques, sont observées (132, 134).

Les isoformes basiques ont une plus grande affinité pour les récepteurs à la TSH dans des études in vitro (56, 135).

Cependant, in vivo, si la stimulation de l'activité de la glande thyroïde est corrélée au pourcentage d'hCG basique partiellement desialée dans le sérum, leur demi-vie, grandement réduite par rapport aux isoformes acides, pourrait expliquer le plus grand potentiel des isoformes acides à stimuler la glande thyroïde.

Les nausées et vomissements cessent avec l'évacuation de la mole hydatiforme (28).

RODIEN a décrit dans son étude qu'une mère et sa fille avaient, de façon récurrente à chaque gestation, une thyrotoxicose clinique et biologique, au point d'avoir recours aux antithyroïdiens ; associée à un hyperemesis sévère en dépit de concentrations en hCG normales. Les deux patientes étaient hétérozygotes pour une mutation dans le domaine extracellulaire du récepteur thyrotropique. La mutation était une substitution de guanine par une adénine au codon 183 se traduisant par le remplacement d'un résidu de lysine par de l'arginine.

Ce récepteur mutant identifié, exprimé par des cellules ovariennes d'hamsters chinois par méthodes transgéniques, était environ 30 fois plus sensible que le récepteur naturel de l'hCG (en mesurant la production d'AMP cyclique) (102).

Mais plusieurs études sont nécessaires pour déterminer l'incidence de cette mutation dans la population générale.

4-1-2 : Hyperthyroïdie et HG : Association ou lien de causalité ?

Des perturbations du bilan thyroïdien sont habituelles au cours de la grossesse dans le sens d'une hyperthyroxinémie euthyroïdienne par excès de protéines vectrices. Mais la T4 libre et la TSH restent habituellement dans les limites de la normale. La TSH est abaissée au cours d'une grossesse normale dans 15% des cas environ . Mais l'incidence de l'hyperthyroïdie chez une femme enceinte est faible, estimée à 0,2%, toutes causes confondues (80).

En cas de mole hydatiforme, ou dans des conditions non pathologiques (gestations multiples, monofœtales avec nausées et vomissements modérés, voire asymptomatiques), la TSH peut être abaissée , voire être indétectable.

L'hyperthyroïdie biologique dans l'HG est présente dans environ 70% des cas (10, 47). Cette hyperthyroïdie est transitoire. Elle survient puis disparaît en général en même temps que l'HG, alors que la grossesse progresse. Un cas a été publié où les vomissements et l'hyperthyroïdie persistent jusqu'à la fin de la grossesse (40).

Certains ont trouvé une concordance de 85% entre l'élévation de la thyroxine et la diminution de la TSH dans l'HG, avec une triiodothyronine libre inconstamment élevée, et ont identifié une association significative entre le degré de stimulation thyroïdienne et la sévérité des

vomissements. Cependant, dans 30 % des cas, les femmes enceintes avec vomissements ne présentaient pas d'hyperthyroïdie biologique, et parfois les vomissements persistaient après la résolution de l'hyperthyroïdie biologique (47).

Dans l'hyperthyroïdie, les patients ont rarement des vomissements. Il est donc difficile d'établir une relation de cause à effet entre hyperthyroïdie et vomissements, mais une cause commune n'est pas à écarter.

L'association de l'HG et de la thyrotoxicose clinique a été rarement décrite. Les vomissements seraient, dans ces cas-là, un symptôme cardinal de thyrotoxicose (103) et seraient liées à l'augmentation prédominante de la T3 libre.

Cependant, dans la majorité des cas d'HG, on constate l'absence de traduction clinique de l'hyperthyroïdie biologique, pourtant fréquemment associée. Ceci serait expliqué, pour certains auteurs, par la diminution de la conversion périphérique de la T4 libre en T3 libre, en cas d'HG.

4-2 : Théorie Motrice : Les Facteurs œso- gastriques

4-2-1 : Niveau œsophagien

Il est établi que les modifications hormonales de la grossesse entraînent une diminution de la continence du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO), expliquant la fréquence du reflux gastro-œsophagien et contribuant aux nausées et vomissements. La pression du SIO diminue régulièrement pendant la grossesse chez plus de 50% des femmes ayant une symptomatologie de reflux gastro-œsophagien (86). Cette pression est anormale durant les trois trimestres de grossesse avec un pic atteint à 36 semaines. Elle se normalise en post-partum (125). La progestérone seule explique cette diminution de la continence du SIO (111, 125).

4-2-2 : Niveau gastrique

La progestérone a un effet myorelaxant intestinal, et peut inhiber la vidange gastrique en début de grossesse lorsque ses taux sont les plus élevés. Son mécanisme d'action est imprécis.

L'hypothèse d'un ralentissement de la vidange gastrique durant la grossesse a été contredite dans trois études :

- En scintigraphie, il n'existait pas de différence chez des femmes enceintes, avant l'avortement et 6 semaines après, en comparaison à un groupe contrôle (110).
- Par méthode utilisant un colorant traceur (le phénol red), le retard de vidange n'intervenait significativement que durant le travail mais pas pendant le premier trimestre de grossesse en comparaison à des femmes non enceintes (23, 76, 94, 109, 130).
- La première étude contrôlée de la vidange gastrique des solides chez la femme enceinte (dont 14 patientes avec HG et 10 patientes enceintes asymptomatiques) n'a pas montré que la vidange gastrique des solides était significativement retardée chez les femmes enceintes symptomatiques comparées aux femmes témoin, mais était significativement accélérée chez les femmes en HG, en corrélation avec l'hyperthyroïdie.

La grossesse n'est donc pas associée à une diminution de la vidange gastrique (77).

Plus attractive semble être l'hypothèse de perturbations de l'activité électrique rythmique du muscle gastrique. L'électrogastogramme (EGG) enregistre l'activité tout le long de l'estomac par des électrodes placées sur la paroi abdominale (41). Normalement, les ondes électriques se propagent à une fréquence de 3 cycles par minute de la partie proximale du corps gastrique à l'antrum distal (100).

On distingue ainsi :

- La bradygastrie : < 2 cycles par minute
- La tachygastrie : > 5 cycles par minute

Cette activité électrique, mesurée chez 32 patientes enceintes avec et sans nausées durant le premier trimestre de grossesse, comparée à celle enregistrée en période post-partum et à un groupe contrôle, a mis en évidence :

- Des troubles du rythme gastrique chez 81% des femmes enceintes symptomatiques avec retour à la normale du rythme en post partum.
- L'absence de différence dans l'intensité des nausées quelques soient les troubles du rythme observés (70).

Dans une étude publiée en 1996, WALSH a démontré que les anomalies du rythme gastrique pouvaient être reproduites par l'administration de progestérone chez des femmes non enceintes, permettant de faire ainsi le lien entre la part hormonale et motrice (127).

4-2-3 : Rôle de l'*Helicobacter pylori*

Certains auteurs soutiennent l'hypothèse que l'*Helicobacter pylori* (Hp) peut jouer un rôle dans l'HG. En effet, l'immunodépression de la grossesse est susceptible d'aggraver la gastrite à Hp.

De janvier 1995 à novembre 1996, 105 patientes autrichiennes en HG ont été enrôlées dans une étude prospective. Leurs concentrations sériques en IGG anti-Hp étaient comparées à un groupe contrôle au même âge gestationnel. Les concentrations étaient positives chez 95 des 105 patientes en HG (soit 90,5%), contre 60 des 129 patientes contrôle (soit 46,5%), avec des titres moyens de $74,2 \pm 23,6\%$ dans le groupe HG contre $24,3 \pm 4,4\%$ dans le groupe contrôle (37).

Une étude similaire pratiquée par une équipe turque publiée en 1999, a confirmé que l'infection à Hp semblait être significativement associée à l'HG (69).

Quelques observations publiées ont rapporté une amélioration de l'HG par le traitement d'éradication de l'Hp chez des femmes en HG réfractaire chez qui le portage d'Hp était fortuitement découvert (30, 59).

Une étude multicentrique française en 2000 sur 276 femmes enceintes, n'a pas retenu l'infection à Hp comme un facteur de risque des vomissements gravidiques, sans pour autant avoir étudié spécifiquement le sous-groupe de l'HG (26).

4-3 : Théorie Psychologique

Si pour FAIRWEATHER les facteurs psychiatriques étaient impliqués dans plus de 80% des cas d'HG, cette théorie repose principalement sur des observations cliniques et quelques études contrôlées réalisées sur des échantillons limités en taille (31).

Plus d'études sont nécessaires pour clarifier cet impact psychologique et l'effet des différents modes de traitement. Il y a un besoin d'études prospectives à plus grande échelle en recrutant des femmes ne recevant pas ou peu de médication en portant une attention sur des facteurs psychologiques influençant la réponse.

Les vomissements représentent un rejet inconscient de la grossesse (31). Le dégoût et le rejet sont exprimés, via le tractus digestif. Par conséquent, l'opposition à la grossesse est exprimée par des vomissements (65).

L'HG est plus fréquente chez des femmes émotionnelles ayant des troubles de la personnalité (6, 31, 51) :

- Immaturité
- Dépendance maternelle
- Hystérie
- Dépression
- Anxiété

L'HG est aussi souvent décrit dans la littérature comme une conversion ou une somatisation (40, 65). Vomir est une conduite qui permet d'éviter ou d'échapper à une situation stressante et intolérable, comme dans la conversion où le conflit est transformé en un symptôme physique (29).

Un bénéfice secondaire similaire à celui observé dans les troubles de conversion paraît recherché par les femmes en HG. Il est fréquent d'observer 2 composantes :

1. L'attention et la sympathie de la famille et des amis.
2. L'agressivité envers leur époux.

L'HG prend parfois l'aspect d'une réaction de protestation contre la grossesse, résultat de conflits psychiques dérivant de problèmes familiaux et maritaux (32). Il survient dans un contexte de relation maritale pathologique entretenue par un rejet mutuel. Les femmes avec HG sont souvent célibataires et ne planifient pas leur grossesse (123).

IATRAKIS a interrogé 102 patientes dans les 12 premières semaines de grossesse et rapportait une corrélation entre l'HG et :

- Une alimentation inappropriée : repas copieux et rares.
- Une pauvre communication avec leur compagnon.
- Une pauvre communication avec l'obstétricien.
- Une information insuffisante sur la grossesse, l'accouchement, la santé du bébé entraînant un stress (58).

La présence d'un stress environnemental et l'absence de soutien social sont fréquemment rapportées chez les patientes souffrant d'HG. Cette constatation est la base d'une perspective biopsychosociale (65).

Il est donc probable qu'un impact socio-économique affecte ces femmes enceintes malades. Les femmes ayant une activité professionnelle sont plus sensibles à cette maladie que les femmes au foyer : une étude prospective portait sur 363 patientes enceintes avec HG ; parmi

elles, 206 étaient salariées, 35% d'entre elles passaient en moyenne 62 heures loin de leur travail à cause des nausées et vomissements (40).

L'incidence et la sévérité de l'HG avaient diminué pendant les 2 guerres mondiales comme si les symptômes devenaient plus tolérables en temps de détresse sociale (34).

5- MODALITES THERAPEUTIQUES

5-1 : Règles Hygiéno-diététiques

Les recommandations diététiques, purement empiriques, sont systématiquement proposées sur l'expérience de quelques femmes ayant réduit la sévérité de leurs nausées grâce à des changements simples de leur régime alimentaire :

- Repas aux heures où les nausées sont les moins sévères (le matin avant le lever).
- Eviter de sentir la nourriture et limiter le temps passé dans la cuisine en raison de l'hyperolfaction fréquente chez les patientes souffrant d'HG (2).
- Repas légers, fréquents et plutôt sucrés.
- Eviter les nourritures grasses, frites ou épicées.

Il est essentiel d'insister sur l'importance de boire régulièrement des petites quantités d'eau entre les repas.

La supplémentation en fer au premier trimestre de grossesse doit être suspendue, car elle contribue à provoquer des nausées et vomissements ainsi que des douleurs abdominales.

Ces recommandations de «bon sens» n'ont jamais fait l'objet d'études contrôlées (50, 89).

5-2 : Hospitalisation

L'HG nécessite dans la plupart des cas une hospitalisation pour une meilleure surveillance materno-fœtale. Mais une prise en charge en ambulatoire peut être une alternative à une hospitalisation systématique. La prise en charge à domicile est sans danger et efficace, avec un coût significativement réduit (84).

5-3 : Réhydratation et Vitaminothérapie

Le pilier du traitement comprend une correction de l'hypovolémie et des perturbations en électrolytes par un apport intraveineux. Rien ne devrait être donné par voie entérale jusqu'à que soit corrigée la déshydratation.

On proposera :

- Des produits à base de dextrose (contenant 30 mmol/L soit 2g/L de NaCl et 5% de glucose).
- Du sérum salé physiologique 0,9% (contenant 150 mmol/L soit 9g/L de NaCl).

- Du Ringer lactate pour traiter l'hyponatrémie, tout en évitant les solutions salées hypertoniques même en cas d'hyponatrémie sévère, car une correction trop rapide des besoins en sodium entraînerait une myélinolyse centro-pontine.

Les besoins en électrolytes sont à adapter aux niveaux sériques de sodium et de potassium.

Les produits à base de dextrose doivent être utilisés seulement après l'apport de thiamine, pour prévenir l'encéphalopathie de Wernicke. Les doses requises sont adaptées aux besoins quotidiens de la femme enceinte et sont mesurées à 1.5 mg/j (8).

La vitamine B1 sera ainsi délivrée :

- Soit par voie orale (si celle-ci est possible) : 25 à 50 mg 3 fois / j.
- Soit en i.v.: 100mg de thiamine diluée dans 100cc de solution salée à 0,9%, à passer en 30 min à 1h seulement 1 fois par semaine (88).

La plupart des femmes présentent une amélioration rapide des nausées avec l'hydratation intraveineuse et cette amélioration peut être maintenue pendant plusieurs jours, même sans autre mesure.

Si les vomissements et la déshydratation persistent, une hydratation intermittente sera alors nécessaire.

Des perfusions périodiques peuvent être réalisées à domicile.

5-4 : Antiémétiques

5-4-1 : Antiémétiques et grossesse

Les antiémétiques ne devraient être proposés qu'aux femmes ne répondant pas à un apport hydroélectrolytique isolé, car en général les études ne peuvent pas totalement écarter un risque tératogène à l'exposition aux antiémétiques in utero.

Les études animales ne peuvent pas prédire avec précision l'effet tératogène chez les êtres humains. Par ailleurs, tester une molécule chez la femme enceinte se heurte aux règles éthiques et médico-légales. Les risques sont donc estimés à partir d'études de cohorte et d'études cas-témoins, moins précises, mais ayant permis de classer les drogues en cinq catégories (A, B, C, D, X) en fonction de leur effet tératogène potentiel (tableau 4 et 5) (75).

Habituellement, les antiémétiques ne sont pas prescrits avant 12 à 14 semaines de grossesse, sauf chez les femmes souffrant d'HG. (La classique période tératogène correspond à l'embryogenèse, soit les 10 premières semaines de la grossesse).

Dans tous les cas, l'utilisation de ces drogues doit être précédée d'une explication complète et compréhensible à la patiente sur les bénéfices attendus et les risques potentiels. Un consentement éclairé doit être obtenu.

CATEGORIE A	Pas de risque fœtal, études contrôlées chez l'homme
CATEGORIE B	Pas de risque chez l'animal Etudes insuffisantes chez l'homme ou Des risques chez l'animal non soutenus chez l'homme
CATEGORIE C	Risque chez l'animal, études insuffisantes ou manquantes chez l'homme ou Pas d'étude chez l'animal ou l'homme
CATEGORIE D	Malformations précises fœtales dans des études chez l'homme Bénéfices > Risques
CATEGORIE X	Contre-indication pendant la grossesse Malformations chez l'animal et l'homme Risques > Bénéfices

Tableau 4 : Classification des drogues en fonction de leur tératogénicité potentielle.

MOLECULE	NOM COMMERCIAL®	CLASSE	COMMENTAIRES
Pyridoxine	Vitamine B6	A	Sécurité, efficacité
ANTI-HISTAMINIQUES (disponibles seuls, ou en association pour la Doxylamine avec la Vit B6 (au Canada))			
Doxylamine	Donormyl	B	Sécurité, efficacité
Cyclizine		B	Etudes contradictoires sur : Sécurité, efficacité
Meclizine			
Dimenhydrinate	Nausicalm	B	
Diphenhydramine	Nautamine	B	
Promethazine	Phénergan	C	Efficacité clinique
ANTAGONISTE DOPAMINERGIQUE, PROKINETIQUE			
Metoclopramide	Primperan	B	Sécurité, efficacité
ANTICHOLINERGIQUE			
Scopolamine	Génoscolamine	C	Malformations congénitales chez l'animal.
PHENOTHIAZINES (neuroleptique)			
Prochlorperazine Chlorpromazine	Lagarctil	C	Efficacité clinique
AGENT PROKINETIQUE			
Cisapride	Prépulsid	C	Embryotoxicité, fœtotoxicité chez l'animal. CI absolue actuellement dans cette indication
BUTIROPHENONE : Antagoniste dopaminergique (neuroleptique)			
Droperidol	Droléptan	C	Associé au diphenhydramine : efficace Sans effet secondaire dans une étude
Antagoniste sérotoninergique			
Ondansetron	Zofren	C	Etude limitée, des résultats contradictoires Sur l'efficacité.

Tableau 5 : Classifications des principaux antiémétiques utilisés chez la femme enceinte

Des études ont montré une absence de tératogénicité avec :

1 - Les antagonistes dopaminergiques :

métoclopramide (PRIMPERAN®), domperidone (MOTILIUM®) (81)

2 - Les phénothiazines :

chlorpromazine (LARGACTIL®), prochlorpérazine (43)

3 - Les antiH1 :

prométhazine (PHENERGAN®), cyclizine ; une métaanalyse de 24 études incluant plus de 200 000 femmes exposées aux antihistaminiques, surtout en cas de nausées et vomissements modérés dans le premier trimestre de grossesse, n'a pas montré d'augmentation du risque tératogène mais plutôt un effet protecteur (113).

Les vitamines ont montré leur efficacité dans le traitement des nausées et vomissements notamment les vitamines B6 (99, 108), C (79) et K.

La vitamine B6 est une coenzyme qui intervient dans le métabolisme des lipides, des hydrates de carbone et des acides aminés, mais aucune relation n'a été trouvée entre les taux de vitamine B6 et les nausées et vomissements au cours de la grossesse (99). Cependant une récente étude randomisée, effectuée en double aveugle, placebo, versus groupe bénéficiant du traitement a montré l'efficacité de cette vitamine chez 59 femmes, avec une réduction significative des nausées sévères et une diminution de la fréquence des vomissements (73).

Le Bendectin®, contenant cette vitamine B6 associée à la doxylamine, fut le premier antiémétique et le seul à être commercialisé dans cette indication aux Etats-Unis en 1956. Il fut retiré du marché en 1983 par son propre fabricant suite à des rumeurs sur sa possible responsabilité dans des malformations congénitales. Des études rétrospectives et prospectives comprenant plusieurs grandes études épidémiologiques n'ont cependant pas réussi à établir sa tératogénicité (93, 108). Il reste commercialisé au Canada (Diclectin®), où il est souvent utilisé en première ligne.

En Australie, la prométazine est la molécule la plus fréquemment prescrite chez les femmes enceintes souffrant de nausées et vomissements (2).

Le diazépam et d'autres benzodiazépines ont été largement étudiés mais les résultats restent contradictoires.

Une équipe italienne, sur une étude randomisée et contrôlée, a recruté 50 femmes souffrant d'HG et a observé que l'ajout de diazépam au traitement habituel (hydratation, apport d'électrolytes et vitamines) réduisait significativement les nausées et le temps

d'hospitalisation, sans effet tératogène comparé au groupe contrôle. Une significative réduction des vomissements était observée dans les deux groupes (27).

5-4-2 : Antiémétiques et HG

Il y a peu d'études de l'effet des antiémétiques sur l'HG.

Les recommandations actuelles s'inspirent de l'effet de divers agents sur les nausées et vomissements gestationnels (cf. tableau 6).

Dans l'ensemble, tous les antiémétiques classiques réduisent significativement les nausées et vomissements pendant la grossesse. Le tableau 6 rend compte du résultat bénéfique des différentes études publiées.

GOODWIN propose, afin de limiter les risques tératogènes, de commencer le traitement de l'HG par une perfusion de 10 à 50 mg de vitamine B6 toutes les 8 heures. Si aucun bénéfice n'est observé après quelques jours, il propose d'associer de la doxylamine dosée à 25 mg/j. En cas d'échec, il conseille d'utiliser de la prométhazine 25 mg toutes les 4 heures par voie orale ou rectale, la prochlorpérazine ou la triméthobenzamide.

En cas de nouvel échec, la prise en charge de l'HG devient difficile à codifier en l'absence de données pharmacologiques reconnues (50).

Ainsi sur les 30 dernières années, seulement 3 études randomisées concernant le traitement des ces HG rebelles sont décrites dans la littérature en langue anglaise :

- 1- YLIKORKALA n'a trouvé aucun bénéfice d'injections en i.m. d'ACTH versus placebo (133).
- 2- SULLIVAN n'a trouvé aucun bénéfice sur une étude pilote, randomisée, en double aveugle à l'utilisation d'ondansetron (antagoniste sélectif du récepteur sérotoninergique 5-HT₃) versus prométhazine (115).
- 3- FISCHER a reporté une diminution, voire, une disparition des symptômes d'HG chez 30 femmes, en utilisant de la poudre de gingembre versus placebo sur une étude menée en double aveugle (33).

Dans une étude ouverte, NAGEOTTE et son équipe ont montré l'efficacité de perfusion continue de dropéridol et de bolus i.v. de diphenhydramine dans le traitement de l'HG (85).

Il n'y a pas d'étude contrôlée sur d'autres agents, tels que les antagonistes dopaminergiques ou les autres antagonistes sérotoninergiques.

Médicaments	Nombre d'essais	Bénéfices
Nausées ou vomissements gestationnels		
Bendectin ®	3	+
Pyridoxine	6	+
Meclizine	4	+
Promethazine	2	+
Hydroxyzine	1	+
Timethobemzamide	1	+
Thielpyrazine	1	+
Mepyramine	1	+
Dimenhydrinate	1	+
HG		
ACTH	1	-
Gingembre	1	+
Ondansetron	1	-

Tableau 6 : Récapitulatifs des essais thérapeutiques réalisés avec les antiémétiques divers au cours des vomissements gestationnels et en cas d'HG

5-5 : Renutrition

5-5-1 : Parentérale totale

La nutrition parentérale est indiquée :

- Lorsqu'il est impossible de maintenir et restaurer un état anabolique par les traitements classiques.
- Lorsque l'état de la patiente se dégrade.
- Lorsque les vomissements se prolongent avec une aggravation de la perte de poids.

L'hyperalimentation parentérale peut être administrée par un apport lipidique, principale source de calories, par voie périphérique ou par la pose d'un cathéter central. Ce dernier est utilisé lorsque la thérapie doit être prolongée (> 14 jours) ou lorsqu'il existe une insuffisance rénale ou cardiaque.

Le premier cas rapporté d'alimentation parentérale durant une grossesse fut décrit en 1972 : une solution de 3 000 KCal à base d'électrolytes, de protéines, de lipides, d'hydrates de carbone, était utilisée avec succès pendant 10 jours pour traiter une femme anorexique à 26 semaines de gestation (71).

Depuis 1972, d'autres auteurs ont prouvé l'efficacité de ce traitement utilisant un mélange de dextrose, protéines, lipides, vitamines, électrolytes chez les patientes souffrant d'HG (18).

Outre son coût élevé, le principal problème de ce mode de renutrition est l'importance de ses complications :

- Sepsis, infection locale.
- Tamponnade cardiaque.
- Pneumothorax.
- Thrombose veineuse.
- Infiltration graisseuse du placenta et stéatose.

Ainsi, une étude rétrospective américaine, menée entre 1990 et 1997, a montré sur un recrutement de 26 femmes enceintes (âge gestationnel moyen de 16 semaines), nécessitant une nutrition parentérale d'une durée moyenne de 30 jours pour de multiples raisons (3 cholécystites compliquées de pancréatite, 2 obstructions du grêle, 2 hémorragies cérébrales, 1 colite ulcérée...), et dont 16 souffrant d'HG, que les complications maternelles étaient dues principalement aux cathéters veineux centraux : 4 infections, 2 thromboses, 1 occlusion, 1 pneumothorax, 1 déplacement du cathéter ; et que le taux de complications était plus élevé pour les cathéters centraux placés en position centrale (50%) que pour les cathéters centraux placés en périphérie (9%) (105).

On connaît les avantages du cathéter central posé en périphérie sur une veine anté-cubitale avec analgésie locale, confirmés chez trois femmes enceintes (en HG réfractaire) ayant eu besoin d'une alimentation parentérale : les cathéters étaient placés avec succès et l'administration de solutions hyperosmolaires était réalisée sans complication pendant des périodes de 28 à 137 jours, avec l'obtention d'un gain de poids chez les mères et d'une bonne croissance fœtale.

Les patientes entraient dans des protocoles stricts et la surveillance devait être étroite (52).

5-5-2 : Entérale

Face à ces risques, les auteurs portent leur intérêt sur l'alimentation entérale comme alternative à la voie parentérale.

Une récente étude a décrit le succès de l'alimentation entérale par une sonde naso-gastrique chez sept patientes avec HG résistant au traitement conventionnel : les nausées et vomissements disparaissaient dans les 24 heures suivant le début de l'alimentation entérale à débit continu, à des vitesses d'infusion progressivement augmentées chaque jour, jusqu'à ce que les besoins caloriques soient obtenus. Des débits de 110 ml/h apparaissaient bien tolérés par les sept patientes. Un retour à domicile était possible dans les 8 jours. Eventuellement, ce traitement était réalisable à domicile, sur des périodes de 8 à 12 heures par jour, grâce à des pompes portables. Ce traitement était continué en moyenne pendant 43 jours (57).

Une efficacité comparable a été décrite via une sonde naso-jéjunale placée par gastroscopie sans nécessité de contrôle radiologique, chez sept patientes en HG sévères. Le traitement était poursuivi pendant 41 jours et conduisait à une reprise pondérale acceptable (120).

Les autres voies d'abord, comme la jéjunostomie (36) et la gastrostomie percutanée par endoscopie (44) ont été également utilisées avec succès et sans complication dans les HG réfractaires.

5-6 : Corticothérapie

Il y a environ 40 ans, les corticostéroïdes étaient les premiers utilisés dans le traitement de deuxième intention des HG réfractaires (129).

Le tableau 7 donne les résultats des quatre principales études publiées sur la corticothérapie au cours de l'HG.

On remarque, en parcourant ces études, que le dosage de la corticothérapie chez les femmes bonnes répondeuses doit être diminué lentement afin d'atteindre en général la période de la gestation où l'HG disparaît spontanément à 20 semaines de grossesse, voire, dans des cas extrêmes, à la fin de la grossesse.

On constate aussi qu'il est possible de maintenir des doses inférieures à 20 mg/24h, mais faut-il encore rester prudent, sur l'exposition aux corticostéroïdes :

- Des risques maternels d'infection urinaire et de diabète gestationnel existent.
- Sur la sécurité fœtale, bien que les études portant sur l'utilisation de corticostéroïdes chez la femme enceinte asthmatique n'aient montré aucune malformation congénitale ou d'effets indésirables fœtaux (35).

Il n'a pas été mis en évidence d'insuffisance surrénale chez des nouveau-nés de mères ayant reçu à long terme des corticostéroïdes oraux (5). Car, si l'hydrocortisone (cortisol) passe rapidement la barrière placentaire, il est en majorité converti en cortisone inactive par les enzymes fœtales(83).

Auteur (réf. Biblio)	Nelson – Pearcy (87)	Taylor (116)	Safary (106)	Safary (107)
Type	Ouverte	Ouverte	Ouverte	Contrôlée (versus Prométazine) double aveugle
Effectif (nb de femmes)	10	7	18 (Dont 6 sous nutrition parentérale)	40
Produit	Prednisolone PO	Hydrocortisone i.v. puis Prednisolone PO	Méthylprednisolone PO	Méthylprednisolone PO
Dose	40 mg/j	50 mg X 2 /j	48 mg/j	48 mg/j
Durée	NC	10.6+/-4.7 semaines (dose minimum de 15 mg/j)	Décroissance rapide sur 14 jours, après 3 jours de prise à 48 mg/j	Décroissance rapide sur 14 jours
Résultats	Arrêt des vomissements	Arrêt des vomissements dans les 3 heures suivant la première injection	Arrêt des vomissements en 3 jours chez 17/18. Arrêt de la nutrition parentérale chez 4/6. Arrêt définitif de tout traitement antiémétique chez 7 femmes. Nécessité d'un traitement continu chez 7/9.	Diminution du risque d'hospitalisation dans le groupe corticothérapie.

Tableau 7 : Résumés des principales études sur la corticothérapie dans l'HG.
(PO = Per Os, i.v. = Intra veineux)

5-7 : Psychothérapie et Hypnose

Les femmes enceintes ont besoin d'être soutenues, rassurées, encouragées, écoutées par leur praticien, d'avoir l'opportunité de libérer leurs émotions et ont aussi besoin d'être informées sur leurs symptômes et l'évolution de leur grossesse (2). Une psychothérapie de soutien émotionnel se doit donc de leur être offerte et devrait logiquement être renforcée chez celles souffrant de détresse personnelle, de perturbations socioprofessionnelles, en cas de troubles de la personnalité, de conflits maritaux et familiaux.

Pleurs, irritabilité, troubles du sommeil, hypothyroïdie, sont fréquemment associés à l'HG.

De tels symptômes sont probablement secondaires à l'HG, mais pourraient être l'illustration de désordres affectifs sous-jacents. Une psychothérapie de soutien, menée par le médecin traitant, et éventuellement aidée par une assistante sociale, apparaît donc également indispensable chez les femmes souffrant d'HG.

En cas d'échec, certaines peuvent bénéficier de consultations psychiatriques pour tenter de verbaliser et résoudre leurs émotions et conflits.

L'utilisation des antidépresseurs est une option intéressante, mais les tricycliques et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sont relativement contre-indiqués au cours du premier trimestre de grossesse. De plus, la voie orale expose à des troubles de l'absorption en raison des vomissements, et la voie parentérale semble inappropriée.

L'HG semble conditionné par de multiples stimuli «stressants» présents dans la vie quotidienne des femmes atteintes. L'anxiété fait partie de ces stimuli et peut se manifester par des nausées et vomissements, qui l'entretiennent à leur tour, instituant ainsi un véritable «cercle vicieux». Les anxiolytiques auraient un rôle et le lorazépam (Temesta®) entraînerait une amélioration immédiate et marquée dans l'HG (119). Cependant, les benzodiazépines ne sont pas conseillées au cours des deux trimestres à cause d'un risque minime mais réel de malformations.

Depuis environ 50 ans, l'hypnothérapie est utilisée avec succès dans l'HG.

Selon FUCHS, beaucoup de ces femmes refoulent des conflits émotionnels et cette thérapie devrait être efficace, soit en obtenant des informations sur des facteurs psychogènes, soit en augmentant le seuil de déclenchement des vomissements (39).

L'hypnothérapie consiste à entraîner les patientes dans un état de transe en utilisant diverses techniques d'hypnose :

- Transmissions de suggestions.
- Techniques de relaxation, notamment la transmission d'images procurant du plaisir aux patientes.
- Renforcement du moi.
- Exploration de l'univers inconscient de la patiente sur l'acceptation de la grossesse et de ses possibles conflits en utilisant des messages idéomoteurs.
- Restructuration cognitive.
- Utilisation d'images symboliques.
- Technique de progression dans le temps (118).

FUCHS et son équipe, en étudiant l'hypnothérapie chez 138 femmes en HG réfractaire, ont montré un avantage certain des techniques de groupes (87 femmes) par rapport à l'hypnothérapie individuelle (51 femmes). Le traitement s'est avéré plus efficace, plus facile car les patientes se sentaient en sécurité et moins seules, leur motivation commune ne faisait que renforcer l'effet de cette thérapie (39).

D'autres procédés se sont trouvés efficaces, comme la thérapie comportementale utilisant la privation du stimulus stressant, l'entraînement à la relaxation ou encore la technique d'imagerie (en imaginant des situations capables d'atténuer ou de faire disparaître les vomissements) (15).

5-8 : Autres

5-8-1 : Antithyroïdiens

L'utilisation des antithyroïdiens dans l'HG repose sur :

- La fréquence d'une hyperthyroïdie biologique.
- La possibilité, pour certains auteurs, que les vomissements incoercibles et prolongés soient un des signes cardinaux de la thyrotoxicose (103).

Cependant, l'expression clinique de la thyrotoxicose au cours de l'HG reste rare et une maladie thyroïdienne primitive sous-jacente est normalement systématiquement éliminée.

L'utilisation des antithyroïdiens dans la thyrotoxicose biologique associée à l'hyperemesis gravidarum a prouvé son efficacité en contrôlant les symptômes réfractaires aux

antiémétiques classiques (21). Les antithyroïdiens apparaissent comme une alternative thérapeutique supplémentaire dans le contrôle des vomissements, même si des études randomisées et contrôlées (molécule versus placebo) sont encore en attente, lorsque les antiémétiques conventionnels sont inefficaces ou que leur innocuité n'est pas sûre (17, 20).

Cette thérapie est pourtant controversée par certains auteurs qui s'appuient sur le fait que l'hyperthyroïdie biologique n'est qu'une réponse physiologique chez les patientes se plaignant de vomissements gravidiques et ne justifie donc pas de traitement en l'absence de signes cliniques patents de thyrotoxicose : les études physiopathologiques ne retrouvant pas de cause à effet entre hyperthyroïdie et vomissements (16, 47). Un argument supplémentaire contre l'emploi des antithyroïdiens est amené par la disparition de l'hyperthyroïdie biologique avec la résolution des vomissements dans les cas de mole hydatiforme, de gestations multiples et même dans les grossesses normales avec TSH abaissée, voire indétectable (80).

5-8-2 : Stimulation Vestibulaire

La stimulation électrique du système vestibulaire apparaît comme un traitement original et prometteur. Primitivement utilisé avec succès dans le traitement de maladies nauséuses comme le «mal de mer» ou le «mal de l'espace» chez les cosmonautes russes et américains, une équipe autrichienne a expérimenté cette technique dans une étude pilote en 1993 sur 23 patientes hospitalisées avec HG.

Les électrodes étaient posées derrière l'oreille, sur la mastoïde. L'appareil produisait des impulsions électriques trapézoïdales, de quelques milliampères, approximativement de 20 V, à une fréquence de 5 hertz. Cette stimulation était réalisée 1 h par jour et pendant 3 jours consécutifs, 2 h avant que le traitement standard i.v. ne soit débuté.

- 89% des patientes ont bénéficié d'une diminution des nausées et vomissements au cours de la première séance avant même que le traitement standard ne soit commencé.
- 85% ont bénéficié d'une amélioration durable (46).

DISCUSSION

Par sa riche symptomatologie et ses mécanismes physiopathologiques complexes, l'hyperemesis gravidarum, pathologie rare du premier trimestre de la grossesse, entre dans le champs d'application de nombreuses spécialités médicales : gynécologie, endocrinologie, hépato-gastro-entérologie, psychiatrie et neurologie. Tout praticien hospitalier ou médecin généraliste peut être confronté à cette maladie peu connue et se doit donc d'en être informé. D'autant plus que les femmes atteintes sont à la recherche d'explications et d'une prise en charge adaptée, comme en témoignent au moins quatre sites spécifiques sur Internet, destinés aux femmes elles-mêmes.

L'étiologie encore obscure de cette pathologie universelle demeure un challenge scientifique pour de nombreuses équipes internationales :

- Peut-on parler d'hyper-réactivité physiologique anormale ?

De multiples facteurs notamment biologiques et psychologiques semblent être intriqués. La théorie physiopathologique de la β -hCG, assez attractive, semble occuper un rôle clé.

S'agit-il d'une augmentation de sa sécrétion ? ou de la sécrétion de ses variants structuraux ? Agit-elle directement sur le tube digestif ? ou indirectement par le biais de la stéroïdogénèse ? Quel est le rôle de la sensibilité des récepteurs digestifs à la β -hCG ?

Ces questions restent en suspens. Les résultats des études sont parfois contradictoires et ne permettent pas une réponse claire, admise par tous.

Ainsi, chez deux de nos patientes, les concentrations sériques en β -hCG mesurées ne sont pas significativement élevées et restent dans les normes gestationnelles. L'étude de leur structure par chromatographie aurait été intéressante en s'inspirant de la littérature mais n'est pas réalisée couramment. La concentration sérique en œstrogène aurait du être mesurée de principe, bien qu'elle ne soit pas toujours élevée.

L'hyperthyroïdie biologique apparaît comme un signe d'accompagnement réactionnel.

En est-il de même pour l'hyperparathyroïdie diagnostiquée chez l'une de nos patientes, ou doit-on la considérer uniquement comme un diagnostic différentiel ? Notre troisième cas est en ce sens une excellente illustration par l'intrication chez une même femme, au cours de deux grossesses successives, de vomissements sévères et incoercibles d'abord liés à une hyperparathyroïdie vraie, puis à une HG.

- Comment expliquer que certaines femmes enceintes soient plus sensibles que d'autres ?

Une prédisposition génétique, familiale, ethnique pourrait intervenir (13, 61, 98).

Nos trois patientes d'ethnies différentes, non européennes, ont une histoire personnelle ou familiale d'HG. Pour de nombreux auteurs, le principal facteur de risque d'HG est un antécédent personnel d'HG au cours d'une grossesse antérieure, définissant ainsi l'HG comme une maladie à haut potentiel de récurrence... Ceci n'est montré que dans une seule étude prospective ayant suivi, pendant 16 ans, 159 femmes au décours d'un premier épisode d'HG et ayant retrouvé 27 cas de récurrence d'HG chez les 56 femmes ayant débuté une deuxième grossesse et 7 chez les 19, lors d'une troisième grossesse (34).

Le diagnostic de ce syndrome clinico-biologique reste simple mais d'autres étiologies doivent être éliminées en cas de symptômes sévères et prolongés, notamment après 20 semaines de gestation. Rarement les vomissements peuvent se prolonger au delà de 20 semaines, ou même jusqu'en fin de grossesse comme dans notre premier cas exposé, mais surviennent toujours avant 20 semaines (cf. arbre décisionnel n°1).

L'HG est considéré par certains auteurs comme un facteur protecteur pour le fœtus. Cette notion, discutée, n'est pas retrouvée chez nos patientes. Sur 6 épisodes d'HG, 1 interruption thérapeutique pour poly-malformations, 2 interruptions volontaires de grossesses, 1 décès néonatal et 1 hypotrophie sont rapportées pour 1 seule naissance normale. Malgré le faible effectif, l'effet protecteur de l'HG ne nous semble pas pouvoir être retenu...

La prise en charge thérapeutique reste simple. Son but essentiel est d'apporter un certain confort à la femme enceinte. Les vomissements sont dans la majorité des cas source d'anxiété entretenant à leur tour l'HG. Notre action doit se concentrer à rompre ce cercle vicieux. Avertis du risque vital maternel et fœtal, même si le pronostic est excellent, les traitements proposés, souvent empiriques, sont principalement symptomatiques mais efficaces dans la majorité des cas. Ils imposent une parfaite innocuité. Une gestion de l'HG par l'obstétricien seul, qui a recours à une thérapie de soutien, associée aux règles hygiéno-diététiques et à un traitement antiémétisant, et éventuellement à une brève hospitalisation, est suffisante dans la plupart des cas.

Dans les cas sévères, une équipe pluridisciplinaire comprenant obstétricien, psychiatre et assistante sociale, nous paraît indispensable afin d'obtenir les meilleurs résultats en dépistant et en traitant toute somatisation d'un malaise psychique ou socio-économique. Ainsi, dans

notre second cas clinique, la patiente présentait de graves problèmes familiaux et socio-économiques, dont l'absence de prise en charge spécialisée, notamment par une assistance sociale, a probablement, selon notre analyse, conduit à une seconde hospitalisation pour rechute avec un rejet catégorique de sa grossesse aboutissant à une interruption volontaire de grossesse.

L'environnement hospitalier, notamment l'isolement classique qu'on impose trop souvent en pratique courante, n'est qu'exceptionnellement évoqué dans la littérature et nous semble pouvoir devenir un nouveau facteur stressant pour ces femmes (15).

Le maintien à domicile doit donc se discuter au cas par cas et peut avoir un intérêt en terme de coût-efficacité, même si de principe l'hospitalisation reste nécessaire dans l'HG sévère.

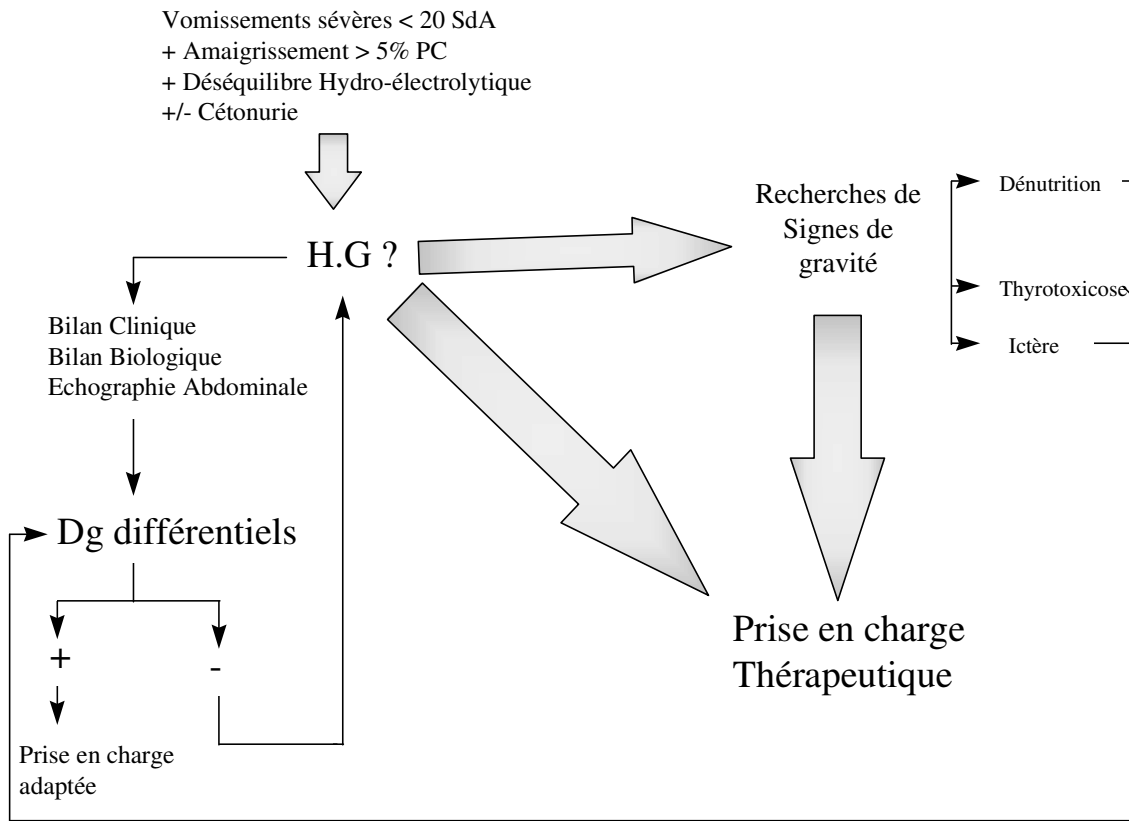
Des consultations en externe faisant intervenir psychothérapie, hypnothérapie ou thérapie comportementale, seraient de loin moins chères qu'un traitement médical seul durant une hospitalisation.

Bon nombre de recommandations diététiques ont été conseillées mais n'ont pas été source d'essais contrôlés.

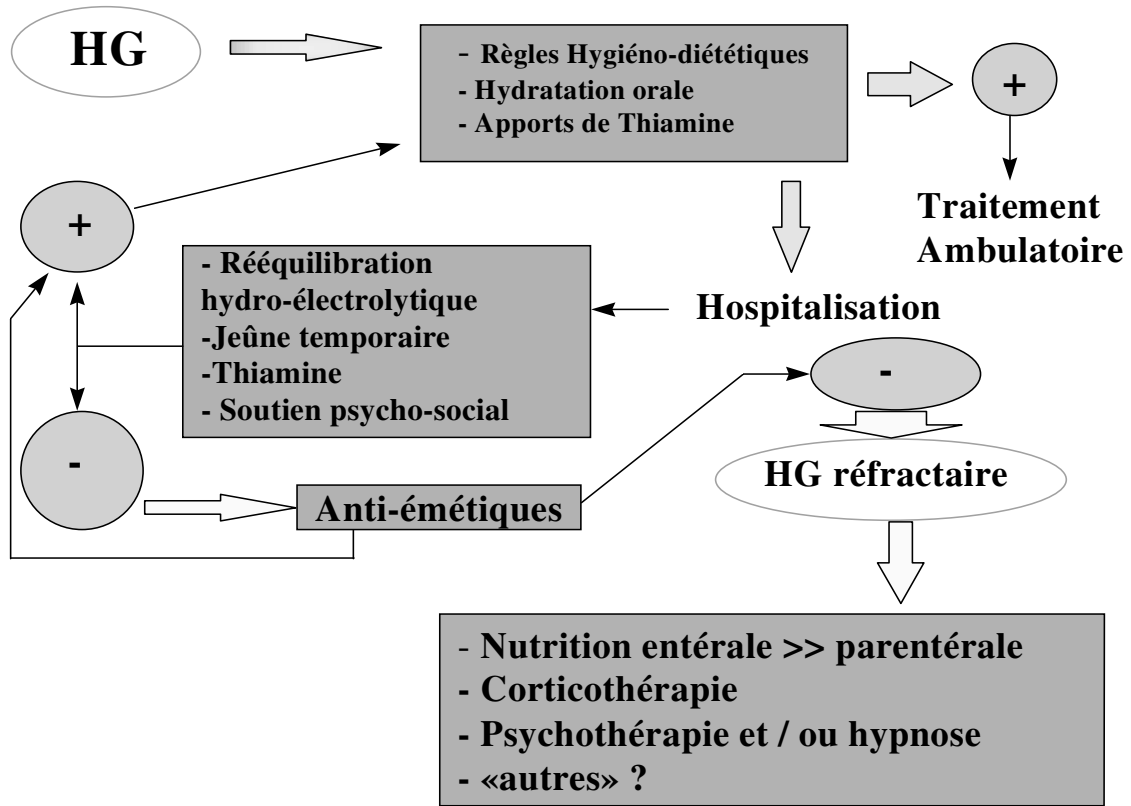
Les antiémétiques classiques montrent leur efficacité et l'absence de risque pour le fœtus.

Pourrait-on importer dans notre pratique médicale occidentale l'acupression ou l'acupuncture, utilisée dans la médecine chinoise traditionnelle ? Cette technique a été utilisée avec succès dans les « morning sickness » sur des essais contrôlés et randomisés. Elle reste simple et sans risque, mais non étudiée dans l'HG (7, 91, 126).

Dans les HG réfractaires, la piste de l'infection à *Helicobacter pylori* reste à explorer. Les corticostéroïdes, malgré un mécanisme d'action mal compris, semblent être un traitement prometteur à faible risque. La nutrition entérale non invasive par sonde naso-gastrique ou naso-jéjunale occupe une place de choix que nous aurions pu privilégier chez l'une de nos trois patientes traitée par voie parentérale (cf. arbre décisionnel n° 2).



Arbre décisionnel n°1



Arbre décisionnel n°2

CONCLUSION

Les vomissements fréquents de la femme enceinte (70 à 80% des cas), bénins et physiologiques, peuvent dans 0,3 à 2% des cas constituer une véritable pathologie du premier trimestre de la grossesse : l'hyperemesis gravidarum (HG).

L'HG se définit comme des vomissements incoercibles et prolongés responsables d'une perte pondérale supérieure à 5% du poids initial, de troubles hydroélectrolytiques avec déshydratation, cétonurie, débutant entre 8 et 12 semaines d'aménorrhée pour s'interrompre habituellement avant 20 semaines de grossesse.

L'étiologie n'est pas claire et plusieurs théories physiopathologiques s'affrontent et s'intriquent :

- Théorie hormonale par l'action directe ou indirecte de l'hormone chorionique gonadotrophine et plus particulièrement de sa sous-unité β et des ses isoformes notamment acides.
- Théorie motrice.
- Théorie psycho-sociale.

Le diagnostic repose sur un ensemble d'arguments clinico-biologiques simples mais la prudence s'impose et rend nécessaire d'éliminer de principe toute pathologie différentielle.

Le traitement, assez efficace, reste empirique... L'hospitalisation s'impose dans la majorité des cas permettant une correction intraveineuse des troubles hydroélectrolytiques, un arrêt alimentaire oral provisoire. L'utilisation d'antiémétiques classiques, sans risque établi pour le fœtus, une psychothérapie de soutien et une prise en charge sociale sont de règle.

En cas d'HG sévère et réfractaire, la nutrition entérale, plus physiologique que la voie parentérale, est une priorité. L'aide d'une thérapie comportementale et de l'hypnothérapie peut se discuter. La place de l'éradication d'*Helicobacter pylori*, de la corticothérapie, de l'acupuncture ou de la stimulation vestibulaire restent à préciser par des études contrôlées.

Le pronostic materno-fœtal, malgré quelques complications toujours rapportées, demeure excellent et la mortalité actuelle est nulle.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Abell, T, Riely, C. Hyperemesis gravidarum. *Gastroenterol Clin North Am.*1992; 21: 835
- 2- Abraham S. Nausea and vomiting in pregnancy. *Curr Ther* 1996; 37: 41-48
- 3- Adams RH, Gordon J, Combes B. Hyperemesis gravidarum : evidence of hepatic dysfunction. *Obstet Gynecol* 1968; 31: 659-660
- 4- Afifi A, Descamps P, Hamoud A, Pariente EA. Les complications ictériques liées aux vomissements gravidiques du premier trimestre (hyperemesis gravidarum). *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1990; 19: 455-458
- 5- Arad I, Landau H. Adrenocortical reserve of neonates born of long term steroid treated mothers. *Eur J Pediatr* 1984; 142: 279-280
- 6- Barrucand D. La psychogenèse des vomissements répétés de la femme enceinte. *Ann Medicopsychol* 1968; 5: 617
- 7- Belluomini J, Litt RC, Lee KA, et al. Acupressure for nausea and vomiting of pregnancy : A randomized blinded study. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 245
- 8- Bergin PS, Harvey P. Wernicke's encephalopathy and central pontine myelinolysis associated with hyperemesis gravidarum. *BMJ* 1992; 305: 517-518
- 9- Berger P, Schwarz S, Spottl G, Wick G, Mann K. Variants of human chorionic gonadotropin from pregnant women and tumor patients recognized by monoclonal antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 347-351
- 10- Bouillon R, Naesens M, Van Assche FA, et al. Thyroid function in patients with hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 922-926
- 11- Brandes JM. First-trimester nausea and vomiting as related to outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1967; 30: 427-431

- 12- Broussard C, Richter J. Pregnancy and Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterol Clin* 1998; 27(1): 123-151
- 13- Browning J, North R, Haywood P, Mantell C, Cuttance P. Hyperemesis gravidarum : a particular problem for pacific islander. *NZ Med J* 1991; 104: 480
- 14- Budd DC, Kumka MME, Suda AK et al. Hyperparathyroidism masquerading as hyperemesis gravidarum. *NJ Med* 1988; 85: 811
- 15- Callahan EJ, Burnette MM, Delawyer D, Brasted WS. Behavioral treatment of hyperemesis gravidarum. *J Psychosom Obstet Gynecol* 1986; 5: 187-195
- 16- Cathebras P, Rousset H, Caillot A, Cartry O, Bouchou K. Vomissements incoercibles de la grossesse et hyperthyroïdie biologique, une association non fortuite. *La presse médicale* 1995; 24, n° 12: 591
- 17- Chan NN. Thyroid function in hyperemesis gravidarum. *The Lancet* 1999; 353: 2243
- 18- Charlin V, Borghesi L, Hasbun J, Von Mulenbrock R, Moreno MI. Parenteral nutrition in hyperemesis gravidarum. *Nutrition* 1993; 9: 29-32
- 19- Chin RK, Lao TT. Low birth weight and hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988; 28: 179-183
- 20- Chin RK, Lao TT. Thyroxine concentration and outcome of hyperemetic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 507-509
- 21- Chong W, Johnston C. Unsuspected thyrotoxicosis and hyperemesis gravidarum in Asian woman. *Postgrad Med J* 1997; 73: 234-236
- 22- Collin JF, Mathurin P, Durand F, Bettan L, Erlinger S, Benhamou JP, Bernuau J. L'hyperthyroïdie: un facteur possible de cholestase associée aux vomissements gravidiques incoercibles d'évolution prolongée. *Gastroentérol Clin Biol* 1994; 18: 378-380

- 23- Davison JS, Davison MC, Hay DM. Gastric emptying in late pregnancy and labor. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1970; 77: 37
- 24- Department of Health, Welsh office. Scottish Home and Health Department and Department Social Services. Northern Ireland : Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom 1991- 93. London. HMSO. 1996
- 25- Depue RH, Berstein L, Ross RK, et al. Hyperemesis gravidarum in relation to oestradiol levels, pregnancy outcome, and other maternal factors: a seroepidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1137-1141
- 26- Desrame J, Dupuis S, Bonnet C, Raymond J, Commegeille C, Hance P et al. Vomissements gravidiques et infection à *Helicobacter pylori* : étude de 276 patientes consécutives dans deux maternités parisiennes. (abstract) *Gastroentérol Clin biol* 2000; 24: A46
- 27- Ditto A, Morgante G, Ia Marca A, De Leo V. Evaluation of treatment of hyperemesis gravidarum using parenteral fluid with or without diazepam. A randomized study. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 48: 232-236
- 28- Douglas SR. Chorionic gonadotropin, hyperemesis gravidarum, trophoblastic disease, and hyperthyroidism. *Up To Date* 2000; 8(n°1): 1-4
- 29- El-Mallakh RS, Liebowitz NR, Hale MS. Hyperemesis gravidarum as a conversion disorder. *J Nerv Ment Dis* 1990; 178: 655-659
- 30- El Younis CM, Abulafia O, Sherer DM. Rapid marked response of severe hyperemesis gravidarum to oral erythromycin. *Am J Perinatol* 1998; 15: 533-534
- 31- Fairweather DVI. Nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 102: 135-175
- 32- Farkas G, Farkas G Jr: Psychogenic etiology of the hyperemesis gravidarum; in Morris N (ed): *Psychosomatic Medicine in Obstetrics and Gynaecology*. 3rd Int Congr, London, 1971. Basel, Karger, 1972; pp 175-177

- 33- Fischer-Rasmussen W, Kjaer SK, Dahl C, et al. Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990; 38: 19-24
- 34- Fitzgerald JPB. Epidemiology of hyperemesis gravidarum. *Lancet* 1956; 1: 660
- 35- Fitzsimons R, Greenberger PA, Patterson R. Outcome of pregnancy in women requiring corticosteroids for severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 349-353
- 36- Frick M. Nutrition via jejunostomy in refractory hyperemesis gravidarum : a case report. *J Am Diet Assoc* 1997; 97: 1154-1156
- 37- Frigo P, Lang C, Reisenberger K, et al. Hyperemesis gravidarum associated with *Helicobacter pylori* seropositivity. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 615
- 38- Fukada Y, Ohta S , Mizuno K , Hoshi K. Rhabdomyolysis secondary to hyperemesis gravidarum. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 71
- 39- Fuchs K, Paldi E, Abramovici H, Peretz BA. Treatment of hyperemesis gravidarum by hypnosis. *Clin Exp hypn* 1980; 28: 313-322
- 40- Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. *Br J Gen Pract.* 1993; 43: 245-248
- 41- Geldof H , van der Schee EJ , Van Blankenstein M , et al. Electrogastrographic study of gastric myoelectrical activity in patients with unexplained nausea and vomiting. *Gut* 1986; 27: 799
- 42- Glinoeer D, De Nayer P, Bourdoux P, et al. Regulation of the maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 276-287
- 43- Godet PF, Marie-Cardine M. Neuroleptics, schizophrenia and pregnancy. Epidemiological and teratologic study. *Encephale* 1991; 17: 543-547

- 44- Godil A, Chen YK. Percutaneous endoscopic gastrostomy for nutrition support in pregnancy associated with hyperemesis gravidarum and anorexia nervosa. *JPEN J Parenteral Nutr* 1998; 22: 238-241
- 45- Godsey RK, Newman RB. Hyperemesis gravidarum: a comparison of single and multiple admissions. *J Reproduc Med* 1991; 36: 287-290
- 46- Golaszewski T, Frigo P, Mark HE, Rattay F, Schaller A. Treatment of hyperemesis gravidarum by electrostimulation of the vestibular apparatus. *Zeitschrift fur Geburtshife und Neonatologie* 1995; 199: 107-110
- 47- Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH. Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: Clinical aspects. *Am J obstet Gynecol* 1992; 167: 648-652
- 48- Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, et al. The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1333-1337
- 49- Goodwin TM, Hershman JM, Cole L. Increased concentration of the free beta-subunit of human chorionic gonadotropin in hyperemesis gravidarum. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1994; 73: 770-772
- 50- Goodwin TM. Hyperemesis Gravidarum. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1998; 41: 597-605
- 51- Gorsuch RL, Key MK. Abnormalities of pregnancy as a function of anxiety and life stress. *Psychosom Med* 1974; 36: 352-362
- 52- Greenspoon JS, Rosen DJ, Ault M. Use of the peripherally inserted central catheter for parenteral nutrition during pregnancy. *Obstetrics and gynecology* 1993; 81: 831-834
- 53- Gross S, Librach C, Cecutti A. Maternal weight loss associated with hyperemesis gravidarum: A predictor of fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 906-909

- 54- Hallak M, Tsalamandris K, Dombrowski M, Isada NB, Pryde PG, Evans MI. Hyperemesis Gravidarum. Effects on fetal outcome. *J Reprod Med* 1996; 41: 871-874
- 55- Hod M, Orvieto R, Kaplan B, et al. Hyperemesis gravidarum : a review. *J Reprod Med* 1994 ; 39: 605-612
- 56- Hoermann R, Brocker M, Grossmann M, Mann K, Derwahl M. Interaction of human chorionic gonadotropin (Hcg) and asialo-Hcg with recombinant human thyrotropin receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 933-938
- 57- Hsu JJ, Clark-Glena R, Nelson DK, Kim CH. Nasogastric enteral feeding in the management of hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 343-346
- 58- Iatrakis G, Sakellaropoulos G, Kourkoubas A, et al. Vomiting and nausea in the first 12 weeks of pregnancy. *Psychother Psychosom* 1988; 49: 22-24.
- 59- Jacoby EB, Porter KB. *Helicobacter pylori* infection and persistent hyperemesis gravidarum. *Am J Perinatal* 1999; 16: 85
- 60- Johnson DR, Douglas D, Hauswald M et al. Dehydration and orthostatic vital signs in women with hyperemesis gravidarum. *Acad Emerg Med* 1995; 2: 692-697
- 61- Jordan V, Mac Donald J, Crichton S, Stone P, Frnzog MD, Ford H. The incidence of hyperemesis gravidarium is increased among Pacific Islanders in Wellington. *NZ Med J* 1995; 108: 342-344
- 62- Jordan V, Grebe SK, Cooke RR, Ford HC, et al. Acidic isoforms of chorionic gonadotrophin in European and Samoan women are associated with hyperemesis gravidarum and may be thyrotrophic. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 619-627
- 63- Kallen B. Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome : a registry study. *Eur J Obstet gynecol Reprod Biol* 1987; 26: 291-302

- 64- Kanayama N, Khatun S, Belayet HM, Yamashita M, Yonezawa M, Kobayashi T, Terao T. Vasospasms of cerebral arteries in hyperemesis gravidarum. *Gynecol obstet Invest* 1998; 46: 139-141
- 65- Katon WJ, Ries RK, Bokan JA, Kleinman A: Hyperemesis gravidarum: A biopsychosocial perspective. *Int J Psychiatry Med* 1980; 10: 151-162
- 66- Kauppila A, Ylikorkala O, Jarvinen PA, et al. The function of the anterior pituitary-adrenal cortex axis in hyperemesis gravidarum. *Br J Obstet Gynaecol* 1976; 83: 11
- 67- Kaupilla A, Huhtaniemi I, Ylikorkala O. Raised serum human chorionic gonadotropin concentrations in hyperemesis gravidarum. *Br Med J (Clin Res)* 1979; 1: 1670-1671
- 68- Klebanoff MA, Koslowe PA, Kaslow R et al. Epidemiology of vomiting in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 612-616
- 69- Kocak I, Akcan Y, Ustun C, Demirel C, Cengiz L, Yanik FF. Helicobacter pylori seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. *Int Gynaecol Obstet* 1999; 66 (3): 251-254
- 70- Koch KL, Stern RM, Vasey M, et al. Gastric dysrhythmias and nausea of pregnancy. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 961
- 71- Lakoff KM, Feldman JD. Anorexia nervosa associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1972; 39: 699
- 72- Larrey D, Rueff B, Feldmann G, Degott C, Dana G, Benhamou JP. Recurrent jaundice caused by recurrent hyperemesis gravidarum. *Gut* 1984; 25: 1414-1415
- 73- Leathem A. Safety and efficacy of antiemetics used to treat nausea and vomiting of pregnancy. *Clin Pharmacy* 1986; 5: 660
- 74- Levy VG, Chevrel B, Caroli J. Les ictères au cours de la grossesse. *Med Chir Dig* 1977; 6: 111-116

75-Lewis JH, Weingold AB, the Committee on FDA- related Matters, American College of Gastroenterology: The use of gastrointestinal drugs during pregnancy and lactation. *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 912

76-Macfie AG, Magides AD, Richmond MN, et al. Gastric emptying in pregnancy. *Br J Anaesth* 1991; 67: 54

77-Maes BD, Spitz B, Ghoos YF, Hiele MI, Evenepoel P, Rutgeerts PJ. Gastric emptying in hyperemesis gravidarum and non-dyspeptic pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 237-243

78- Masson GM, Anthony F, Chau E. Serum chorionic gonadotrophin (Hcg), schwangerschaftsprotein 1 (SP1), progesterone and oestradiol levels in patients with nausea and vomiting in early pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 211-215

79-Merkel RL. The use of menadione bisulfite and ascorbic acid in the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1952; 64: 416

80-Mestman JH. Diagnosis and management of maternal and fetal thyroid disorders. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 1999; 11: 167-175

81-Milkovich L, van den Berg BJ. An evaluation of the teratogenicity of certain antinauseant drugs. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125: 244

82-Morali GA, Braverman DZ. Abnormal liver enzymes and ketonuria in hyperemesis gravidarum. A retrospective review of 80 patients. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 303-305

83-Murphy BE, Clarck SJ, Donald IR et al. Conversion of maternal cortisol to cortisone during placental transfer to the human foetus. *Am J Obstet Gynecol* 1974 ; 118: 538-541

84-Naef RW, Chauhan SP, Roach H, Roberts WE, Travis KH, Morrison JC. Treatment for hyperemesis gravidarum in the home: an alternative to hospitalization. *J Perinatol* 1995; 15: 289-292

- 85-Nageotte MP, Briggs GG, Towers CV, Asrat T. Droperidol and diphenhydramine in the management of hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1801-1805; discussion 1805-1806
- 86-Nagler R, Spiro HM. Heartburn in late pregnancy: Manometric studies in oesophageal motor function. *J Clin Invest* 1996; 40: 954
- 87-Nelson-Piercy C, de Swiet M. Corticosteroids for the treatment of hyperemesis gravidarum. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 1013-1015
- 88-Nelson-Piercy C. Hyperemesis gravidarum. *Curr Obstet Gynecol* 1997; 7: 98-103
- 89-Nelson-Piercy C. Treatment of nausea and vomiting in pregnancy. When should it be treated and what can be safely taken ? *Drug Safety* 1998 Aug ; 19 (2): 155-164
- 90-Nguyen N, Deitel M, Lacy E. Splenic avulsion in a pregnant patient with vomiting. *Canadian Journal of Surgery* 1995; 108: 342-344
- 91-O'Brien B, Relayea MJ, Taerum T. Efficacy of P6 acupressure in the treatment of nausea and vomiting during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 708 -715
- 92-Olindo S, Smadja D, Cabre P, Mehdaoui H, Heinzlef O. Gayet-Wernicke encephalopathy and centropontine myelionolysis induced by hyperemesis gravidarum. *Rev Neurol (Paris)* 1997; 153 (6-7): 427-429
- 93-Ornstein M, Einarson A, Koren G. Bendectin/ diclectin for morning sickness: A canadian follow-up of an American tragedy. *Reprod Toxicol* 1995; 9: 1
- 94-O'Sullivan GM, Sutton AJ, Thompson SA, et al. Noninvasive measurement of gastric emptying in obstructive patients. *Anesth Analg* 1987; 66: 505
- 95-Panesar NS, Poon CW. HCG: its pancreatic and duodenal receptors and in vivo electrolyte secretion in female rats. *Am J Physiol* 1998; 275: G1430-1436

- 96-Pedersen NT, Permin H. Hyperparathyroidism and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1975; 54: 282
- 97-Peeters A, Van de Wyngaert F, Van Lierde M, Sindic CJ, Laterre EC. Wernicke's encephalopathy and central pontine myelinolysis induced by hyperemesis gravidarum. *Acta Neurologica Belgica* 1993; 93 (5): 276-282
- 98-Price A, Davies R, Heller SR, Milford-Ward A, Weetman AP. Asian women are at increased risk of gestational thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1160-1163
- 99-Reinken L, Gant H. Vitamin B6 nutrition in women with hyperemesis gravidarum during the first trimester of pregnancy. *Clin Chim Acta* 1974; 55: 101
- 100- Riezzo G, Pezzolla F, Darconza G, et al . Gastric myoelectrical activity in the first trimester of pregnancy: a cutaneous electrogastrographic study. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 702
- 101- Robinson JN, Banerjee R, Thiet MP. Coagulopathy secondary to vitamin K deficiency in hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 673-675
- 102- Rodien P, Bremont C, Sanson ML, et al. Familial gestational hyperthyroidism caused by a mutant thyrotropin receptor hypersensitive to human chorionic gonadotropin. *N Engl J Med* 1998; 339: 1823-1826
- 103- Rosenthal FD, Jones C, Lewis SI. Thyrotoxic vomiting. *BMF* 1976; ii : 209
- 104- Rotman P, Hassin D, Mouallem M et al. Wernicke's encephalopathy in hyperemesis gravidarum: association with abnormal liver function. *Isr J Med Sci* 1994; 30: 225-228
- 105- Russo-Stieglitz KE, Levine AB, Wagner BA, Armenti VT. Pregnancy outcome in patients requiring parenteral nutrition. *J Matern Fetal Med* 1999; 8: 164-167
- 106- Safari HR, Alsulyman OM, Gherman RB, Goodwin TM. Experience with oral methylprednisolone in the treatment of refractory hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 1054-1058

- 107- Safari HR, Fassett MJ, Souter IC, Alsulyman OM, Goodwin TM. The efficacy of methylprednisolone in the treatment of hyperemesis gravidarum : a randomized, double-blind, controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179: 921-924
- 108- Sahakian V, Rouse D, Sipes SL, et al. Vitamin B6 is effective therapy for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized double-blind placebo controlled study. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 33-36
- 109- Sandhar BK, Elliot RN, Windram I, et al. Peripartum changes in gastric emptying. *Anaesthesia* 1992; 47: 196
- 110- Schade RR, Pelekanos MJ, Tauxe WN, et al. Gastric emptying during pregnancy (abstr). *Gastroenterology* 1984 ; 86: A- 1234
- 111- Schulze K, Christensen J. Lower sphincter of the opossum esophagus in pseudopregnancy. *Gastroenterol* 1977; 73: 1082
- 112- Schwartz M, Rossoff L. Pneumomediastinum and bilateral pneumothoraces in a patient with hyperemesis gravidarum. *Chest* 1994 ; 106: 1904-1906
- 113- Seto A, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines, meta-analysis. *Am J Perinatol* 1997; 14: 119-124
- 114- Soules MR, Hughes CL, Garcia JA , et al. Nausea and vomiting of pregnancy : Role of human chorionic gonadopin and 17-hydroxyprogesterone. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 696-700
- 115- Sullivan CA, Johnson CA, Roach H, Martin RW, Stewart DK, Morrison JC. A pilot study of intravenous ondansetron for hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1565-1568
- 116- Taylor R. Successful management of hyperemesis gravidarum using steroid therapy. *QJM* 1996; 89: 103-107

- 117- Tonelli J, Zurru MC, Castillo J, Casado P, Di Prizito C, Gutfraind E. Central pontine myelinolysis induced by hyperemesis gravidarum. *Medicina (B Aires)* 1999 ; 59 : 176-178
- 118- Torem MS. Hypnotherapeutic techniques in the treatment of Hyperemesis Gravidarum. *Am J Clin Hypn* 1994 ; 37: 1-11
- 119- Trachtenberg D. Hyperemesis gravidarum treated with lorazepam. *Maryland Med J* 1991; 40: 810
- 120- Trovik J, Haram K, Berstad A, Flaatten H. Nasoenteral tube feeding in hyperemesis gravidarum. An alternative to parenteral nutrition. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1996; 116: 2442-2444
- 121- Tsuruta E, Tada H, Tamaki H, Kashiwai T, Asahi K, Takeoka K, Mitsuda N, Amino N. Pathogenic role of asialo human chorionic gonadotropin in gestational thyrotoxicosis. *J clin endocrinol metabol* 1995; 80: 350-355
- 122- Tulchinsky D, Hobel CJ. Plasma human chorionic gonadotropin , estrone, estradiol, estriol, progesterone and 17 α -hydroxyprogesterone in human pregnancy. III. Early normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 117: 884-890
- 123- Uddenberg N, Nilsson A, Almgren PE. Nausea in pregnancy: Psychological Psychosomatic aspects. *J Psychosom Res* 1971; 15: 269-276
- 124- Van Stuijvenberg ME, Schabort I, Labadorios D, et al. The nutritional status and treatment of patients with hyperemesis gravidarum . *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1585-1591
- 125- Van Thiel DH, Gavalier JS, Stremple. Lower esophageal pressure in women using sequential oral contraceptives. *Gastroenterology* 1976; 71: 232
- 126- Vickers AJ. Can acupuncture have specific effects on heath ? A systematic review of acupuncture emesis trials. *J R Soc Med* 1996; 89: 303-311.

- 127- Walsh JW , Hasler WL , Nugent CE , et al. Progesterone and estrogen are potential mediators of gastric slow-wave dysrhythmia in nausea of pregnancy. *Am J Physiol* 1996; 270: G506-514
- 128- Weigel RM, Weigel MM. Nausea and vomiting of early pregnancy and pregnancy outcome: A meta-analytical review. *Br j Obstet Gynaecol* 1989; 96: 1312-1318
- 129- Wells CN. Treatment of hyperemesis gravidarum with cortisone. *Am J Obstet Gynecol* 1953 ; 66: 598-601
- 130- Whitehead EM, Smith M, O'Sullivan G, et al. Forum : an evaluation of gastric emptying times in pregnancy and the puerperium. *Anaesthesia* 1993; 48: 53
- 131- Woolford TJ, Birzgalis AR, Lundell C, Farrington WT. Vomiting in pregnancy resulting in oesophageal perforation in a 15-year-old. *Journal of Laryngology and Otology* 1993; 107: 1059-1060
- 132- Yazaki K ,Yazaki C, Wakabayashi K, Igarashi M.Isoelectric heterogeneity of human chorionic gonadotropin: Presence of choriocarcinoma specific components. *Am J Obstet and Gynecol* 1980; 138: 189-194
- 133- Ylikorkala O, Kaupilla A, Ollanketo ML. Intramuscular ACTH or placebo in the treatment of hyperemesis gravidarum. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1979; 58: 453-455
- 134- Yoshimura M, Pekary AE, Pang X-P, et al. Thyrotropic activity of basic isoelectric forms of human chorionic gonadotropin extracted from hydatiform mole tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 862-866
- 135- Yoshimura M, Hershman JM. Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin. *Thyroid* 1995; 5: 425-434

ANNEE : 2001
NOM et PRENOM de l'AUTEUR : TMIM Yacov
DIRECTEUR DE THESE : Docteur Gilles TORDJMAN
<p>TITRE DE LA THESE : HYPEREMESIS GRAVIDARUM à propos de 3 cas et revue de la littérature</p> <p>Les vomissements fréquents de la femme enceinte (70 à 80% des cas), bénins et physiologiques, peuvent dans 0,3 à 2% des cas constituer une véritable pathologie du premier trimestre de la grossesse : l'hyperemesis gravidarum (HG).</p> <p>L'HG se définit comme des vomissements incoercibles et prolongés responsables d'une perte pondérale supérieure à 5% du poids initial, de troubles hydroélectrolytiques avec déshydratation, cétonurie, débutant entre 8 et 12 semaines d'aménorrhée pour s'interrompre habituellement avant 20 semaines de grossesse.</p> <p>L'étiologie n'est pas claire et plusieurs théories physiopathologiques s'affrontent et s'intriquent :</p> <ul style="list-style-type: none">- Théorie hormonale par l'action directe ou indirecte de l'hormone chorionique gonadotrophine et plus particulièrement de sa sous-unité β et des ses isoformes notamment acides.- Théorie motrice.- Théorie psycho-sociale. <p>Le diagnostic repose sur un ensemble d'arguments clinico-biologiques simples mais la prudence s'impose et rend nécessaire d'éliminer de principe toute pathologie différentielle.</p> <p>Le traitement, assez efficace, reste empirique... L'hospitalisation s'impose dans la majorité des cas permettant une correction intraveineuse des troubles hydroélectrolytiques, un arrêt alimentaire oral provisoire. L'utilisation d'antiémétiques classiques, sans risque établi pour le fœtus, une psychothérapie de soutien et une prise en charge sociale sont de règle.</p> <p>En cas d'HG sévère et réfractaire, la nutrition entérale, plus physiologique que la voie parentérale, est une priorité. L'aide d'une thérapie comportementale et de l'hypnothérapie peut se discuter. La place de l'éradication d'<i>Helicobacter pylori</i>, de la corticothérapie, de l'acupuncture ou de la stimulation vestibulaire restent à préciser par des études contrôlées.</p> <p>Le pronostic materno-fœtal, malgré quelques complications toujours rapportées, demeure excellent et la mortalité actuelle est nulle.</p>
<p>MOTS-CLES :</p> <ul style="list-style-type: none">- Grossesse compliquée- Vomissements - grossesse
<p>ADRESSE DE L'UFR : 8, rue du Général SARRAIL 94010 CRETEIL CEDEX</p>