



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
+ⵓⴰⵎⵓⵏⵉⴰⵢⵉⵏⵉⴰ ⵏ ⵓⵎⵓⵏⵉⴰⵢⵉⵏⵉⴰ ⵏ ⵓⵎⵓⵏⵉⴰⵢⵉⵏⵉⴰ  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

Thèse N° 036/19

# ENCÉPHALOPATHIE DE GAYET-WERNICKE ET GROSSESSE (A propos de 05 cas )

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15/02/2019

PAR

M. SQALLI HOUSSAINI Khalid

Né le 10 Janvier 1993 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

**Encéphalopathie de Gayet-Wernicke - Hyperemesis gravidarum  
Grossesse**

JURY

M. HARANDOU MUSTAPHA..... Professeur d'Anesthésie réanimation	PRESIDENT
M. BERDAI MOHAMED ADNANE..... Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation	RAPPORTEUR
Mme. FDILI ALAOUI FATIMA ZOHRA..... Professeur de Gynécologie Obstétrique	} JUGES
Mme. MAMOUNI NISRINE..... Professeur agrégé de Gynécologie Obstétrique	

# PLAN

## Table des matières

I.	Introduction.....	6
II.	Partie théorique.....	8
A.	Les modifications physiologiques chez la femme enceinte.....	9
1.	Les Modifications Endocriniennes chez la femme enceinte .....	9
2.	Les modifications gastro intestinales chez la femme enceinte .....	10
B.	Hyperemesis gravidarum.....	11
1.	Définition .....	11
2.	Physiopathologie .....	11
3.	Facteurs de risque .....	14
4.	Retentissement maternel.....	15
5.	Retentissement foetal.....	16
C.	Le Métabolisme de la vitamine B1 .....	17
D.	Les Conséquences cliniques et biologiques du déficit en vitamine B1 .....	19
E.	Les Etiologies de l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke .....	21
1.	L'alcoolisme chronique :.....	21
2.	La Chirurgie gastro intestinale :.....	24
3.	Les vomissements et diarrhées chroniques : .....	25
4.	Les maladies de système : .....	25
III.	Matériels et méthodes .....	28
A.	Méthodes.....	29
B.	Patients.....	29
C.	Analyses des données.....	29
IV.	Résultats : .....	30
A.	Observation 1 : .....	31
B.	Observation 2 : .....	35
C.	Observation 3 : .....	38
D.	Observation 4 : .....	42
E.	Observation 5 : .....	46
F.	Synthèse des observations .....	49
V.	Discussion .....	53
A.	Physiopathologie de l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke chez la femme enceinte.....	54
B.	Epidémiologie .....	56
C.	Les Facteurs de risque .....	57

D.	Les signes Cliniques .....	59
1.	Les Manifestations Neurologiques .....	59
2.	Les manifestations Ophtalmologiques .....	61
E.	Dosage de la vitamine B1 .....	63
F.	Bilan radiologique de l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke.....	65
1.	Tomodensitométrie.....	65
2.	Imagerie par résonance magnétique.....	65
G.	Diagnostic positif .....	66
H.	Traitement préventif .....	69
1.	Prise en charge de l'hyperemesis gravidarum.....	69
2.	Vitaminothérapie préventive dans l'hyperemesis gravidarum .....	78
I.	Traitement curatif.....	78
J.	Evolution.....	80
	CONCLUSION .....	82
	RESUME .....	84
	Résumé .....	85
	BIBLIOGRAPHIE.....	90

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACTH	: Adréno Cortico Tropic Hormone
ARD	: alcohol–related dementia
ATCD	: antécédent
BNF	: British National Formulary
CRH	: la corticotropin–releasing hormone
EGW	: encéphalopathie de Gayet–Wernicke
EFNS	: European Federation of Neurology Societies
ETKA	: erythrocyte transketolase activity
FLAIR	: Fluid attenuated inversion recovery
GCS	: score de Glasgow (Glasgow coma scale)
GEU	: grossesse extra uterine
GOT	= ASAT = aspartate aminotransférases
GPT	= ALAT = alanine aminotransférases
HG	: hyperemesis gravidarum
HPLC	: high pressure liquid chromatography
IRM	: imagerie par résonance magnétique
IV	: intra veineuse
KCL	: chlorure de potassium
KS	: Korsakoff syndrome
LCR	: liquide céphalorachidien
MCP	: myelinolyse centro–pontine

---

MFIU	: mort fœtal in utero
NFS	: numération formule sanguine
PCO <sub>2</sub>	: la pression partielle de dioxyde de carbone
RCIU	: retard de croissance intra utérin
RM	: réponse moteur
RV	: réponse verbale
RY	: réponse des yeux
SA	: semaine aménorrhée
SpO <sub>2</sub>	: saturation artérielle en oxygène
TDM	: tomodensitométrie
ThDP	: thiamine diphosphate
TPPE	: thiamine pyrophosphate effect
TSH	: thyroid stimulating hormone
VIH	: virus de l'immunodéficience humaine.
VN	: valeur normale
β-hCG	: β de gonadotrophine chorionique humaine

# **INTRODUCTION**

L'encéphalopathie de Gayet–Wernicke (EGW) est un syndrome neuropsychiatrique dû à une carence en thiamine, potentiellement mortelle mais évitable, caractérisé par la triade classique encéphalopathie, ophtalmoplégie et / ou nystagmus et ataxie.

L'EGW est surtout observée chez les alcooliques, mais peut également apparaître dans n'importe quel état de malnutrition. En obstétrique, l'hyperemesis gravidarum peut être compliquée d'EGW en raison des faibles réserves en thiamine, ainsi que l'augmentation des besoins de celle-ci.

De nos jours, il n'y a pas de consensus sur le diagnostic précoce, le traitement et la prévention de ce trouble.

Nous présentons 5 cas d'EGW chez des femmes enceintes ayant été hospitalisées au service de réanimation mère et enfant au CHU Hassan II de FES.

Cette étude a pour objectif de déterminer le contexte et les causes de survenue de l'EGW, la conduite diagnostic, et la prise en charge thérapeutique.

# **PARTIE THEORIQUE**

## **A. Les modifications physiologiques chez la femme enceinte**

La grossesse entraîne des modifications physiologiques de tout l'organisme maternel, avec retour à la normale après l'accouchement. En règle générale, les modifications sont plus accentuées lors d'une grossesse multiple que lors d'une grossesse mono fœtale.

### **1. Les Modifications Endocriniennes chez la femme enceinte**

La grossesse modifie la fonction de la plupart des glandes endocrines, en partie parce que le placenta produit des hormones et en partie parce que la plupart des hormones circulent sous des formes liées aux protéines et que l'augmentation de la liaison aux protéines augmente pendant la grossesse.

Le placenta produit également la sous-unité  $\beta$  de gonadotrophine chorionique humaine ( $\beta$ -hCG), une hormone trophique qui, comme les hormones folliculaires lutéinisantes et stimulantes, maintient le corps jaune et empêche ainsi une ovulation. Les taux d'œstrogènes et de progestérone augmentent précocement pendant la grossesse car la  $\beta$ -hCG stimule les ovaires afin qu'elles les produisent en continu. Après 9 à 10 semaines de grossesse, le placenta lui-même produit une grande quantité d'œstrogènes et de progestérone afin d'assurer la bonne continuité de la grossesse [1].

Les tests de la fonction thyroïdienne changent pendant la grossesse en raison de :

- une augmentation médiée par les œstrogènes de la liaison de la globuline thyroïdienne.
- stimulation de la thyroïde en raison de l'effet de «débordement» de la gonadotrophine chorionique humaine, qui est structurellement similaire à la thyroïdostimuline (TSH), au cours du premier trimestre [2].

Le placenta sécrète de la CRH, qui stimule la production d'ACTH maternelle. L'ACTH augmente le taux d'hormones surrénaliennes, en particulier l'aldostérone et le cortisol et contribue ainsi à la formation d'œdème. La surproduction de corticostéroïdes et de progestérone d'origine placentaire induit une résistance à l'insuline et augmente les besoins en insuline, de même que le stress de la grossesse et peut-être également l'élévation du taux d'hormone lactogène placentaire [1].

Comme les autres glandes endocrines, l'hypophyse se dilate pendant la grossesse, augmentant de plus en plus de taille, 135% [3]. Malgré cela, il n'y a pas de compression du chiasma optique. Les niveaux de prolactine augmentent tout au long de la grossesse, culminant à terme, et d'autres changements peuvent se produire au cours de la puerpéralité si l'allaitement est établi. La prolactine semble préparer les seins pour la lactation en stimulant les mitoses des cellules épithéliales glandulaires et en augmentant production de lactose et de lipides [4].

## **2. Les modifications gastro intestinales chez la femme enceinte**

Le tractus gastro-intestinal est affecté par la dilatation de l'utérus pendant la grossesse, du fait de l'action de la progestérone sur les muscles lisses. L'utérus gravide refoule l'estomac et le duodénum. Il existe une baisse du tonus du sphincter inférieur de l'œsophage et une augmentation de la fréquence du reflux gastro-œsophagien [5]. La motilité gastrique et intestinale est également affectée, entraînant des temps de transit plus courts et contribuant à la sensation de ballonnement et de constipation, qui sont des symptômes communs pendant la grossesse [6]. Les rapports précédents ont suggéré que la production d'acide

gastrique est réduite pendant la grossesse et protège en quelque sorte contre l'ulcère peptique [7].

## **B. Hyperemesis gravidarum**

### **1. Définition**

Les nausées et vomissements de la grossesse représentent une affection très fréquente qui touche 50 à 80 % des femmes enceintes et sont un motif fréquent de consultation en urgence [8].

L'hyperemesis gravidarum correspond à la forme la plus sévère des nausées et vomissements de la grossesse. Il peut être défini soit par des vomissements entraînant une perte de poids >5% du poids avant la grossesse associée à une cétonurie [9], soit par des vomissements entraînant une altération de l'état général ou des troubles hydro électrolytiques nécessitant une hospitalisation [10]. La prévalence globale est d'environ 1,1 % des grossesses et varie de 0,3 à 3,6% selon les pays [11], Les vomissements surviennent habituellement entre 4 et 10 SA et disparaissent le plus souvent avant 20 SA [12].

Le traitement repose principalement sur l'hospitalisation, la correction des troubles hydro électrolytiques par voie intraveineuse, la vitaminothérapie et les antiémétiques [13,14].

### **2. Physiopathologie**

La physiopathologie exacte des vomissements gravidiques reste encore inconnue à ce jour mais elle est certainement multifactorielle : métabolique, hormonale, psychologique, psychosociale, voire bactérienne [15].

- **Hypothèses biologiques**

- **Rôle de l'hormone gonadotrophique chorionique (hCG)**

Il existe plusieurs hypothèses biologiques pour expliquer l'hyperemesis gravidarum. Le rôle de l'hCG est évoqué d'une part devant la présence d'un pic de concentration d'HCG concomitant du pic d'intensité des symptômes [16] et l'exacerbation des symptômes retrouvés lors des grossesses gémellaires ou molaires. D'autre part, la production d'hCG stimule la thyroïde avec des signes d'hypersécrétion thyroïdienne souvent modérés.

Cette hyperstimulation s'explique par la capacité de l'hCG à se lier au récepteur de la TSH [17]. En effet, il existe une certaine homologie entre hCG et TSH qui sont toutes deux des hormones glycoprotéiques. Les récepteurs de ces deux hormones font partie de la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires et possèdent une homologie de structure. De fortes concentrations d'hCG peuvent donc exercer par liaison, même à faible affinité, un effet de stimulation sur le récepteur de la TSH entraînant une exacerbation des vomissements du 1<sup>er</sup> trimestre [17, 18,19].

- **Rôle de l'œstradiol**

Concernant l'œstradiol, Lagiou et al [20], ont montré une relation entre une élévation de sa concentration plasmatique et l'intensité des symptômes. Ils ont étudié également l'influence probable d'autres hormones telles que la prolactine qui était significativement diminuée chez les patientes souffrant de vomissements incoercibles. Il est important de noter par ailleurs que l'exposition à l'œstradiol, en dehors de la grossesse, peut provoquer aussi la survenue de nausées et de vomissements importants.

- **Hypothèse bactérienne**

Plus récemment, des études ont montré une possible influence d'*Helicobacter pylori* dans la survenue de vomissements incoercibles de la grossesse. Cette notion nouvelle pourrait influencer le choix thérapeutique à l'avenir [21].

- **Hypothèses psychologiques**

- **Conflit psychique**

Contrairement à l'image très positive qu'en fait la société, la grossesse n'est pas toujours un état idéal et attendu par la patiente. Un conflit psychique inconscient concernant la grossesse opposant le non-désir de grossesse (ou le désir d'avortement) et le refus d'assumer ce non-désir est souvent retrouvé en cas de vomissements incoercibles [22,24].

- **Importance du passé obstétrical**

Une plus grande fréquence d'antécédents obstétricaux (fausses couches spontanées du 1er trimestre, grossesse extra-utérine, interruptions médicales de grossesse, mort fœtale in utero) est retrouvée. La patiente, ayant tellement souffert de la perte du précédent fœtus, se protège en ignorant cette grossesse jusqu'à un terme plus tardif et enfouit profondément cette information pour ne pas s'angoisser quant aux éventuelles complications de la grossesse [22].

- **Historique personnel**

Les femmes, ayant présenté dans leur histoire personnelle des troubles du comportement alimentaire tels qu'une anorexie ou une boulimie, sont plus à risque de développer des nausées et des vomissements pendant la grossesse [23].

- **Origine des symptômes**

Les vomissements gravidiques appartiennent à la famille des symptômes de l'oralité et sont donc le rejet symbolique de la grossesse par voie digestive [22, 25,26].

Ces symptômes évoquent d'un point de vue psychopathologique le lien à la mère et appartiennent alors au processus de séparation. Malgré tout, une étude critique récente des différentes théories psychologiques tend à remettre en cause les troubles conversifs comme étiologies des vomissements incoercibles [24,27].

### 3. Facteurs de risque

Un certain nombre de facteurs de risque ont pu être identifiés :

- Les antécédents personnels et familiaux de vomissements incoercibles de la grossesse seraient prédisposant à une récurrence. En effet, les deux tiers des femmes présentant des vomissements sévères lors d'une première grossesse décriront la même intensité de symptômes à la suivante [28,29].
- Les grossesses de fœtus de sexe féminin semblent plus fréquemment se compliquer de vomissements incoercibles [30].
- Les grossesses multiples ou molaires sont de grandes pourvoyeuses de vomissements gravidiques incoercibles et seront à rechercher systématiquement par une échographie obstétricale précoce [33,34].
- Il semble aussi que les femmes qui réagissent par des nausées à la prise de contraceptifs oestrogéniques, ou qui souffrent de migraines ou de mal des transports, soient plus fréquemment sujettes à l'HG [33,34].
- Les antécédents personnels des troubles du comportement alimentaire tels qu'une anorexie ou une boulimie, sont plus à risque de développer des nausées et des vomissements pendant la grossesse[23].

La recherche systématique de ces facteurs de risques devrait permettre une meilleure prise en charge des vomissements incoercibles de la grossesse et une meilleure prévention de leurs complications.

#### **4. Retentissement maternel**

L'hyperemesis gravidarum peut entraîner des complications relativement bénignes et pernicieuses. La perte de poids, la déshydratation, l'acidose due à la malnutrition, l'alcalose provenant des vomissements, l'hypokaliémie, la faiblesse musculaire, les anomalies électrocardiographiques, la tétanie et les troubles psychologiques peuvent être inclus dans le groupe «bénin» et sont à rechercher systématiquement.

Les complications potentiellement mortelles incluent une rupture de l'œsophage due à de graves vomissements, une encéphalopathie de Gayet–Wernicke, une myélinolyse centropontine, une hémorragie rétinienne, des lésions rénales, un pneumo médiastin spontané, un retard de croissance intra–utérin et la mort fœtale [35,36].

Les carences vitaminiques induites sont responsables de complications telles que l'encéphalopathie de Gayet–Wernicke, secondaire à un déficit en vitamine B1 [37]. Le premier cas rattaché à l'hyperemesis gravidarum a été rapporté par Henderson en 1914 [38] et des rares cas sporadiques ont été décrits depuis [39].

Le diagnostic d'encéphalopathie de Gayet–Wernicke est avant tout clinique, reposant dans un contexte évocateur sur la triade : anomalies oculaires, confusion et ataxie [40]. Il est confirmé par le dosage de la vitamine B1 et l'IRM qui montre des hyper signaux en séquence FLAIR au niveau périaqueducal, thalamique et dans les corps mamillaires [37]. Le pronostic est mauvais avec une mortalité de 30 %, mais un diagnostic et un traitement substitutif urgent permettent la réversibilité de l'atteinte neurologique.

Les hypokaliémies au cours des vomissements gravidiques sont fréquentes, elles sont essentiellement responsables de signes à l'EKG à type de sous–décalage ST, d'onde T plate et d'onde U et dans les cas extrêmes de torsades de pointes,

tachycardie supra ventriculaire et fibrillation ventriculaire. En revanche, l'atteinte musculaire striée liée à l'hypokaliémie est rare au cours des vomissements gravidiques ; elle doit donc faire rechercher d'autres causes. Elle peut être primaire, associée à un désordre génétique dans le cadre de la paralysie périodique hypokaliémique, la grossesse et l'accouchement étant des situations à risque de décompensation [40]. La myopathie hypokaliémique peut être secondaire à une hypokaliémie de transfert, à une perte rénale ou une autre cause extrarénale, comme la géophagie notamment [41].

L'alcalose métabolique consiste en une augmentation du bicarbonate ( $\text{HCO}_3^-$ ) avec ou sans augmentation compensatoire de  $\text{PCO}_2$ ; le pH peut être élevé ou quasiment normal. Les causes fréquentes comprennent les vomissements prolongés, l'hypovolémie, la prise de diurétiques et l'hypokaliémie. Un défaut de l'excrétion rénale d' $\text{HCO}_3^-$  doit être présent pour entretenir l'alcalose. La symptomatologie dans les cas graves comprend des céphalées, une léthargie et une tétanie. Le diagnostic est clinique et biologique par les gaz du sang artériel et l'ionogramme sanguin. La pathologie sous-jacente est traitée; l'acétazolamide ou l'acide chlorhydrique oraux ou IV sont parfois indiqués [42].

## 5. Retentissement fœtal

Le retentissement fœtal est en relation avec l'intensité des symptômes. Les principaux effets secondaires identifiés de l'HG sont le retard de croissance intra-utérin et le petit poids de naissance, causés par la dénutrition et la déshydratation maternelle [43,44].

Hastoy et al [45], en 2014 confirmaient ces données, avec un risque majoré de retard de croissance intra-utérin chez les patientes présentant un HG sévère. Dans ces différentes études, aucune différence n'a été retrouvée concernant le score

d'APGAR ou la mortalité périnatale. Il ne semblait pas y avoir de conséquence fœtale en cas de vomissements bénins du 1er trimestre. Les patientes présentant un HG ont plus de risque d'avoir un accouchement prématuré spontané que ceux n'ayant pas d'HG [46].

Le taux de fausses couches spontanées quant à lui était sensiblement réduit chez les femmes présentant des vomissements incoercibles. Cette notion semble due à la forte sécrétion d'hCG d'une grossesse normalement évolutive plus qu'à un quelconque effet protecteur des vomissements.

Les cas de mort fœtale in utero sont exceptionnellement décrits et le sont dans le cadre de vomissements incoercibles très sévères [47].

## **C. Le Métabolisme de la vitamine B1**

La vitamine B1, également connue sous le nom de thiamine, est une vitamine soluble dans l'eau qui est stable dans des solutions acides, mais peu stable à pH neutre ou alcalin. Elle est en outre rapidement inactivée à température élevée, un temps de cuisson trop long devrait donc être évité pour des aliments contenant celle-ci [48,49].

La thiamine est présente dans le corps humain sous forme de thiamine libre et diverses formes phosphorylées: thiamine mono phosphate, thiamine triphosphate, et thiamine pyrophosphate, qui est également connu sous le nom de thiamine di-phosphate. Le groupe hydroxyle de la thiamine dans la thiamine pyrophosphate est remplacé par un di-phosphate groupe ester.

La Thiamine pyrophosphate est la forme active de la thiamine et elle sert de cofacteur à plusieurs enzymes impliqué dans le métabolisme énergétique. Ces enzymes incluent le pyruvate déshydrogénase mitochondriale, et la transketolase

cytosolique, qui participent au catabolisme des glucides et qui montrent une activité réduite pendant la carence en thiamine.

Le complexe pyruvate déshydrogénase est une enzyme clé dans le cycle de Krebs qui catalyse la décarboxylation oxydative pyruvate pour former l'acétyl-coenzyme A (acétyl-CoA), qui entre dans le cycle de Krebs (acide citrique ou acide tricarboxylique). A-cétoglutarate, enzyme du cycle de Krebs limitant déshydrogénase, catalyse la décarboxylation oxydative du cétoglutarate en succinyl-CoA. La transketolase fonctionne dans la voie du pentose phosphate, voie de substitution du glucose oxydation. La carence en thiamine entraîne une réduction de l'activité de ces enzymes, ce qui est différent pour les différents enzymes et montre une forte dépendance de type cellulaire [50].

Chez l'homme, la vitamine B1 est essentiellement apportée par l'alimentation. Une synthèse partielle est effectuée par les bactéries intestinales, mais n'est effective que dans le ceacum. L'absorption a lieu dans l'intestin grêle proximal et dans le duodénum, puis la thiamine parvient au foie par la veine porte. Les besoins alimentaires en thiamine sont proportionnels à l'apport calorique du régime alimentaire et varie de 1,0 à 1,5 mg/ j pour les adultes normaux [51]. La thiamine est présente dans les viandes, le germe de blé, le foie et d'autres viandes d'organes, la volaille, les œufs, le poisson, les haricots et les pois, les noix et les grains entiers. Les produits laitiers, les fruits et les légumes ne sont pas de bonnes sources. Des pertes considérables se produisent pendant la cuisson ou tout autre traitement thermique des aliments [52].

Les apports doivent être augmentés lorsqu'il existe un accroissement des échanges métaboliques, c'est-à-dire lors d'une activité physique ou sportive soutenue, ou cours de la grossesse et de la lactation, d'une consommation

importante d'alcool ainsi que dans diverses situations pathologiques : en cas d'infection (fièvre), d'hyperthyroïdie ou d'excrétion accrue ( diurétiques, diabète ...) [48,49].

Pour fournir une marge de sécurité, un apport quotidien de 1,1 mg est actuellement recommandé pour les femmes adultes [53]. Les besoins en thiamine pendant la grossesse sont supérieurs à la normale en raison des exigences de croissance rapide des tissus fœtaux [54]. Le régime alimentaire recommandé pendant la grossesse est de 1,5 mg [55,56].

Le corps stocke environ 25 à 30 mg de vitamine B1, principalement dans les muscles squelettique, le cœur, le cerveau, le foie et les reins; avec un apport insuffisant, ce stocke peut être épuisés en 2 à 3 semaines [57].

La Carence en thiamine peut être précipitée par la perfusion d'une solution contenant du glucose [57, 58, 59].

## **D. Les Conséquences cliniques et biologiques du déficit en vitamine B1**

La thiamine est nécessaire pour tous les tissus et se trouve surtout au niveau du muscle squelettique, le cœur, le foie, les reins et le cerveau. La thiamine diphosphate est la forme active et il sert de cofacteur pour plusieurs enzymes impliquées principalement dans le catabolisme des glucides. Les enzymes sont également importantes dans la biosynthèse d'un certain nombre de cellules constituants, y compris les neurotransmetteurs, et pour la production d'équivalents réducteurs utilisés en oxydant les défenses anti-stress [60].

Un déficit en vitamine B1 se manifeste principalement selon trois formes :

- La première est la forme cérébrale avec atteinte neurologique centrale (EGW). C'est un syndrome neuropsychiatrique dû à une carence en thiamine, potentiellement mortelle mais évitable, les facteurs de risque sont multiples, la présentation clinique est extrêmement variée avec présence de la triade clinique typique associant confusion, troubles oculaires (ophtalmoplégie ou nystagmus), et ataxie cérébelleuse [40] .

Un diagnostic et un traitement substitutif urgent permettent la réversibilité de l'atteinte neurologique.

En l'absence de prise en charge ou si celle-ci est faite de manière inadéquate, l'EGW peut conduire au coma ou au décès. Surtout chez les patients dépendant à l'alcool, elle peut mener au syndrome de Korsakoff, sa forme chronique. Le syndrome de Korsakoff est un syndrome amnésique lié à des signes frontaux. L'amnésie est principalement antérograde avec des « oublis à mesure », associée à de fausses reconnaissances et des confabulations. Il n'est pas certain que le syndrome de Korsakoff soit toujours précédé d'une EGW [62] .

- La deuxième est la neuropathie périphérique (béribéri sec), elle est sensitivomotrice. L'atteinte motrice est prédominante aux membres inférieurs et se présente par une aréflexie et une parésie dont l'évolution peut conduire à une paralysie flasque. L'atteinte sensitive touche la sensibilité superficielle et profonde et se manifeste par une anesthésie distale, en gants et en chaussettes, et une ataxie périphérique.
- La troisième est le (béribéri humide), appelé ainsi en raison de la présence d'œdèmes liés à une décompensation cardiaque [61] .

## **E. Les Etiologies de l'encéphalopathie de Gayet–Wernicke**

Dans les récents rapports d'études de l'encéphalopathie de Gayet Wernicke, le spectre des scénarios cliniques varie considérablement.

Bien que le déficit en thiamine se rencontre principalement chez les alcooliques [63], il convient de surveiller de près les groupes de personnes souffrant de troubles de l'alimentation et ceux qui suivent un régime radical ou qui sont traités pour leur obésité par des techniques chirurgicales.

Les autres groupes de patients qui devraient être considérés à risque comprennent les patients sous thérapie parentérale à long terme [64], les patients dialysés [65], les patients atteints d'hyperemesis gravidarum [66] et les patients positifs pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [67].

### **1. L'alcoolisme chronique :**

L'encéphalopathie de Gayet–Wernicke est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (ratio hommes / femmes de 1,7 à 1) [68], La mortalité estimée est de 17% [69].

Chez les adultes, les études d'autopsie ont révélé une prévalence plus élevée de lésions de l'encéphalopathie de Gayet–Wernicke (0,8 à 2,8%) que ne le prévoient les études cliniques (0,04 à 0,13%) [61,69,70], En particulier, chez les patients adultes ayant consommé de l'alcool [61], l'encéphalopathie de Gayet–Wernicke confirmée à l'autopsie n'avait pas fait l'objet d'un examen clinique de routine dans 75 à 80% des cas [70].

Les critères actuels de diagnostic des troubles cognitifs associés à l'alcool se concentrent sur deux principaux syndromes de déficience : EGW et ARD.

Les évaluations de l'autopsie suggèrent que jusqu'à 78% des personnes atteintes d'alcoolisme diagnostiqué présentent une certaine pathologie cérébrale [71].

La symptomatologie étant, dans plus de la moitié des cas, atypique, des critères ont été identifiés pour les patients éthyliques : les critères de Caine, afin d'optimiser la détection des patients cibles. Ces critères regroupent un défaut d'apport nutritionnel, une altération de l'état mental ou des troubles de la mémoire, une atteinte cérébelleuse et une atteinte oculaire [72]. Leur utilisation a été étendue à l'ensemble des patients (éthyliques et non éthyliques).

La neuro-imagerie et les preuves neuro-pathologiques montrent une perte importante de substance blanche (principalement dans le cortex préfrontal, le corps calleux et le cervelet) et une perte neuronale dans le cortex d'association frontal supérieur, l'hypothalamus et le cervelet [73, 74].

Les lobes frontaux des personnes présentant un diagnostic d'alcoolisme semblent particulièrement susceptibles d'être endommagés, avec des signes de diminution marquée de la densité neuronale, de diminution du volume et de modification du métabolisme et de la perfusion du glucose [75].

L'abstinence peut entraîner une récupération partielle des troubles de la substance blanche, et des études par imagerie par résonance magnétique indiquent une réversibilité précoce du rétrécissement de celle-ci, accompagnée d'une amélioration clinique des capacités cognitives et motrices [76,77]. On pense que le mécanisme à l'origine de la guérison des dommages causés par la substance blanche implique la restauration de la myélinisation et de l'intégrité axonale, mais il est vulnérable aux perturbations répétées si l'on reprend l'alcool [76].

L'alcoolisme chronique n'entraîne pas l'encéphalopathie de Gayet–Wernicke si l'apport alimentaire en thiamine est adéquat [78,79]. Les facteurs contribuant à la carence en thiamine chez ceux qui abusent de l'alcool sont la négligence de soi, la faible teneur en vitamines et en minéraux des boissons alcooliques, la diminution du transport de thiamine à travers la muqueuse intestinale, la faible capacité du foie à stocker les vitamines et la conversion altérée de la thiamine en thiamine pyrophosphate, un principe actif [80]. De plus, le métabolisme de l'alcool augmente la demande en thiamine, de sorte que les alcooliques nécessitent plus de vitamine que les non-alcooliques [81]. Parce que tous les individus présentant le même degré de malnutrition et d'abus d'alcool ne développent pas l'encéphalopathie de Gayet–Wernicke, des facteurs environnementaux et génétiques sont susceptibles de contribuer à l'expression de la maladie [82].

Dans tous les cas, le risque pour le trouble chez les patients alcooliques est élevé et, dans plusieurs pays, cette encéphalopathie est le plus souvent associée à l'abus chronique d'alcool [83].

Les personnes atteintes de KS et de ARD diagnostiquées présentent une perte de neurones dans le noyau basale plus importante que les personnes présentant un alcoolisme simple [84, 85].

Chez les personnes atteintes d'un KS diagnostiqué, les anomalies signalées dans des régions du cerveau autres que celles associées à un épuisement de la thiamine confirment également un «spectre» d'affaiblissements de l'EGW pouvant être liés à la fois à des lésions dues à la thiamine et à une neuro-toxicité directe ou à un effet composé [86].

Les rapports préliminaires de modèles animaux suggèrent que la carence en thiamine et la neuro-toxicité directe de l'alcool produisent des effets similaires sur

le cerveau. Il s'agit notamment de la perte de cellules dans le cerveau antérieur basal, de l'hypo fonction de l'acétylcholine de l'hippocampe et du rétrécissement de la substance grise et blanche frontale, accompagnée d'une carence en thiamine caractérisée par des lésions supplémentaires du diencephale [87]. Vetreno et ses collaborateurs [87] ont suggéré que l'interaction entre l'éthanol et le déficit en thiamine ne produisait pas davantage de pathologies comportementales ou neurales, à l'exception de la réduction de la substance blanche, que produit le déficit en thiamine à long terme; Cependant, des effets synergiques ont été notés ailleurs [88].

Les cas purs de carence en thiamine, non accompagnés de consommation d'alcool chronique et excessive (comme dans les cas de malnutrition), montrent un faible taux de progression vers le SK [89].

## **2. La Chirurgie gastro intestinale :**

La plupart des interventions chirurgicales menant à l'exclusion de parties du tractus gastro-intestinal sont des facteurs de risque de développement de l'encéphalopathie de Wernicke, de la poly neuropathie et du bérubéri humide [90].

Après la chirurgie, de faibles niveaux de thiamine et d'autres nutriments (la niacine, pyridoxine, vitamine B12, fer) peuvent entraîner un déficit en multi-vitamines. Les interventions chirurgicales impliquées comprennent la gastrectomie, la gastro jéjunostomie, la colectomie, le pontage gastrique, la gastroplastie à bandes verticales et la thérapie avec un ballon intra-gastrique [90]. Les troubles traités avec de telles procédures incluent la maladie ulcéreuse, le cancer gastrique, cancer du côlon, colite ulcéreuse avec mégacôlon toxique et obésité sévère avec un indice de masse corporelle de 40 ou plus [90, 91, 92, 93].

L'encéphalopathie de Wernicke à la suite d'une intervention chirurgicale peut être favorisée par une hyper alimentation par voie intraveineuse sans supplémentation en thiamine [93], L'apparition tardive peut être associée à un changement mineur d'habitude alimentaire susceptible de précipiter une carence persistante en thiamine de longue date [94], Les mécanismes responsables de l'encéphalopathie de Wernicke après une chirurgie gastro–intestinale incluent l'apparition de vomissements, le manque d'observation d'un apport alimentaire adéquat, la quantité de nourriture ingérée, mauvaise digestion de la nourriture avec pour conséquence une malabsorption , une réduction de la surface gastrique et de la muqueuse duodénale utile pour absorber la thiamine [92] .

### **3. Les vomissements et diarrhées chroniques :**

Divers troubles gastro–intestinaux associés à des vomissements récurrents et à une diarrhée chronique peuvent entraîner une encéphalopathie de Wernicke. Il s'agit notamment de la sténose pylorique et des ulcères peptiques, de la gastrite d'origine médicamenteuse, des coliques biliaires récurrentes avec vomissements, de la maladie de Crohn, de la malabsorption intestinale primaire et de l'occlusion intestinale [95, 96, 97, 98]. Des cas de vomissements lors de crises de migraine [99], des vomissements auto–provoqués dans l'anorexie mentale [100] et des vomissements avec diarrhée possible et malnutrition due à une pancréatite aiguë ou subaiguë constituent un syndrome particulier [101].

### **4. Les maladies de système :**

De nombreuses maladies systémiques qui affectent la prise de thiamine et le métabolisme de celle–ci peuvent prédisposer les personnes sensibles au

développement de l'encéphalopathie de Wernicke. Les patients recevant à la fois une dialyse péritonéale et une hémodialyse sont sensibles au trouble [102].

Les facteurs favorisant une carence en thiamine chez ces patients sont le faible apport en vitamine due à l'anorexie et aux vomissements, la perte accélérée de thiamine pendant la dialyse, la survenue d'infections et l'utilisation de nutrition parentérale par voie intraveineuse ou intra dialytique sans addition de thiamine [103].

Certains patients atteints d'encéphalopathie urémique présentent une concentration élevée en acide guanido succinique dans le cerveau. Ce composé peut inhiber l'enzyme transkétolase, ce qui les prédispose davantage à l'encéphalopathie de Wernicke.

Étant donné que la différenciation clinique de l'encéphalopathie de Wernicke liée à d'autres complications neurologiques pouvant survenir chez ces patients peut être difficile [104], tout patient en dialyse régulière présentant une encéphalopathie et des symptômes neurologiques inexplicables doit recevoir de la thiamine par voie parentérale.

Des rapports récents confirment que l'encéphalopathie peut jouer un rôle dans la morbidité et mortalité associée au SIDA [105]. La cachexie et l'état catabolique du SIDA prédisposent à l'encéphalopathie de Wernicke chez ces patients [106]. En raison des difficultés de diagnostic clinique, une supplémentation en thiamine alimentaire est recommandée dans tous les cas nouvellement diagnostiqués de SIDA ou de syndrome apparenté au SIDA [106], en particulier lorsque l'accès au traitement antirétroviral est limité [105].

Plusieurs auteurs [107,108] mentionnent la survenue possible d'une encéphalopathie de Gayet–Wernicke après des maladies fébriles infectieuses prolongées (par exemple une bronchopneumonie de nature indéterminée) [107,108].

Chez ces patients, une carence en thiamine semble être due à un besoin accru de la vitamine, parfois associé à une ingestion orale insuffisante [107].

L'encéphalopathie de Wernicke peut être liée à une hyperthyroïdie grave [109] ou à une thyrotoxicose gestationnelle associée à un hyperemesis gravidarum [110]. Les facteurs favorisant une carence en thiamine semblent être l'état hyper métabolique caractéristique de la thyrotoxicose et, éventuellement, la survenue de malabsorption due à des vomissements et à une diarrhée [109].

# **MATERIELS**

# **ET METHODES**

## A. Méthodes

Notre travail est une étude rétrospective incluant toutes les femmes enceintes atteintes de l'encéphalopathie de Gayet–Wernicke ayant été hospitalisées au service de réanimation mère et enfant au CHU Hassan II de Fès, durant la période étalée du 01/01/2012 au 30/09/2018, soit une durée de six ans et demi.

## B. Patients

- Critères d'inclusion

On a inclus dans notre étude, toutes les patientes dont le diagnostic de sortie du service de réanimation mère et enfant était l'encéphalopathie de Gayet–Wernicke, et dont le score de Caine était au moins deux critères sur quatre.

- Critères d'exclusion

On a exclus de notre étude toutes les patientes présentant:

- Un diagnostic de sortie autre que l'encéphalopathie de Gayet–Wernicke malgré une suspicion au cours de l'hospitalisation.
- Le nombre de critères de Caine moins de deux sur quatre.

## C. Analyses des données

Les données seront collectées à partir des dossiers médicaux des malades incluant : le contexte et les causes de survenue de l'encéphalopathie de Gayet–Wernicke, la conduite diagnostique ainsi que la prise en charge thérapeutique.

Des observations médicales détaillées des cas retenus seront rédigées, ainsi qu'une synthèse de ces observations. Par la suite, on effectuera une discussion de nos résultats en comparaison avec ceux de la littérature.

# **RESULTATS**

## A. Observation 1 :

Il s'agit d'une parturiente âgée de 21ans, G1P0, sans antécédents pathologiques notables, avec une grossesse non suivie sur le plan médical. L'histoire de sa maladie a commencé à 8 semaines d'aménorrhée ou elle a présenté des nausées et des vomissements d'emblée de grande abondance devenant de plus en plus fréquents le long de la journée. Ces vomissements étaient accompagnés de douleurs abdominales épigastriques et d'une perte de poids selon la parturiente, avec l'apparition d'un sub-ictère. L'évolution fut marquée par l'installation d'une asthénie et d'une faiblesse des membres inférieurs d'où la consultation dans notre formation.

À l'admission, nous avons trouvé une patiente obnubilée avec un GCS à 14/15, tachycarde à 123 battements/min, une pression artérielle à 108/63 mmHg, polypnéique à 20 cycles/minute, aucun œdème n'était présent et la patiente était apyrétique. L'examen neurologique a révélé un déficit sensitivomoteur au niveau des quatre membres sans niveau sensitif, avec abolition des réflexes ostéo-tendineux (rotulien, achilléen).

Les explorations biologiques ont trouvé une créatininémie à 5 mg/l, et un taux d'urée à 0.14 g/l, un taux de potassium sérique à 2,3 mmol/l et une natrémie à 133 mmol/l.

Le bilan hépatique indiquait une cytolyse hépatique avec : ASAT à 281UI/l, ALAT à 437 UI/l, une bilirubine totale à 56 mg/dl avec une bilirubine conjuguée à 30 mg/dl. La TSHus était normale à 2.3 mUI/L. Le bilan d'hémostase incluant le taux de prothrombine et le temps de céphaline activé était normal. La patiente a bénéficié d'une échographie abdominale qui était normal.

L'évolution fut marquée par l'aggravation progressive du déficit sensitivomoteur au niveau des quatre membres, compliquée d'une paraplégie et d'une anesthésie sans niveau sensitif avec abolition des réflexes ostéo-tendineux.

Par la suite, et en raison d'une détérioration de la conscience ainsi qu'une paralysie des muscles oculomoteurs, la patiente a été intubée et ventilée artificiellement. Un électromyogramme et une imagerie par résonance magnétique crânienne (IRM) ont également été entrepris.

A l'électromyogramme, on a retrouvé une neuropathie sensitivomotrice de type axonale, alors que l'IRM a montré des signes en faveur d'une encéphalopathie de Gayet–Wernicke : Hyper signal en T2 et FLAIR (figure1) intéressant les noyaux caudés avec restriction de la diffusion à ce niveau (figure2).

Le tableau clinique et biologique correspondait à une encéphalopathie de Gayet–Wernicke associée à une neuropathie périphérique dans le cadre d'un hyperemesis gravidarum.

Suite à la gravité du tableau clinique, une interruption thérapeutique de la grossesse a été décidée par le comité d'éthique de notre centre hospitalo-universitaire. Elle a été réalisée par 80µg de misoprostol en intra vaginal avec succès.

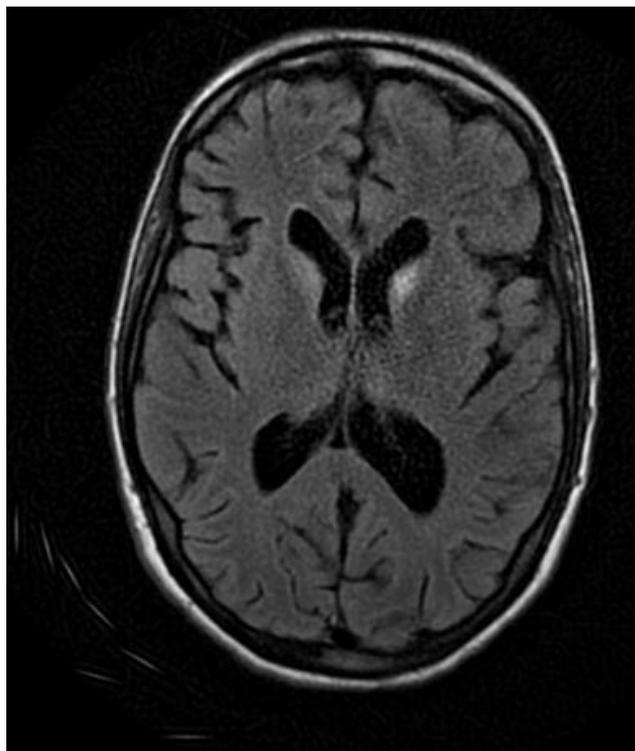
La patiente a reçu dès l'admission en réanimation la vitamine B1 à raison de 1 g/j associée à la réhydratation et des charges potassiques à répétition jusqu'à normalisation de la kaliémie, ainsi que l'ondansetron par voie injectable.

Devant la persistance des troubles de conscience malgré l'arrêt de la sédation, la patiente a été trachéotomisée, elle a présenté une pneumopathie à acinetobacter baumannii traitée avec succès par imipenem monohydrate + cilastatine sodique (tienam\*) et colimycine (colistine).

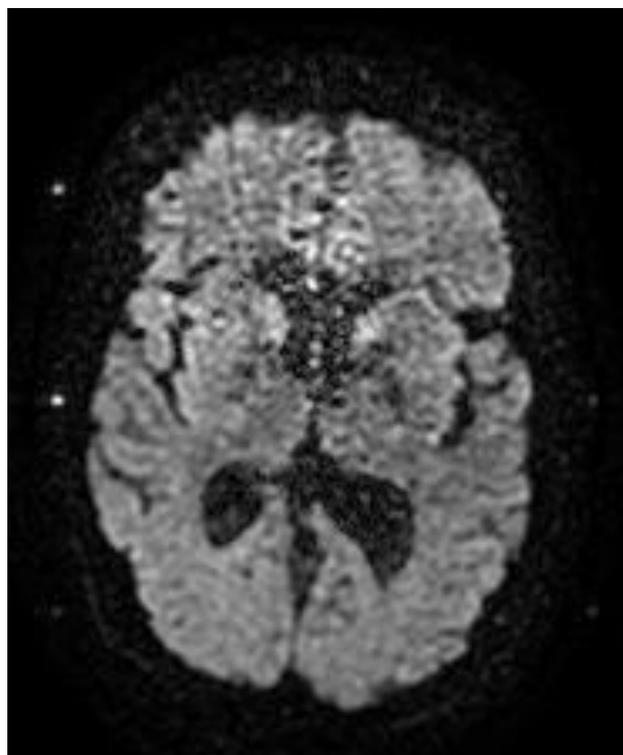
La gravité de ce tableau (troubles neurologiques nécessitant l'intubation, paraplégie, hyper signal à l'IRM avec restriction de la diffusion) est expliquée par le retard de prise en charge et de diagnostic et l'absence de supplémentation vitaminique malgré les vomissements.

Après deux semaines d'évolution sous vitaminothérapie B1, la patiente a repris un contact avec le monde extérieur avec persistance d'une confusion et limitation des fonctions supérieures. La patiente a été décanulée avec succès après 11 semaines d'hospitalisation, la thiamine a été continuée par la suite à la dose de 100 mg/j pendant cinq semaines.

L'évolution après trois mois, fut marquée par l'amélioration de l'état neurologique avec cependant, la persistance d'une altération des fonctions exécutives et une diminution des performances globales. La patiente a également gardé une tétra parésie aux membres inférieurs, avec la nécessité d'une aide à la marche. Elle est sortie à domicile après un séjour en réanimation de 14 semaines.



**Figure 1 : Coupe axiale de séquence IRM en FLAIR montrant un hyper signal intéressant la tête du noyau caudé.**



**Figure 2 : Coupe axiale de séquence IRM de diffusion montrant un hyper signal intéressant la tête du noyau caudé avec restriction de la diffusion à ce niveau.**

## **B. Observation 2 :**

Il s'agit d'une patiente de 28 ans, G2P1, sans antécédents pathologiques notables, enceinte à 17 semaines selon la date du dernier cycle menstruel, qui a présenté depuis la 6<sup>ème</sup> semaine de la grossesse des vomissements qui s'aggravaient pour laquelle elle a été traitée par métoprolol. Cependant, elle a continué à vomir de façon persistante et s'est plainte de faiblesse générale. À 16 semaines de gestation, elle a présenté une diplopie et une détérioration progressive de la conscience. À ce stade, elle avait perdu plus de 10% de son poids. Elle a été traitée avec des fluides intraveineux, notamment du dextrose et du métoprolol, et a été transférée à notre établissement pour complément de prise en charge.

À l'admission, nous avons trouvé une patiente somnolente avec une échelle de Glasgow (GCS) de 13/15. Elle n'était pas orientée vers le lieu et le temps. L'examen neurologique a révélé une perte d'équilibre avec une incoordination de la marche et une ataxie. Les pupilles étaient égales et réactives à la lumière et le fond d'œil était normal. Les mouvements oculaires montraient une convergence bilatérale restreinte, une paralysie bilatérale du muscle droit gauche avec un nystagmus multidirectionnel. La pression artérielle était de 120/90 mm Hg, le pouls de 138 / min et la fréquence respiratoire de 16 / min; aucun œdème n'était présent et la patiente était apyrétique.

Le bilan biologique a montré une atteinte rénale avec un taux de créatinine sérique de 274  $\mu\text{mol} / \text{L}$  (VN: 50-100  $\mu\text{mol} / \text{L}$ ) et d'urée à 20,8  $\text{mmol} / \text{L}$  (VN: 2,5-6,1  $\text{mmol} / \text{L}$ ). Les tests de la fonction hépatique ont montré un taux de L-aspartate amino transférase à 157 UI / L (VN<40) et de L-alanine amino transférase à 113 UI / L (VN<45). Le taux de potassium sérique était de 2,4 mEq / L.

En raison d'une détérioration de la conscience (GCS à 8), la patiente a été intubée et ventilée artificiellement. Un examen du liquide céphalorachidien (LCR) et une imagerie par résonance magnétique crânienne (IRM) ont également été entrepris dans le cadre du bilan étiologique.

Les résultats du LCR étaient normaux, mais l'IRM révélait dans les séquences T2 et FLAIR et en imagerie de diffusion: hyper intensités bilatérales symétriques dans la région thalamique médiale et postérieure et dans la région périaqueducule (figure 3). L'angiographie par résonance magnétique veineuse et artérielle était normale.

La présence d'un nystagmus, d'une ophtalmoplégie, d'une ataxie et d'une confusion chez une patiente dont l'apport en thiamine était insuffisant du fait de l'HG, ainsi que des images cérébrales spécifiques, un diagnostic provisoire d'EGW a été posé.

Comme le taux sérique de thiamine n'était pas disponible immédiatement, on lui a prescrit 500 mg de thiamine par voie parentérale deux fois par jour et une perfusion de solution saline normale. Elle a également reçu une supplémentation en potassium.

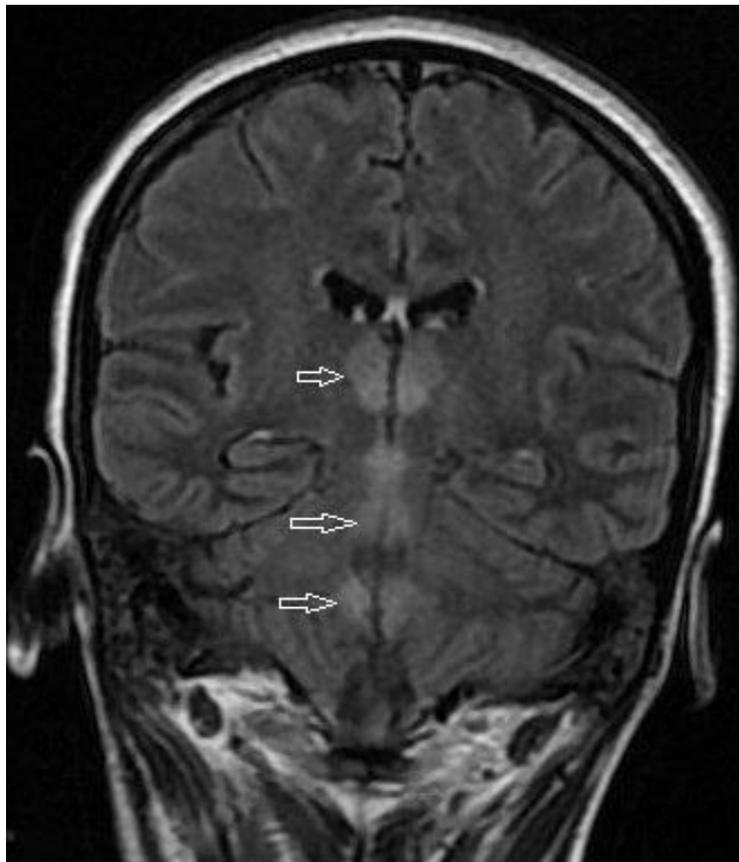
Par ailleurs, l'échographie obstétricale a montré une mort fœtal in utero d'où la décision du déclenchement du travail et l'expulsion d'un mort-né sans complication obstétrical particulière.

Le taux sérique de thiamine réalisé lors de l'admission dans un autre établissement était inférieur à 36 nmol / L (VN: 67-200 nmol / L), confirmant ainsi le diagnostic d'EGW.

Après deux semaines de traitement, la vitaminothérapie a été continuée à la dose de 100 mg/j en IV.

Malgré l'amélioration neurologique, la patiente ne pouvait pas être sevrée de l'aide ventilatoire et une trachéotomie était alors réalisée.

Au jour 35, la patiente était consciente; l'examen neurologique a révélé une tétra parésie due à un long séjour en unité de soins intensifs et à une ataxie. Plus tard, elle a toléré les aliments par voie orale, et a commencé à marcher. Elle a été déclarée sortante au jour 46 avec une ataxie légère et un nystagmus au regard horizontal. À cette époque, elle avait une fonction cognitive normale et préservait la mémoire.



**Figure 3 : séquence d'IRM cérébrale en FLAIR montrant un hyper signal symétrique au niveau du thalamus postérieur et dans la région périaqueducale.**

### C. Observation 3 :

Nous rapportons le cas d'une femme âgée de 21 ans, avec un antécédent de tuberculose pulmonaire traitée il y a 3 ans et déclarée guérie. Par ailleurs, elle ne présentait pas d'antécédents gynécologiques ou obstétricaux particuliers.

Elle se disait enceinte de sa première grossesse dont la datation selon la date du dernier cycle menstruel l'estimait à 12 semaines d'aménorrhée. Elle avait réalisé un test de grossesse urinaire en ambulatoire (recherche de B HCG par bandelettes urinaires) qui était revenu positif, sans suivi médical de sa grossesse.

La patiente a présenté depuis 4 semaines des nausées, des vomissements de grande abondance en post prandial au début puis le long de la journée dépassant dix épisodes par jour. Des infusions artisanales et un traitement médical symptomatique non précisé dans un cadre d'automédication n'ont pas amélioré la symptomatologie clinique.

A la veille de son admission, la patiente devenait confuse, avec une désorientation temporelle et une légère difficulté à la marche selon la famille. Par ailleurs, elle se plaignait de douleurs pelviennes latéralisées à gauche, de moyenne intensité, s'accroissant par moments.

Le jour de son admission, la patiente a présenté une exagération des douleurs pelviennes devenues de grande intensité, avec l'apparition d'une gêne respiratoire, d'une agitation et d'une pâleur selon la famille.

A son admission, la patiente était agitée, confuse (GCS à 14). L'examen général trouvait une patiente pâle avec conjonctives décolorées, une froideur des extrémités, tachycarde à 132 battements/min, une pression artérielle à 96/53 mmHg, polypnéique à 38 cycle/minute. L'examen abdominal trouvait un abdomen distendu, très douloureux essentiellement au niveau de la fosse iliaque droite, sans défense abdominale.

Une échographie abdominale montrait un hémopéritoine de grande abondance, avec suspicion d'une grossesse extra utérine au niveau de la trompe gauche rompue.

Le bilan biologique montrait une hémoglobine à 7.1 g/dl, un taux de plaquette à 152000 éléments/ml et des globules blancs à 13000 éléments/ml. Le taux de  $\beta$  HCG était très élevé à 5542 UI/L.

L'ionogramme sanguin montrait un taux de potassium sérique à 2,8 mmol/l, une natrémie à 129mmol/l, une glycémie à 0.8 g/l, une créatinémie à 6mg/l, et un taux d'urée à 0,3g/l. Le bilan hépatique indiquait : GOT à 80 UI/l et GPT à 45 UI/l. La TSHus était normale à 1 mUI/L. Le bilan d'hémostase incluant le taux de prothrombine et le temps de céphaline activé était normal.

Le diagnostic d'une grossesse extra-utérine rompue a été considéré, et la patiente a bénéficié d'une préparation préopératoire incluant la transfusion d'un culot globulaire, le remplissage par du sérum salé 0.9 %° et la perfusion de 3 g de KCL avec une surveillance hémodynamique rapprochée.

Six heures après l'instauration des mesures de réanimation, la patiente a été admise au bloc opératoire, elle présentait les paramètres suivants : Pouls à 118 battements/min, une pression artérielle à 103/61 mmhg et une saturation pulsée en oxygène (SpO2) à 99% sous 3 litres d'oxygène au masque.

L'induction anesthésique était faite par : propofol 2.5 mg/kg, rocuronium 1.2 mg/kg, puis on a réalisé la manœuvre de Sellick dès la perte de la conscience. Par la suite, la patiente a été intubée par une sonde numéro 7.

Durant l'acte opératoire, on a objectivé un hémopéritoine estimé à 1L200 ml, ainsi que du tissu trophoblastique au niveau de la trompe gauche qui était rompue d'où la réalisation d'une salpingectomie gauche.

L'entretien de l'anesthésie a été assuré par du sevoflurane entre 2 et 2.5%, 50 µg de fentanyl. La patiente a été transfusée par 3 culots globulaires et 3 plasmas frais congelés. Elle avait reçu 9 mg d'éphédrine.

La patiente est admise en réanimation, intubée, sédatée, le bilan post opératoire montrait une hémoglobine à 10.3 g/dl, un taux de plaquette à 139000 éléments/ml, l'ionogramme était normale à part une natrémie à 133 mmol/l et une kaliémie à 3.2 mmol/l, d'où la perfusion de 3 g de KCL sur une voie veineuse centrale fémorale droite. Après réchauffement, la patiente a été extubée 6 heures après son admission en réanimation.

L'examen clinique du lendemain montrait une patiente désorientée dans le temps et l'espace, parlait d'une façon non cohérente. Elle s'est plainte de diplopie horizontale. Elle avait un nystagmus bilatéral, une marche ataxique et une faiblesse musculaire des deux membres inférieurs, sans déficit sensoriel associé. Les réflexes rotulien et tendineux d'Achille ont été abolis. Le tout dans un contexte d'apyrexie et de normalisation de l'état hémodynamique et respiratoire.

Devant la persistance des signes neurologiques attribués initialement à un état de choc secondaire à la rupture de grossesse extra-utérine, et vue la notion de vomissements chroniques ayant entraîné une hypokaliémie et une hyponatrémie : le diagnostic de l'encéphalopathie de Wernicke a été suspecté d'où la mise de la patiente sous neurobion à raison de : 200 mgx3/j de vitamine B1.

Une IRM a été aussitôt demandée et a montré une augmentation de l'intensité du signal T2 et de FLAIR, des noyaux thalamiques, et en périaqueducule (figure4).

L'électromyogramme était en faveur d'une polynévrite axonale démyélinisante sensorimotrice. Le diagnostic d'EGW associé à une polynévrite périphérique (bériberi sec) secondaires au déficit en thiamine a été établi.

La supplémentation en thiamine a raison de 200 mgx3/j a été continué pendant une semaine puis relayé à la dose de 100 mg/j pendant une semaine.

Au bout de ce traitement, la patiente a guéri complètement de ses troubles neurologiques.

Six mois plus tard, l'examen clinique et le bilan biologique (NFS, ionogramme sanguin) étaient normaux et aucune anomalie neurologique n'a été observée.

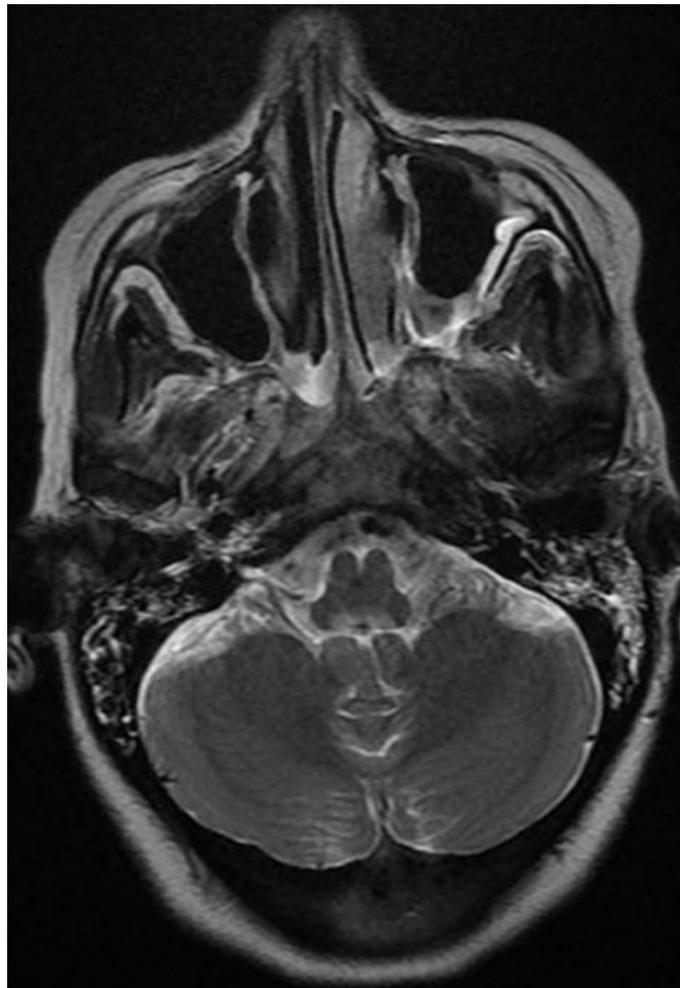


Figure 4 : Coupe axiale d'une séquence IRM montrant un hyper signal en T2 dans la région périaqueducale.

## **D. Observation 4 :**

Une femme âgée de 27 ans, G1P0, de bas niveau socioéconomique, sans antécédents personnels médicaux ou obstétricaux particuliers, était enceinte d'une première grossesse, non suivie sur le plan médical. L'histoire de sa maladie avait commencé aux alentours de 10 semaines d'aménorrhée (SA), ou elle a commencé à présenter des vomissements de moyenne abondance au début et dont la fréquence journalière augmentait le long de la grossesse, ainsi que le volume qui devenait de plus en plus abondant. Ces vomissements étaient accompagnés de douleurs abdominales épigastriques et d'une perte de poids selon la parturiente, mais qui reste non chiffrée.

L'évolution est marquée par la persistance de ces vomissements, malgré cela et vu un contexte socioéconomique particulier, la patiente n'a pas bénéficié du suivi de sa grossesse.

L'évolution était marquée selon la famille par l'installation d'une confusion intermittente temporo–spatiale, puis par l'expulsion spontanée de triplés non vivants avec un saignement abondant, d'où sa consultation aux urgences obstétricales du CHU Hassan II de Fès.

L'examen clinique trouvait une patiente apyrétique, pale avec conjonctives décolorées, obnubilée (GCS= 13, RM=5, RV=3, RY=6), tachycarde à 120 battements/min, une pression artérielle à 85/61 mmhg, polypnéique à 27 cycles/minute.

L'examen obstétrical retrouvait un saignement provenant de l'endomètre, avec un utérus mou. La révision utérine a été faite et ne retrouvait pas de débris placentaire.

La conduite à tenir consistait en la prise de deux voies veineuses périphériques, le sondage urinaire, la mise sous oxygène au masque à raison de 6 Litres/min,

La perfusion de 1 litre de sérum salé isotonique, l'administration de 10 ui de syntocinon et de 6 mg d'éphédrine.

L'évolution était marquée par la stabilisation des paramètres hémodynamiques, l'arrêt du saignement et la constitution d'un globe utérin de sécurité.

Les explorations biologiques trouvaient une insuffisance rénale (une créatinémie à 24 mg/l, et un taux d'urée à 2.05 g/l), un taux de potassium sérique à 2,5 mmol/l, une natrémie à 135 mmol/l, Le bilan hépatique indiquait une cytolysé hépatique (ASAT : 5VN, ALAT : 8VN) et une cholestase modéré (bilirubine conjugué à 8 mg/dl). La TSHus était normale à 1.8 mUI/L. Le bilan d'hémostase incluant le taux de prothrombine et le temps de céphaline activé était normal. Le taux d'albumine était à 20 g/L.

Par ailleurs, la TDM cérébrale sans injection de produit de contraste était normale, ainsi que l'échographie abdominale et rénale, qui montrait des reins de taille normale sans dilatation des cavités urinaires excrétrices.

La patiente a été admise en réanimation obstétricale, l'examen clinique trouvait une patiente stable sur le plan hémodynamique, oligurique à 0.8 ml/kg/h, avec la présence de : troubles de la vigilance, une diplopie binoculaire, un nystagmus bilatéral multidirectionnel. Les réflexes ostéo-tendineux étaient présents et symétriques et il n'existait pas de déficit sensitivomoteur.

Devant ce tableau clinique et vu le contexte de vomissements incoercibles au premier trimestre de grossesse, le diagnostic retenu était une encéphalopathie de Gayet–Wernicke par carence en thiamine associée à une insuffisance rénale aiguë

fonctionnelle secondaire à une déshydratation majeure induite par les vomissements et l'hémorragie de la délivrance, avec troubles hydro électrolytiques type hypokaliémie, hypo chlorémie et alcalose métabolique.

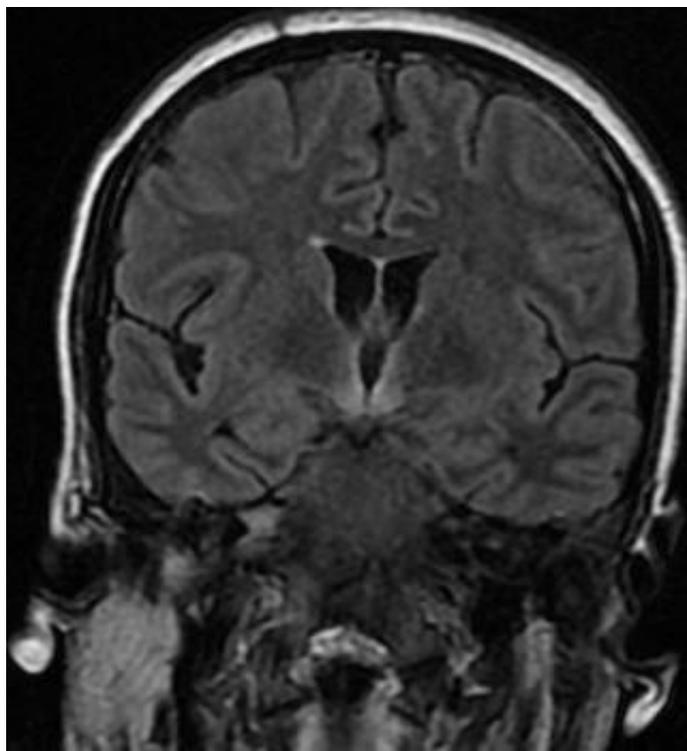
Le traitement comportait une réhydratation importante par du soluté salé isotonique avec un diurétique (furosémide à raison de 60 mg/ jour) et une supplémentation en potassium sur une voie veineuse centrale fémorale (5 g de potassium à raison de 0.5 g/H répété à trois reprise) et en vitamine B1 intraveineuse à la dose de 200mgx3/j. Ainsi qu'une anticoagulation préventive par l'héparine non fractionné vu l'insuffisance rénale. Par la suite, la patiente a présenté une hyper natrémie à 153 Meq/L, qui a été corrigée par la perfusion de ringer lactate et la reprise de la réhydratation orale. La concentration sanguine de vitamine B1 n'a pas été réalisée.

L'IRM cérébrale objectivait en séquence FLAIR et T2 un hyper signal au niveau de la partie médiane des deux thalamus et au niveau des corps mamillaires (figure 5), caractéristique d'une encéphalopathie de Gayet–Wernicke.

L'évolution est marquée par l'arrêt des vomissements et la reprise de l'alimentation orale ; ainsi que, la relance de la diurèse permettant l'arrêt des diurétiques. Sur le plan biologique, la fonction rénale, le bilan hépatique et l'ionogramme se sont normalisés. La vitaminothérapie en thiamine était prescrite pendant 15 jours avec régression de la posologie à 100mg /j pendant la deuxième semaine.

La disparition des signes cliniques neurologiques de l'encéphalopathie de Gayet–Wernicke a été progressive, ils ont régressé complètement au bout de 15 jours.

Après 3 mois de l'épisode initial, l'examen clinique et le bilan biologique de la patiente étaient normaux, et la patiente n'a gardé aucune séquelle secondaire à l'EGW.



**Figure 5 : Séquence d'IRM cérébrale en FLAIR montrant un hyper signal symétrique au niveau des corps mamillaires.**

## **E. Observation 5 :**

Patiente âgée de 37 ans, diabétique type 2 sous glimépiride avec mauvaise observance thérapeutique, puis mise sous insuline à partir de la sixième semaine d'aménorrhée (SA). Les vomissements étaient initialement post prandiaux puis persistaient le long de la journée arrivant à plus de 10 épisodes/ jour avec des nausées très mal tolérées. La patiente a consulté dans un hôpital périphérique où elle a reçu une réhydratation intraveineuse et des antiémétiques type métoclopramide sans amélioration notable. Elle a ensuite été admise au service d'obstétrique de notre formation pour la prise en charge de vomissements incoercibles.

La patiente était consciente mais confuse (mal orientation temporo-spatiale d'apparition récente et brutale), apyrétique, ictérique, la pression artérielle était à 102/59 mmHg, la fréquence cardiaque était à 110 b/min. Elle présentait un pli cutané patent. Par ailleurs, la patiente se plaignait d'un déficit de l'élévation du regard.

Ces vomissements ont occasionné une perte de poids estimée à 8 kg selon la parturiente. Le reste de l'examen clinique notamment abdominal et neurologique était sans particularité. L'examen obstétrical montrait une grossesse évolutive mono fœtale à 11 SA sans particularité.

Le bilan biologique montrait une hémoglobine à 10.6 g/dl, un taux de plaquette à 283000 éléments/ml. L'ionogramme sanguin montrait un taux de potassium sérique à 2 mmol/L, une natrémie à 131 mmol/L, une chlorémie à 90 mmol/L, une glycémie à 0.7 g/l, une créatinémie à 5 mg/L, et un taux d'urée à 0,06 g/l. Le bilan hépatique indiquait : GOT à 30 UI/L et une légère élévation des GPT à 63 UI/ L. Le taux de bilirubine totale était à 40 mg/L, dont la bilirubine directe à 21 mg/L. La lipasémie était à 52 Ui/L.

La TSHus était basse à 0.04 mUI/L avec T3 et T4 normaux. Les anticorps anti thyroglobuline, anti thyro peroxydase et anti récepteur de la TSH étaient négatifs. Le bilan d'hémostase incluant le taux de prothrombine et le temps de céphaline activé était normal.

Dans le cadre de l'exploration de l'ictère, l'échographie abdominale était sans particularité montrant une vésicule biliaire à paroi fine, et une voie biliaire principale libre non dilatée.

Le même jour d'hospitalisation, apparaissaient une diplopie, une ataxie et l'aggravation de la confusion sans altération de la conscience, avec à l'examen neurologique un nystagmus bilatéral et des réflexes ostéo-tendineux présents et symétriques.

Le tableau clinique et biologique était en faveur d'un hyperemesis gravidarum avec troubles hydro électrolytiques sévères : hypokaliémie, hypo chlorémie associés à une atteinte hépatique (cytolyse et cholestase hépatique) ; ainsi qu'une atteinte thyroïdienne, avec suspicion d'une encéphalopathie de Gayet–Wernicke (atteinte oculaire, ataxie, confusion) dans un contexte d'HG.

La patiente a été transférée aussitôt en réanimation obstétricale, et a bénéficié de la prise en charge suivante :

Le traitement consistait en une réhydratation par du sérum salé isotonique et des antiémétiques (métoclopramide, ondansétron), charge potassique, insuline selon le dextro et le démarrage du traitement par vitamine B1 à la dose de 200mgx3/j.

L'IRM cérébrale n'a pas été réalisée devant un tableau clinique classique et une nette amélioration après instauration du traitement.

Le traitement antiémétique a permis la disparition rapide des vomissements, la reprise de l'alimentation orale. Et la réanimation hydro électrolytiques a permis la correction du bilan biologique.

L'évolution est marquée par l'amélioration des symptômes de l'EGW qui ont fini par disparaître au bout de 10 jours. La supplémentation vitaminique a été par la suite continuée à dose préventive 100mg/J durant le reste de la grossesse.

La patiente est sortie de notre formation au bout de 16 jours d'hospitalisation, sans séquelles avec un examen clinique et un bilan biologique normal. L'examen obstétrical retrouvait une grossesse mono fœtale évolutive à 13 SA.

Le dernier examen a été fait à 27 SA, retrouvait un examen clinique et un bilan biologique normal chez la mère, et une grossesse mono fœtal évolutive sans particularité avec absence de RCIU.

## F. Synthèse des observations

	<u>Patient 1</u>	<u>Patient 2</u>	<u>Patient 3</u>	<u>Patient 4</u>	<u>Patient 5</u>
<u>âge</u>	21 ans	28 ans	21 ans	27 ans	37 ans
<u>Date de prise en charge</u>	8 SA	17 SA	12 SA	10 SA	11 SA
<u>ATCD</u>	Sans ATCD	Sans ATCD	Tuberculose	Sans ATCD	Diabétique
<u>OPHTALMOPLÉGIE</u>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
<u>NYSTAGMUS</u>	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
<u>ATAXIE</u>	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
<u>CONFUSION</u>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
<u>Triade clinique</u>	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
<u>Neuropathie périphérique</u>	Oui	Oui	Oui	Non	Non
<u>Reflexe osteotendineux</u>	Abolis	Normaux	Abolis	Normaux	Normaux
<u>Atteintes associées</u>	Pas d'atteintes	Pas d'atteintes	Grossesse extra utérine rompue	Hémorragie de la délivrance	Pas d'atteintes

### *Synthèse des caractéristiques épidémiologique et de la présentation clinique des parturientes atteintes d'encéphalopathie de Gayet–Wernicke*

Dans notre étude, l'âge maternel moyen était de 26,8 ans, l'âge gestationnel au moment des manifestations de l'EGW était de 11,6 SA, et une perte de poids non chiffré mais présente pour nos 5 patientes.

Toutes nos patientes ont présenté des signes oculaires, en particulier l'ophtalmoplegie qui s'est manifeste chez toutes nos parturientes soit 100 % suivis du nystagmus chez 4 cas soit 80 %.

Une altération grave de la conscience a été vue chez deux de nos patientes soit 40 %, tandis qu'une altération légère de la conscience a type d'obnubilation a été constaté chez 3 cas 60 %, et une confusion présente chez toutes nos parturientes soit 100 %.

La triade clinique a été retrouvée chez 4 patientes soit 80%, tandis que l'abolition des réflexes ostéo-tendineux n'a été notée que chez 2 cas sur 5 soit 40%.

### Résultats de l'IRM

	<u>Patiente 1</u>	<u>Patiente 2</u>	<u>Patiente 3</u>	<u>Patiente 4</u>
<u>Thalamus</u>		oui	oui	oui
<u>Périoraquéducale</u>		oui	oui	
<u>Le noyau caudé</u>	oui			
<u>Noyau lenticulaire</u>				
<u>Corps mamillaires</u>				oui

Dans notre étude, 4 patientes ont bénéficié de la réalisation d'une IRM cérébrale, elles ont présenté des atteintes typiques isolées (cas 2, cas 3, cas 4) par atteintes des corps mamillaires et le thalamus et en périoraquéducale, ou des atteintes atypiques (cas 1) par atteinte des noyaux caudales.

***Résultats biologiques***

	<u>Patiente 1</u>	<u>Patiente 2</u>	<u>Patiente 3</u>	<u>Patiente 4</u>	<u>Patiente 5</u>
<u>Cytolyse hépatique</u>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
<u>Insuffisance rénal</u>	Oui	Oui	Non	Oui	Non
<u>hypokaliémie</u>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
<u>hyponatrémie</u>	Oui	Non	Oui	Non	Oui
<u>anémie</u>	Non	Non	Oui	Non	Oui
<u>hyperthyroïdie</u>	Non	Non	Non	Non	Oui

Dans notre série, toutes nos patientes ont présenté une cytolysé hépatique soit 100 %, trois d'entre elles ont présenté une insuffisance rénale soit 60 %, toutes les patientes ont présenté une hypokaliémie soit 100 %, et trois d'entre elles ont présenté une hyponatrémie soit 60 %, une anémie a été trouvé chez 2 cas sur 5 soit 40 %, et enfin une hyperthyroïdie chez une seul patiente soit 20 %.

	<u>Patiente 1</u>	<u>Patiente 2</u>	<u>Patiente 3</u>	<u>Patiente 4</u>	<u>Patiente 5</u>
<u>Supplémentation en thiamine</u>	1 g/j pendant 2 semaines puis 100mg/j pendant 5 semaines	1 g/j pendant 2 semaines puis 100mg/j pendant 4 semaines	600mg/j pendant 1 semaine puis 100mg/j pendant 1 semaine	600mg/j pendant 1 semaine puis 100mg/j pendant 1 semaine	600mg/j pendant 10jours puis 100mg/j
<u>séquelles</u>	tétra parésie avec altération des fonctions exécutives	ataxie légère et un nystagmus au regard horizontal	Pas de séquelles	Pas de séquelles	Pas de séquelles
<u>Evolution de la grossesse</u>	Interruption thérapeutique de la grossesse	MFIU et déclenchement	Grossesse extra utérine	l'expulsion spontanée de triplés non vivants	Grossesse en cours normale

Dans notre étude, nous avons opté pour un schéma de 500mgx2/j pendant la phase d'état chez les 2 premières patientes et 200mgx3/j pour les autres, Puis passage à 100mg/j durant le reste de l'hospitalisation pour toutes nos patientes.

Deux patientes soit 40% ont gardé des séquelles à la sortie de réanimation sous forme : d'une tétra parésie avec altération des fonctions exécutives chez la première patiente, et d'une ataxie légère et un nystagmus chez la seconde patiente. Un seul fœtus a survécu.

# DISCUSSION

### **Rappel des cas historiques d'encéphalopathie de Gayet–Wernicke :**

L'encéphalopathie de Gayet–Wernicke a été décrite initialement par Carl Wernicke, neurologue et psychiatre allemand, en 1881 comme une poli encéphalite aiguë supérieure hémorragique chez deux patients éthyliques et une patiente présentant une sténose du pylore suite à l'ingestion d'acide sulfurique avec des vomissements répétés [111,112,113,114,115]. Charles Alphonse Gayet, chirurgien français, a décrit, en 1875, le cas d'un jeune patient touché par une asthénie associée à une somnolence marquée et retrouvant une atteinte encéphalique localisée aux étages supérieures des pédoncules cérébraux et aux couches optiques, ainsi qu'au plancher du quatrième ventricule et aux parois latérales du troisième ventricule [116]. L'association entre l'encéphalopathie de Gayet–Wernicke et la carence en thiamine n'est suspectée que dans les années 1920 [117].

## **A. Physiopathologie de l'encéphalopathie de Gayet–Wernicke chez la femme enceinte**

L'EGW est lié à une carence acquise en thiamine (vitamine B1) [61]. La carence en vitamine B1 peut se manifester par de nombreux signes non spécifiques (asthénie, perte d'audition, stupeur, signes végétatifs: hypotension, hypothermie, bradycardie) notamment chez le sujet âgé [118].

La thiamine est une vitamine essentielle hydrosoluble présente dans les végétaux (blé, maïs, cuticule de riz, levure) sous forme libre et dans les produits animaux sous forme phosphorylée liée aux protéines. Elle est absorbée par le duodénum et transformée dans les cellules nerveuses en thiamine pyrophosphate qui est sa forme active. Elle intervient dans de nombreuses voies

métaboliques comme celle du glucose, des lipides mais également celles de neurotransmetteurs tels que l'acétylcholine et la sérotonine [119].

La carence en thiamine conduit à des lésions cérébrales principalement dans les régions méso diencephaliques riches en processus énergétiques thiamine dépendants [69].

Le mécanisme par lequel la déficience en thiamine provoque les lésions de neuropathologie focale trouvées dans l'encéphalopathie de Gayet–Wernicke pourrait être multiple [120]. La thiamine est une coenzyme importante pour trois enzymes critiques du cycle de Krebs et du pentose phosphate: la transcétolase, la cétoglutarate déshydrogénase et le pyruvate déshydrogénase. La Carence en thiamine et de ces enzymes cause l'acidose lactique focale, l'altération de l'énergie cérébrale, la dépolarisation des neurones due à l'excitotoxicité induite par le récepteur du n-méthylD-aspartate. En fin de compte, il en résulte une altération de la barrière hémato-encéphalique, une génération de radicaux libres, entraînant la mort cellulaire par nécrose et apoptose [120].

Le corps stocke environ 25 à 30 mg de vitamine B1 (thiamine) soluble dans l'eau, ce qui est bon pour environ 18 jours. Les besoins quotidiens sont de 0,4 mg / 1000 kcal par jour, ce qui augmente les besoins en thiamine durant la grossesse à 1,5 mg / jour [121].

La dépendance à la thiamine augmente également dans les cas de métabolisme journalier élevé et d'apport élevé en glucose. Par conséquent, l'épuisement des réserves en thiamine dû à une réduction de l'apport et à l'administration de dextrose par voie IV peut précipiter et induire une encéphalopathie de Gayet–Wernicke [122,123].

## **B. Epidémiologie**

Les Nausées et vomissements sont fréquents lors d'une grossesse, et ces manifestations concernent jusqu'à 85% des femmes enceintes [124]. La perturbation qu'ils entraînent est souvent peu prononcée, et en général les symptômes sont autolimités. Ils atteignent un pic vers la 9e semaine de grossesse, et ils dépassent rarement la 14e semaine de grossesse. Dans 13% des cas, on signale un prolongement jusqu'à la 20e semaine de grossesse [125] et dans de très rares cas, jusqu'au terme.

Les vomissements incoercibles, hyperemesis gravidarum, compliquent 0,5 à 2 % des grossesses [126, 127], représentent la première cause d'hospitalisation en première partie de grossesse et sont associés à une morbidité importante et à un coût élevé pour la société [128].

La prévalence de l'encéphalopathie de gayet–Wernicke est de 0,04 % à 0,13 % chez les alcooliques chroniques selon les études [129]. C'est une pathologie sous-diagnostiquée si on se fonde sur la prévalence des études anatomiques, entre 0,8 % et 2,8 % [129]. Les hommes sont plus exposés que les femmes avec un sexe ratio de 1,7 [129].

La thiamine est consommée par l'activation de l'alcool-déshydrogénase, expliquant son déficit chez les sujets consommateurs chroniques d'alcool.

Les autres conditions à risque sont la consommation soutenue de sucres raffinés (vitamine B1 est essentielle au métabolisme du sucre) et surtout la dénutrition, qu'elle résulte d'une anorexie, d'une malabsorption, d'une résection digestive (duodénale et jéjunale, chirurgie bariatrique), de vomissements chroniques y compris chez la femme enceinte, ou d'une nutrition parentérale sans vitamines [130].

La série la plus importante de la littérature incluant des cas d'EGW chez la femme enceinte est celle de Di Gangi.S et al en 2012 qui incluait 63 cas [131,132],

Chez les 63 parturientes :

L'âge maternel était de  $26,3 \pm 5,1$  ans (moyenne  $\pm$  S.D.); l'âge gestationnel au moment de la manifestation de l'EGW était de  $14,6 \pm 3,9$  semaines et la durée des vomissements et des difficultés d'alimentation était de  $7,3 \pm 3,2$  semaines, avec une perte de poids de  $13,0 \text{ kg} \pm 6,0 \text{ kg}$ .

La nutrition parentérale a été utilisée dans 20,6 % (13 sur 63) des cas. Vingt-cinq des 63 (39,7 %) étaient des primigestes, 29 des 63 (46,0 %) avaient eu au moins une grossesse antérieure et la parité n'était pas précisée chez 9 des 63 patientes (14,3 %). Parmi les multi gravides, 25 femmes (86,2 %) ont eu une hyperémèse au moins une grossesse précédente.

L'épuisement de la thiamine a été aggravé par l'hyperthyroïdie ou une thyrotoxicose gestationnelle dans 11 cas, nécessitant un traitement hormonal suppressif. Dans 36,5% des cas, les symptômes ont été déclenchés par l'administration intraveineuse de glucose sans vitamines [131,132].

Dans notre étude, l'âge maternel moyen était de 26,8 ans, l'âge gestationnel au moment des manifestations de l'EGW était de 11,6 SA, et une perte de poids non chiffré mais présente pour nos 5 patientes.

## **C. Les Facteurs de risque**

L'encéphalopathie de Gayet–Wernicke chez la femme enceinte est une pathologie dont le diagnostic est difficile [112], en raison des symptômes peu spécifiques fréquemment retrouvés dans d'autres pathologies, du délai d'obtention du dosage en thiamine et notamment en l'absence de facteur de risque évident tel

que l'éthylisme chronique [133]. De très nombreux facteurs de risque sont retrouvés dans la littérature parfois peu connus des cliniciens et qui peuvent favoriser la survenue de l'EGW (tableau 1) [72, 112, 133, 133, 114, 115].

**Tableau 1 :Facteurs de risque de l'encéphalopathie de Gayet–Wernicke**

<p><b><u>Alimentation déséquilibrée ou apports nutritionnels inadaptés :</u></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alimentation à base de riz blanc</li> <li>• Alimentation hypercalorique</li> <li>• Alimentation riche en hydrates de carbone</li> <li>• Alimentation parentérale</li> <li>• Dénutrition</li> <li>• Anorexie mentale</li> </ul>
<p><b><u>Pathologies chirurgicales ou médicales digestives :</u></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastrectomie partielle ou totale</li> <li>• Gastro jéjunostomie</li> <li>• Colectomie partielle ou totale</li> <li>• Chirurgie bariatrique : by-pass, gastroplastie verticale bandée, ballon intra-gastrique</li> <li>• Ulcère peptique</li> <li>• Gastrite</li> <li>• Sténose du pylore</li> <li>• Colite</li> <li>• Maladie de Crohn</li> <li>• Pancréatite</li> <li>• Vomissements récurrents</li> <li>• Diarrhées chroniques</li> </ul>
<p><b><u>Cancer et chimiothérapie :</u></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer gastrique</li> <li>• Hémopathie : leucémie, lymphome</li> <li>• Chimiothérapie</li> </ul>
<p><b><u>Maladies systémiques :</u></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance rénale</li> <li>• Infection par le virus de l'immunodéficience humaine</li> <li>• Sepsis sévère, choc septique</li> <li>• thyrotoxicose</li> </ul>
<p><b><u>Ethylisme chronique</u></b></p>	

## **D. Les signes Cliniques**

### **1. Les Manifestations Neurologiques**

Le diagnostic d'encéphalopathie de Gayet–Wernicke est avant tout clinique avec la classique triade retrouvée dans 66 % des cas : anomalies oculaires (93 % des cas, avec principalement le nystagmus), confusion (80 % des cas) et ataxie (76 % des cas). Plus rarement, on peut observer une diminution des réflexes ostéo–tendineux, une baisse du tonus ou encore une dysarthrie [59].

La triade clinique a été retrouvée chez 4 de nos patientes soit 80 % des cas , tandis que l'abolition des réflexes ostéo–tendineux n'a été vue que chez 2 cas sur 5 soit 40%des parturientes.

L'ataxie est un ensemble de pathologies neuro-dégénératives du cervelet et/ou du tronc cérébral affectant spécialement l'équilibre, la marche et les mouvements oculaires. Le cervelet est la partie du système nerveux central qui assure le maintien de la posture et de l'équilibre et qui coordonne les mouvements volontaires, les ataxies sont des pathologies neuromusculaires qui ne sont pas liées à une déficience physique des muscles mais à une neuro-dégénérescence du système nerveux cérébelleux ou de ses connections. Ainsi, lorsque le cervelet ne peut plus assurer ses fonctions, les symptômes propres aux ataxies apparaissent et évoluent de manière plus ou moins rapide.

L'état confusionnel typique est caractérisé par une lenteur mentale, une inattention et une incapacité à se concentrer, une conscience altérée de la situation immédiate et une désorientation spatiale et personnelle qui peut évoluer vers le statut de coma [70, 113, 115].

Le déficit en thiamine avec atteinte du système nerveux périphérique est appelé béribéri sec. Cette présentation survient généralement en cas d'apport

calorique insuffisant et d'inactivité physique relative [135]. Les résultats neurologiques peuvent être une neuropathie périphérique caractérisée par une déficience symétrique des fonctions sensorielles, motrices et réflexes des extrémités, en particulier des membres inférieurs distaux, comme c'est le cas chez notre parturiente 1. Les muscles des jambes deviennent douloureux et les muscles du mollet se contractent. L'individu marche difficilement et a du mal à se lever d'une position accroupie. Finalement, les muscles s'atrophient et il y a une perte de réflexes au niveau des genoux et des pieds; les pieds peuvent pendre mollement. L'analyse histologique a montré que les lésions résultaient d'une dégénérescence de la myéline dans les gaines musculaires sans inflammation.

Les mécanismes de la poly neuropathie sont généralement considérés comme impliquant une dégénérescence axonale et une démyélinisation segmentaire. Le déficit en thiamine inhibe l'activité du pyruvate déshydrogénase dans les nerfs périphériques, ce qui a un effet sur l'approvisionnement en adénosine triphosphate (ATP) [136].

Il est certain que la poly neuropathie est plus grave au niveau des parties distales des membres et la lésion de la myéline est plus grave que la lésion axonale [115,137]. En général, les lésions nerveuses périphériques de la carence en thiamine alcoolique entraînent des symptômes plus graves et plus complexes que la carence en thiamine sans alcool [138].

Le SK est une déficience chronique de la mémoire avec une perte frappante de la mémoire de travail avec relativement peu de perte de la mémoire de référence. La confabulation est considérée comme sa marque de fabrique, accompagnant le défaut de mémoire en particulier dans les premiers stades, La désorientation dans le temps est perceptible. Les autres fonctions cognitives sont préservées chez la

plupart des patients. De plus, des changements émotionnels peuvent se développer, c'est-à-dire apathie, fadeur et légère euphorie, avec peu ou pas de réaction aux événements. Ce syndrome répond peu à la thérapie, mais un traitement rapide de l'EGW peut empêcher le développement du SK [70, 115, 139].

Selon la série la plus importante de la littérature, concernant les signes neurologiques chez la femme enceinte [131, 132], une altération grave de la conscience (coma, léthargie, stupeur et obstruction) a été identifiée dans 30,1% des cas, tandis qu'une altération de la conscience plus légère (sommolence) a été détectée dans 19,0% des cas. Une confusion s'est produite chez 60,3% des sujets et une apathie chez 12,6%.

Des signes cérébelleux ont été décrits chez 82,5% des femmes: ataxie tronculaire chez 74,6%, dysmétrie chez 4,7% et dysarthrie chez 9,5%.

Des troubles de la mémoire ont affecté 52,3% des sujets dont le syndrome de Korsakoff dans 17 % des cas [131, 132].

Dans notre étude, une altération grave de la conscience a été vu chez deux de nos patientes, tandis qu'une altération légère de la conscience a type d'obnubilation a été vue chez 3 de nos parturientes soit 60 %. La confusion a été notée chez toutes nos parturientes soit 100 % des cas, l'ataxie a été observée chez 4 de nos patientes soit 80 %, et une neuropathie périphérique chez 3 d'entre elles soit 60 %. Aucune de nos patientes n'a développé un syndrome de Korsakoff.

## 2. Les manifestations Ophtalmologiques

Les signes oculaires sont considérés comme des signes distinctifs de ce trouble. Un nystagmus horizontal qui est un mouvement d'oscillation involontaire et saccadé du globe oculaire causé par une perturbation de la coordination des

muscles de l'œil, est présent chez 85% des patients; une paralysie bilatérale des muscles latéraux, du muscle droit peut être observée dans 54% des cas. Des paralysies conjugales du regard sont observées chez environ 45% des patients, elles touchent le plus souvent le regard horizontal, d'autres touchent le regard vers le haut, et plus rarement le regard vers le bas [59].

Dans de rares cas, un œdème du disque optique et des hémorragies rétiniennes peuvent être observés. Une papillite due à une carence en thiamine peut entraîner une perte de vision progressive et finalement une atrophie optique. Parfois, la détérioration visuelle peut être le premier signe d'une carence en thiamine [140].

Les paralysies des yeux et des muscles oculaires sont attribuées aux lésions des sixième et troisième noyaux nerveux, tandis que le nystagmus est dû aux lésions de la région des noyaux vestibulaires. Ces lésions se caractérisent par l'absence de destruction significative des cellules nerveuses, ce qui permet une récupération rapide après remplacement de la thiamine [141].

Chez la femme enceinte atteinte d'EGW, les symptômes oculaires touchent 60,3% des patientes, en particulier : la diplopie (49,2 %), suivi par une vision floue (7,9 %) et une perte de vision (6,3 %). Les signes oculaires concernent 95,2% des parturientes, à savoir un nystagmus (88,8 %), ophtalmoplégie (31,7 %), paralysie du regard conjugué (3,1 %) et l'amaurose (1,5 %) [131, 132].

Dans notre étude, toutes nos patientes ont présenté des signes oculaires, en particulier l'ophtalmoplegie qui s'est manifeste dans tous les cas, suivis du nystagmus chez 4 de nos patientes soit 80 %. Toutes nos parturientes ont récupéré leur fonction visuelle sans séquelles.

## **E. Dosage de la vitamine B1**

La thiamine est l'une des rares vitamines pouvant être dosées biologiquement, chimiquement, et microbiologiquement, ces techniques sont encombrantes et les résultats sont mal productibles. Certains manquent de spécificité pour la thiamine.

Le diagnostic biochimique de la carence en vitamine B1 prend du temps et n'est pas disponible dans la plupart des établissements de santé. Le sang ne contient qu'environ 0,8% de la thiamine totale du corps; par conséquent, la concentration sérique (50 ng / mL) est trop basse pour permettre une extrapolation précise du statut total en vitamine B1. Par conséquent, l'administration de thiamine représente le meilleur test de diagnostic; si le patient répond positivement, un diagnostic présomptif est établi. Étant donné que la thiamine n'est pas toxique à des niveaux élevés, cette approche comporte peu de risques, le traitement du patient est gagné et le test économise de l'argent [142].

Cependant, deux tests pourraient être effectués dans la plupart des hôpitaux. L'activité erythrocyte transketolase reflète plutôt une évaluation fonctionnelle des réserves de vitamine B1 au niveau cellulaire. Le test de l'effet thiamine pyrophosphate est effectué en l'absence et en présence de thiamine ajoutée et exprimé en tant que coefficient d'activité. Les valeurs sans thiamine ajoutée reflètent la quantité de coenzyme présente dans les cellules; la stimulation avec thiamine pyrophosphate donne une mesure de l'apoenzyme qui manque de coenzyme. Les critères de diagnostic biochimiques du déficit en vitamine B1 sont de type ETKA (valeurs normales : 42,1–86,1 m / L par minute) et d'un TPPE élevé (valeur normale, de 0 à 14%). Une augmentation de la concentration sanguine en pyruvate (valeur normale : 0,36–0,59 mg / dL), détectée en particulier après une charge de glucose et

une augmentation des taux de lactate (valeur normale : 5,7–22 mg / dL), peut être provoquée par la vitamine B1 [143].

La technique par HPLC avec mesure directe de la thiamine libre et ses esters phosphates (thiamine monophosphate et thiamine diphosphate (ou pyrophosphate)) a supplanté la mesure de l'activité de la transacétolase érythrocytaire car elle est plus fiable et plus rapide [144]. Le dosage n'est pas réalisé à titre systématique devant toute suspicion d'EGW, et cela à cause de l'accès parfois difficile dans certains centres à cette technique de référence qu'est le dosage par HPLC [72].

Baker et al. A mis au point un bio-essai pour mesurer l'activité de la thiamine dans le sang, l'urine et d'autres tissus à l'aide du protozoaire *Ochromonas danica*, puis une chromatographie à haute performance a été utilisée pour mesurer les taux sanguins de thiamine. Le sang veineux nécessaire aux analyses de laboratoire doit être prélevé avant l'administration de thiamine (car il est fortement influencé par la récente prise de thiamine) et à l'abri de la lumière. La présence de faibles taux de thiamine totale ou de ThDP n'est ni nécessaire ni suffisante pour le diagnostic. Ces derniers ont une faible spécificité pour l'EGW [145].

La mesure du taux de thiamine dans les urines sur 24 heures n'a guère d'utilité pour le diagnostic du l'EGW. Le taux de thiamine dans l'urine collectée dans les 4 heures suivant l'administration de 1 mg de thiamine par voie intraveineuse peut être utilisée pour estimer l'état de ThDP dans les tissus, mais en raison de difficultés pratiques, il n'est pas couramment utilisé en pratique clinique [146].

Nous avons effectué une seule fois le dosage de la vitamine B1 et ce pour la patiente 2, ce dosage a été effectué en France et est revenu < à 36 nmol/L, confirmant l'EGW. Pour les autres patientes, le diagnostic s'est basé sur des arguments cliniques, biologiques, et évolutifs.

## **F. Bilan radiologique de l'encéphalopathie de Gayet–Wernicke**

### **1. Tomodensitométrie**

La tomodensitométrie cérébrale possède une sensibilité plus faible que l'IRM [113,147]. En effet, la TDM cérébrale peut montrer des hypodensités au niveau de la substance grise périaqueducale et la partie médiale des thalamus mais la plupart du temps, ce dernier est négatif en phase aiguë de l'encéphalopathie de Gayet–Wernicke [147], contrairement à l'IRM [148]. La TDM cérébrale n'a aucun intérêt dans la démarche diagnostique [147].

Dans notre étude, seul la patiente 4 a bénéficié de la TDM cérébrale qui n'a pas objectivé d'anomalies.

### **2. Imagerie par résonance magnétique**

L'examen d'imagerie de référence pour l'encéphalopathie de Gayet–Wernicke est l'IRM cérébrale [72].

Sa sensibilité n'est que de 53 %, mais sa spécificité est de 93%, et sa valeur prédictive positive est de 89% [149,150]. On observe des hyper signaux des zones atteintes en séquence T2,FLAIRE et en diffusion avec parfois une prise de contraste en séquence T1 gadolinium en début d'évolution. Les atteintes typiques touchent le plancher du 4<sup>e</sup> ventricule, autour de l'aqueduc de Sylvius, le vermis, le 3<sup>e</sup> ventricule, les thalamus (parties médianes), les hypothalamus et les corps mamillaires. Les atteintes atypiques touchent le cervelet, les noyaux des nerfs crâniens, les noyaux rouges, le noyau denté, le corps calleux et le cortex cérébral [111, 113, 148, 151, 152]. L'atteinte corticale constitue un élément de mauvais pronostic, des auteurs rapportent dans certaines séries des états de coma végétatif ou de décès associés à cette atteinte corticale [113, 72, 139, 152, 153, 154].

C'est la topographie des lésions qui est évocatrice du diagnostic. La maladie de Creutzfeld–Jacob peut donner des lésions périaqueduales ou thalamiques mais le contexte de survenue est différent.

La séquence de diffusion permet un diagnostic plus précoce et la recherche d'un œdème cytotoxique qui est un signe d'atteinte irréversible de mauvais pronostic. Les lésions vues à l'IRM ne sont pas spécifiques de l'EGW et témoignent d'une pathologie démyélinisante. Cependant, une atteinte bilatérale et symétrique à l'imagerie associée à un contexte évocateur permet de conforter le diagnostic.

Dans notre étude, 4 patientes ont bénéficié de la réalisation d'une IRM cérébrale, elles ont présenté des atteintes typiques isolées (cas 2, cas 3, cas 4) par atteintes des corps mamillaires et le thalamus et en périaqueducale, ou des atteintes atypiques (cas 1) par atteinte des noyaux caudaux.

## **G. Diagnostic positif**

Le diagnostic doit être posé au début devant un seul des signes suivants et a fortiori en présence de leur association :

- Syndrome confusionnel
- Signes oculomoteurs : paralysie oculomotrice, paralysie de fonction, nystagmus
- Signes cérébelleux statiques

L'imagerie IRM peut objectiver les lésions (notamment corps mamillaires, thalamus), mais le diagnostic reste clinique [155].

On observe une importante variabilité des signes cliniques chez les patients atteints de l'encéphalopathie de Gayet Wernicke. Les signes cliniques le plus souvent décrits sont la confusion, les troubles cognitifs, le syndrome cérébelleux, les troubles de la vigilance et les paralysies oculomotrices. Cependant, il s'agit de

symptômes aspécifiques, qui peuvent être retrouvés dans de nombreuses autres pathologies. D'autre part, ces signes peuvent être absents, et on peut observer des formes de présentation clinique très limitées. Cette importante variabilité explique la difficulté de repérage de la maladie et le retard de la mise en place d'un traitement curatif [156].

En étudiant le contexte de survenue de l'encéphalopathie, on observe qu'il existe des sujets qui peuvent être identifiés comme « à risque » de développer la maladie du fait d'une pathologie intercurrente le plus souvent [156].

Rufa explique que le retard diagnostique peut être dû à la présence de pathologies intercurrentes telles qu'une anémie, un sepsis, une hypotension, une hypovolémie qui peuvent masquer les symptômes cliniques [157].

Cependant ces signes cliniques pourraient être eux-mêmes révélateurs de l'encéphalopathie de Wernicke. Cette situation est retrouvée chez 2 de nos patientes (choc hémorragique après GEU chez la patiente 3, et hémorragie post abortum chez la patiente 4)

Selon Lough, aucun outil diagnostique ne peut être utilisé exclusivement pour confirmer le diagnostic. Alors que les signes cliniques seraient maintenant plus connus selon les critères de Caine, la rareté et la variabilité de présentation clinique font que cela reste sous diagnostiqué [158].

Caine propose de diagnostiquer l'encéphalopathie de Gayet Wernicke sur la présence d'au moins deux signes parmi la dénutrition, la confusion ou les troubles de la mémoire, l'ataxie et les signes oculaires qui peuvent être variables [159].

Dans notre étude, toutes nos patientes présentent au moins 2 signes parmi ceux cités par Caine. Et c'est ces critères qui ont été retenus comme critères d'inclusion dans notre étude.

Pitel a étudié les fonctions cognitives chez les patients atteints de l'encéphalopathie de Gayet–Wernicke chez qui les critères de Caine avaient été appliqués. Il effectue notamment des tests intellectuels, de mémoire, de la Viso construction, et de la vitesse de traitement. Son analyse révèle un effet gradué de troubles cognitifs en fonction du nombre de critères de Caine présentés. Les patients qui étaient classés à risque (un seul critère) avaient des déficits cognitifs légers à modérés. Ceux qui étaient diagnostiqués (au moins deux critères) présentaient des déficits sévères.

Les examens para cliniques ne semblent pas être la solution à un meilleur repérage de la maladie. En effet, les dosages biologiques de thiamine peuvent être normaux, et faussement rassurants, et l'activité transcétolase érythrocytaire n'est pas utilisée en pratique courante car difficile à réaliser [156]. Le dosage du taux de thiamine et de l'activité transcétolase érythrocytaire sont limitées par un manque de spécificité et des difficultés techniques [160].

Concernant l'imagerie, l'IRM est la technique la plus souvent utilisée, mais elle est également soumise à une importante variabilité des lésions observées, et peut être normale [156]. Selon Zuccoli, l'IRM serait particulièrement indiquée chez les patients sans consommation chronique d'alcool, ou lorsque la présentation clinique est atypique [148].

Il est évident que le diagnostic de l'encéphalopathie de Gayet–Wernicke ne peut plus se limiter à la présence d'un ou plusieurs signes de la triade clinique. L'importante variabilité de présentation clinique rend compte de la difficulté à faire le diagnostic dans les délais les plus brefs. Il faudrait donc se placer en amont de la maladie, avec le repérage des sujets à risque afin de proposer un traitement curatif aux patients les plus concernés par l'apparition de la maladie.

Il semble en tout cas nécessaire de coupler la présence de signes neurologiques, avec le contexte clinique dans lequel se trouve le patient et l'IRM (sous réserve d'une disponibilité en urgence), pour obtenir le diagnostic le plus précoce possible. De façon concomitante, il serait également approprié d'effectuer un test diagnostique en effectuant un traitement d'épreuve par la thiamine [156].

## **H. Traitement préventif**

### **1. Prise en charge de l'hyperemesis gravidarum**

La stratégie thérapeutique doit faire rechercher les signes cliniques et biologiques de gravité nécessitant une hospitalisation en

Urgence :

- Perte de poids > 5 % par rapport au poids avant la grossesse
- Vomissements prolongés résistants au traitement habituel
- Intolérance totale à la réhydratation orale
- Cétonurie
- Signes cliniques et biologiques de déshydratation : extracellulaire :
  - perte de poids rapide
  - pli cutané
  - hypotension artérielle
- Signes cliniques et biologiques de déshydratation : intracellulaire :
  - soif intense
  - sécheresse muqueuse
  - hyper natrémie
  - troubles neurologiques

La prise en charge thérapeutique est bien sûr à adapter en fonction de l'intensité des symptômes, et doit être symptomatique vu que, les symptômes

disparaissent généralement de façon spontanée en fin de première moitié de grossesse.

Elle comprend la mise en condition de la patiente lors de l'hospitalisation : prise d'une voie veineuse périphérique généralement de gros calibre avec des mesures d'isolement non strictes (repos au calme dans une chambre seule), psychothérapie de soutien, déconnection neuro-végétative (éviter les stimuli pouvant provoquer les nausées, limitation des visites, arrêt du tabac), et arrêt temporaire (48 à 72 h) de l'alimentation orale.

Le traitement médicamenteux [125] doit viser une correction des troubles hydro électrolytiques, une réhydratation per os ou intraveineuse en fonction de la tolérance. La réhydratation par voie intraveineuse doit être mise en place en cas d'intolérance aux apports oraux avec le souci de correction de la cétose et des carences vitaminiques (vitamines B1 et B6) de type sérum glucosé à 5 % (2 à 2,5 l/24 h) + 4 g de NaCl + 2 g KCl + solutions poly vitaminiques [161]. Cependant, il faut effectuer la réhydratation avec précaution, sous contrôle strict des résultats d'analyse. Lors de la réhydratation, il faut avant tout surveiller très fréquemment le sodium et le potassium. Une correction trop rapide du taux de sodium sérique lors d'une hyponatrémie sévère peut entraîner une myélinolyse pontique. C'est pourquoi, il faut limiter l'augmentation du taux de sodium sérique à 10 à 12 mEq/l le premier jour et à 18 mEq/l les deux jours suivants. La supplémentation potassique est en général nécessaire et est à adapter à l'ionogramme sanguin.

Le traitement d'une hyponatrémie doit faire la part entre les risques de complications immédiates de l'hyponatrémie et les risques de MCP liés à une correction trop rapide. En cas d'hyponatrémie asymptomatique, la correction doit être lente. Si le volume extracellulaire est élevé ou normal, la restriction hydrique seule suffit souvent. Lorsque le volume extracellulaire est diminué, la déplétion

sodée est corrigée par apport de soluté salé isotonique. Dans tous les cas, il convient de surveiller régulièrement la natrémie afin de dépister à temps une correction trop rapide, surtout si la natrémie initiale est inférieure à 125 mmol/L [162].

Chez les patients asymptomatiques, avec une hypokaliémie modérée sans antécédent cardiaque, un régime riche en potassium suffit en général. En cas de persistance de l'hypokaliémie, une substitution médicamenteuse est nécessaire. On estime que pour chaque augmentation de 0,3 mmol/l de la kaliémie, il est nécessaire d'administrer 100 mmol de potassium sous forme de chlorure de potassium [163,164]. En cas d'hypokaliémie sévère, ou symptomatique, l'administration de potassium par voie intraveineuse est nécessaire. Elle ne doit pas dépasser les 20 mmol/h et sous surveillance rythmique. En cas de perfusion par voie périphérique, l'administration maximale est de 40 mmol par litre de solution. La kaliémie doit être régulièrement contrôlée pour éviter un phénomène de rebond. Une substitution en magnésium est souhaitée en cas d'hypokaliémie sévère [164].

En parallèle, on fait appel à des médicaments à effet antiémétique (tableau 2). Les antiémétiques sont plus efficaces que les placebos et n'augmentent pas le risque d'anomalies congénitales chez l'enfant [165].

**Tableau 2 : différents médicaments anti émétiques et leurs voies d'administration**

[165].

Extrait de gingembre (zintona)	200–500 mg (3x /jour)	orale	Première intention
Pyridoxine® (vitamine B6)	10–25 mg (3–4x /jour)	Orale / rectale	Première intention
Métoclopramide ® (Paspertin, Primperan)	10–30 mg (4x /jour)	Orale / IM /IV	Deuxième intention
Chlorpromazine® (Chlorazin)	6,25 mg (1–4x /jour)	Orale / IV	Deuxième intention
Ondansetron® (Zofran)	4–8mg (2–3x /jour)	Orale / IV	Troisième intention
Dompéridone® (Motilium)	10–20 mg (3x /jour)	Orale / sublinguale	
Prednisone®	Initiale 40–60mg /jour 50 de réduction tous les 3 jours	orale	
hydrocortisone®	100 mg 4x / jour	IV	

Les antiémétiques les plus fréquemment employés sont les vitamines, les antihistaminiques, les antagonistes de la dopamine et les phénothiazines. D'autres médicaments sont encore à disposition: les extraits de gingembre et les inhibiteurs de la pompe à protons. En réserve, il reste l'ondansetron, qui bloque les récepteurs sérotoninergiques 5HT3 et les corticostéroïdes, utilisés en exception.

- La vitamine B6 (la pyridoxine) est utilisée en première intention .elle est significativement associée à une amélioration des symptômes et doit être associée au traitement médicamenteux initial à la posologie de 25 mg, 3 fois par jour. Les antihistaminiques de classe H1 peuvent atténuer les nausées et les vomissements dans 98 % des cas, et supprimer complètement les symptômes dans 82 % des cas [166].
- Les antiémétiques d'action centrale ayant un effet antagoniste de la dopamine tels que le métopimazine, et domperidone restent largement prescrits. La voie d'administration parentérale à la dose de 10 mg 3 fois/ 24 h en intraveineuse est préférée initialement avec relais per os 10 mg avant chaque repas 48 heures après la reprise de l'alimentation orale.
- Les antiémétiques d'action périphérique ont également fait preuve de leur efficacité et de leur innocuité comme le chlorpromazine (Largactil®) 25 à 50 mg intraveineuse/ 24 h ou le métopimazine (Vogalène®) 10 à 20 mg/24 h. La chlorpromazine et d'autres phénothiazines sont utilisées en pratique depuis longtemps, et elles n'ont montré aucune conséquence tératogène [167].
- L'ondansetron est un antagoniste sélectif de la sérotonine (5-HT3) utilisé avec succès en oncologie contre les vomissements. On n'a cependant pas pu démontrer clairement sa supériorité par rapport à la prométhazine.

Néanmoins, on peut tenter un traitement lorsque les antiémétiques mieux étudiés n'agissent pas et que les symptômes sont sévères. Les essais animaux semblent montrer que son utilisation est sûre [168]. Quoi qu'il en soit, les données sur les femmes enceintes restent limitées.

- L'extrait de gingembre représente une alternative intéressante [169]. Plusieurs études ont montré qu'il apporte une amélioration des symptômes sans effets secondaires [170,171]. Il ne présente aucun effet tératogène connu.
- Les corticoïdes, dont des études récentes ont prouvé l'efficacité dans la prise en charge des vomissements incoercibles sévères et rebelles [172]. Cependant, leur utilisation reste discutable. Une association significative avec la survenue de fente labio–palatine et un effet antimitotique des corticoïdes sur les cellules nerveuses fœtales doivent les faire réserver à l'échappement aux traitements habituels et leur utilisation est exclue avant 10 SA [173].
- Les antiacides et les antagonistes H2 (comme la ranitidine) peuvent exercer un effet bénéfique lors de vomissements [173]. Si ce traitement n'est pas assez efficace, on peut également utiliser des inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole).

Une stratégie nutritionnelle doit être mise en place conjointement aux traitements médicamenteux [161]. Celle–ci comporte des règles hygiéno–diététiques simples comme le fractionnement des repas en cinq à six collations par jour, des apports hydriques importants, autant que possible en dehors des repas, éviter les odeurs déclenchant les vomissements, exclure les aliments épicés et gras et

favoriser les aliments riches en potassium (abricots, bananes, oranges, épinards...) et en magnésium (épinards, noix...).

En cas de vomissements incoercibles sévères associés à un amaigrissement important et persistant, ce qui est fréquent dans notre contexte, une nutrition entérale par sonde naso gastrique peut être instaurée afin d'éviter les carences protidiques [174].

Les patientes seront encouragées à une reprise alimentaire après 3 jours de traitement.

Lorsque l'alimentation orale atteint 1 000 kcal/j, l'alimentation par la sonde est stoppée mais celle-ci est laissée en place et retirée après 2 à 3 jours d'alimentation orale suffisante.

Lorsque l'alimentation entérale ne suffit pas à atteindre l'objectif calorique ou lorsqu'elle n'est pas tolérée, il faut passer à l'alimentation parentérale. L'alimentation parentérale est grevée d'un risque bien plus élevé de complications (infections, thromboses) que l'alimentation entérale. Lorsque l'alimentation parentérale ne doit durer que peu de jours, on peut essayer d'injecter le substrat par voie périphérique. Si la durée est plus longue ou si la solution est très hyper osmolaire, il faut absolument assurer la nutrition parentérale par voie veineuse centrale.

Dans notre série, les patientes étaient hospitalisées pour 3 d'entre elles en fin du premier trimestre, seul 2 présentaient encore des vomissements de grande abondance et qui ont cédés sous association métoclopramide / ondansetron.

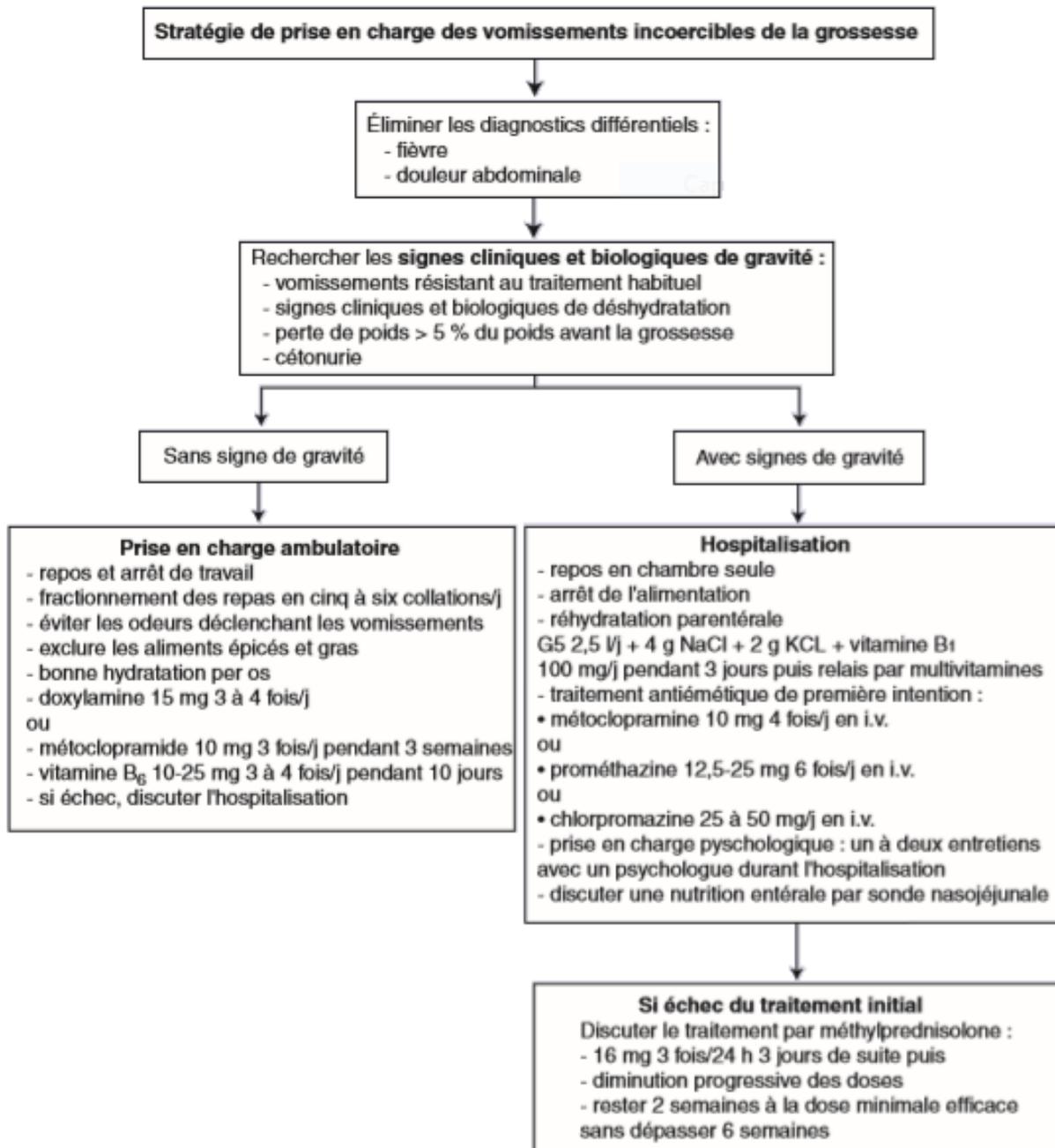
La prise en charge psychologique doit aussi avoir toute sa place dans le traitement des vomissements incoercibles et sera de comprendre la détresse de ces femmes en proie à un symptôme difficile à supporter qui reflète souvent un conflit

psychique vis-à-vis de leur grossesse. Le rôle du psychologue ou du psychiatre est d'amener la patiente à travailler sur le ressenti de sa grossesse, à s'inscrire dans son histoire personnelle et à comprendre les sentiments contradictoires à l'égard de cette grossesse [14].

La surveillance du traitement mis en place est clinique et biologique avec la prise de poids quotidienne, le bilan entrée et sortie, l'intensité des nausées et des vomissements, l'ionogramme sanguin et le bilan biologique hépatique.

La prévention de la survenue de l'HG a une importance majeure. Il faut donc identifier les patientes susceptibles de présenter un HG. Ainsi, les femmes ayant déjà eu un HG lors d'une précédente grossesse sont à risque de récurrence et une consultation précoce avec un médecin pourrait permettre d'évaluer le contexte psychologique dans lequel se trouve la patiente, mais également de rappeler les différentes règles hygiéno-diététiques comme le fractionnement des repas en cinq à six collations par jour, des apports hydriques importants, autant que possible en dehors des repas, éviter les odeurs déclenchant les vomissements, exclure les aliments épicés et gras et favoriser les aliments riches en potassium (abricots, bananes, oranges, épinards...) et en magnésium (épinards, noix...) [161].

Un traitement préventif par l'association doxylamine–pyridoxine pourrait être prescrit chez les patientes ayant déjà souffert de nausées ou vomissements gravidiques sévères à la posologie de 30mg/j de doxylamine et de 75mg/j de pyridoxine. Cette prise en charge permet d'atténuer la sévérité des symptômes [175].



**Figure 1 : stratégie de prise en charge des vomissements incoercibles de la grossesse [176].**

## **2. Vitaminothérapie préventive dans l'hyperemesis gravidarum**

Concernant la prophylaxie, certains auteurs recommandent d'administrer au minimum 100mg/j par voie intraveineuse chez les patients identifiés à risque, avec majoration possible à 500mg/j, puis relais par voie orale à 100mg/j tant que les apports alimentaires ne sont pas adaptés [177]. Ces recommandations ne sont pas consensuelles.

Tous les patients à risque de malnutrition doivent recevoir de la thiamine par voie intraveineuse ou intramusculaire dès que possible .La thiamine intraveineuse est moins prouvée que la thiamine intramusculaire, mais semble être sans danger et efficace [177, 178, 179]. Cent milligrammes semblent être une dose adéquate et traditionnelle choisie arbitrairement dans les années 1950, bien que certains aient préconisé l'utilisation de 500 mg [121, 177, 178].

Les patients présentant une carence nutritionnelle suspectée ou confirmée doivent recevoir une supplémentation quotidienne en thiamine, jusqu'à ce que leur état nutritionnel soit amélioré, que ce soit par voie orale ou avec une supplémentation en glucose intraveineuse [177,178].

### **I. Traitement curatif**

La prise en charge thérapeutique de l'encéphalopathie de Gayet–Wernicke est une urgence afin de prévenir les séquelles neurologiques [180]. La supplémentation en thiamine doit être débutée dès la suspicion d'une EGW ou devant la présence de facteurs de risque. Concernant la supplémentation thiaminique : la posologie optimale, la galénique, la durée de traitement ou la répartition de la dose sur la journée n'ont pas fait l'objet de consensus validé au niveau international pour des

raisons éthiques [180]. Des équipes américaines ou européennes comme l'EFNS, recommandent l'administration intraveineuse plutôt qu'intramusculaire devant une meilleure tolérance. Par ailleurs, cela permet une restauration plus rapide de la concentration sérique.

Compte-tenu de la demi-vie, l'administration doit être pluriquotidienne (en 2 ou 3 fois) [112,177]. La posologie recommandée par l'EFNS est de 200mg, trois fois par jour [112]. Le BNF recommande l'administration de 500mg de thiamine par voie intraveineuse, 3 fois par jour, pendant 2 à 3 jours puis 250mg par jour pendant 3 à 5 jours puis 100mg par voie orale, le reste de la durée de l'hospitalisation, le tout associé avec l'administration de complexes de multi vitamines par voie intraveineuse, la correction d'une éventuelle carence en magnésium avec surveillance rapprochée biologique (ionogramme, bilan rénal) [180]. La thiamine doit être donnée avant toute administration d'hydrates de carbone et associée à un régime alimentaire diversifié [112]. La durée du traitement est empirique et dépend des équipes médicales [112,177]. Il est suggéré de poursuivre la supplémentation jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'amélioration de la symptomatologie [112]. Les effets indésirables sont rares que ce soit à faible ou forte posologie, le profil de tolérance est excellent avec de rares cas d'anaphylaxie décrits [177]. En 2007, des auteurs rapportent un cas de réaction anaphylactique pour 250 000 ampoules de thiamine utilisées en Angleterre, d'autres retrouvent 3 cas publiés dans la littérature aux Etats-Unis dans les 40 dernières années [177]. L'injection doit être réalisée en 30 minutes afin de limiter les réactions au moment de l'injection [180], de préférence dans 100ml de sérum salé.

Le magnésium intervient dans la transformation de la thiamine en thiamine pyrophosphate. La supplémentation en thiamine doit être effectuée avec correction d'une éventuelle carence en magnésium [181].

Nous avons opté pour un schéma de 500mgx2/j pendant la phase d'état chez les 2 premières patientes et 200mgx3/j pour les autres, Puis passage à 100mg/j durant le reste de l'hospitalisation pour toutes nos patientes.

## J. Evolution

L'EGW est actuellement reconnu comme une urgence médicale potentiellement fatale mais réversible. La mortalité varie de 10% à 20% et beaucoup de survivants souffrant de déficits neurologiques persistants malgré un traitement approprié [58,59]. L'administration de thiamine peut modifier le pronostic de l'EGW. Les symptômes oculaires commencent généralement à s'atténuer 1 à 6 heures après le début du traitement [182], l'ataxie et la confusion en quelques jours à quelques semaines. Une déficience résiduelle telle que le nystagmus ou l'ataxie a été documentée dans environ 60% des cas [58,183].

En l'absence de prise en charge adaptée, les lésions peuvent être irréversibles avec coma voire décès [182]. La mortalité est d'environ 20% [72,185].

Les effets cliniques sur le fœtus sont une mort fœtale avant le troisième mois, une hypotrophie fœtale, une prématurité et une augmentation de la durée d'hospitalisation [186,187]. On ne connaît pas à l'heure actuelle les conséquences sur le développement cérébral de l'enfant et les éventuelles séquelles à long terme. L'encéphalopathie de Gayet–Wernicke en est une complication exceptionnelle mais potentiellement réversible, dont le diagnostic est urgent compte tenu de son caractère potentiellement léthal [66].

Di Gangi a publié la série la plus importante de la littérature de la femme enceinte atteinte d'EGW [132], il a inclus 63 cas : Dans ce travail l'amélioration des symptômes a commencé à s'inverser quelques heures à quelques jours après le début de l'administration de thiamine et la résolution de la plupart des symptômes est survenue dans les 3 mois chez 53,9% des sujets. Une résolution complète est survenue dans 31,7 % des cas, mais dans d'autres cas, une déficience a persisté. Les symptômes résiduels décrits étaient le nystagmus, l'ataxie, les troubles de la mémoire, les difficultés de coordination, les vertiges et la paresthésie. Le taux de mortalité était de 4,7 %.

Les résultats de la grossesse comprenaient des avortements électifs dans 7,9 % des cas résultant de la gravité des symptômes, 30,1 % d'avortements spontanés et 3,17 % de mort fœtal. 33,3 % des patientes ont accouché à terme et 12,6 % ont présenté un accouchement prématuré [131,132].

Dans notre étude, 2 patientes ont gardé des séquelles sous forme d'une tétra parésie chez la première patiente, et d'une ataxie légère et un nystagmus au regard horizontal chez la seconde patiente, aucune patiente n'a décédé. Un seul fœtus a survécu.

# CONCLUSION

L'encéphalopathie de Gayet–Wernicke (EGW) est un syndrome neuropsychiatrique dû à une carence en thiamine, potentiellement mortelle mais évitable, les facteurs de risque sont multiples.

La présentation clinique est extrêmement variée avec présence de la triade clinique typique pour la plupart des cas (confusion, ataxie, ophtalmoplegie).

Cependant elle peut être incomplète ou associée à d'autres signes cliniques (convulsion, dysarthrie).

A l'IRM, on retrouve des hyper signaux des zones atteintes en séquence T2, FLAIRE, et en diffusion avec parfois une prise de contraste en séquence T1 gadolinium en début d'évolution.

La prise en charge thérapeutique consiste en l'administration de la thiamine le plus tôt possible avant l'administration du glucose pour éviter des séquelles neurologiques irréversibles.

Toute femme enceinte présentant un hyperemesis gravidarum ou un état de malnutrition doit recevoir une supplémentation quotidienne en thiamine.

Le pronostic fonctionnel est sombre si la prise en charge est tardive. Une meilleure connaissance de l'ensemble de la pathologie et une meilleure sensibilisation du personnel médical permettrait l'amélioration du pronostic.

# RESUME

## Résumé

L'encéphalopathie de Gayet–Wernicke est une urgence neurologique secondaire à une carence en thiamine (vitamine B1). Elle est le plus fréquemment rencontrée chez les alcooliques, en cas de dénutrition sévère et dans les cancers gastriques. Elle associe la triade (confusion, ataxie, ophtalmoplegie). L'IRM cérébrale est l'examen radiologique à faire en première intention.

L'encéphalopathie de Gayet–Wernicke dans la grossesse est une pathologie méconnue, de mauvais pronostic, qui survient secondairement à l'hyperemesis gravidarum. La prévention de l'encéphalopathie de Gayet–Wernicke passe obligatoirement par une prise en charge adéquate de l'hyperemesis gravidarum, notamment l'administration préventive de la thiamine.

Ce travail a pour objectif d'analyser la prise en charge diagnostique et la conduite thérapeutique chez les femmes enceintes atteintes de l'encéphalopathie de Gayet–Wernicke, ayant été hospitalisées au service de réanimation mère et enfant au CHU Hassan II de Fès.

Notre travail est une étude rétrospective portant sur 5 patientes admises au service de réanimation mère et enfant du CHU de Fès, sur une période de 6 ans et demie.

L'âge maternel moyen était de 26,8 ans, l'âge gestationnel au moment des manifestations était de 11,6 SA. Dans notre étude, toutes nos patientes ont présenté des signes oculaires (ophtalmoplégie et/ou nystagmus). Une altération grave de la conscience a été notée chez deux de nos patientes, tandis qu'une altération légère de la conscience à type de confusion a été vue chez 3 de nos patientes soit à 60 %. La triade clinique a été retrouvée chez 4 parturientes soit à 80%, tandis que la neuropathie périphérique a été retrouvée dans 60% des cas. L'IRM cérébrale est

réalisée chez 4 parturientes, elle retrouve des signes classiques de l'encéphalopathie de Gayet–Wernicke.

Toutes nos patientes ont reçu de la thiamine dès suspicion du diagnostic avec une posologie à la phase d'état variant entre 600 mg et 1g/jour. Deux patientes ont gardé des séquelles sous forme d'une tétra parésie chez la première patiente, et d'une ataxie légère et un nystagmus chez la seconde patiente. Le pronostic fœtal était plus réservé, en effet, un seul fœtus a survécu.

L'encéphalopathie de gayet–Wernicke est une pathologie rare pendant la grossesse. Elle doit être suspectée devant tout trouble neurologique survenant dans un contexte d'état nutritionnel précaire, notamment, dans le cas de l'hyperemesis gravidarum. Le traitement précoce par supplémentation vitaminique (thiamine) permet d'avoir une évolution favorable et d'éviter la persistance des troubles neurologiques. En cas de retard diagnostic ou thérapeutique, les séquelles neurologiques peuvent être définitives allant jusqu'au décès.

## **ABSTRACT**

Gayet–Wernicke encephalopathy is a neurological emergency secondary to thiamine deficiency (vitamin B1). It is most frequently found in alcoholics, severe malnutrition and gastric cancers. It associates the triad (confusion, ataxia, ophthalmoplegia). Cerebral MRI is the first–line radiological examination.

The encephalopathy of Gayet–Wernicke in pregnancy is an unknown pathology, poor prognosis, which occurs secondarily to hyperemesis gravidarum. The prevention of Gayet–Wernicke's encephalopathy requires obligatory management of hyperemesis gravidarum, including the preventive administration of thiamine.

This work aims to analyze the diagnostic management and therapeutic management of pregnant women with encephalopathy Gayet–Wernicke, having been hospitalized in the maternal and child resuscitation unit at Hassan II University Hospital in Fez.

Our work is a retrospective study of 5 patients admitted to the maternal and child resuscitation unit of the CHU of Fès, over a period of 6 years and a half.

The maternal median age was 26.8 years, the gestational age at the time of the manifestations was 11.6 weeks. In our study, all our patients had ocular signs (ophthalmoplegia and / or nystagmus). Serious impairment of consciousness was noted in two of our patients, whereas mild impairment of confusion–type consciousness was seen in 3 of our patients, or 60%. The clinical triad was found in 4 parturients or 80%, while peripheral neuropathy was found in 60% of cases. MRI brain is performed in 4 parturients, she found classic signs of encephalopathy

Gayet–Wernicke.

All of our patients received thiamine d suspicion of diagnosis with a dosage in the state phase ranging between 600 mg and 1g / day. Two patients had sequelae in the form of tetraparasia in the first patient, and mild ataxia and nystagmus in the second patient. The fetal prognosis was more reserved, indeed, only one fetus survived.

The encephalopathy of Gayet–Wernicke is a rare pathology during pregnancy. It must be suspected before any neurological disorder occurring in a context of precarious nutritional status, especially in the case of hyperemesis gravidarum. Early treatment with vitamin supplementation (thiamine) makes it possible to have a favorable evolution and to avoid the persistence of the neurological disorders. In case of delayed diagnosis or treatment, the neurological sequelae can be definitive until death.

## ملخص :

اعتلال الدماغ من غايت-فيرنيك هو حالة عصبية طارئة ثانوية لنقص الثيامين (فيتامين B1). هو الأكثر شيوعاً لدى مدمني الكحول في سوء التغذية الحاد وفي سرطانات المعدة. تجمعاً لثالوث (الارتباك ، وترنح ، شلل العين). التصوير الدماغى بالرنين المغناطيسى هو الفحص الإشعاعى للقيام فى النية الأولى.

اعتلال دماغى من غايت-فيرنيك فى الحمل هو حالة مرضية غير معروفة, سوء التشخيص ، والذي يحدث بشكل ثانوى إلى التقىء الحملى المفرط. الوقاية من اعتلال الدماغ من غايت-فيرنيك يتطلب أساساً الإدارة السليمة من التقىء الحملى المفرط, وخاصة الإغطاء الوقائى للثيامين. يهدف هذا العمل إلى تحليل الدعم التشخيصى , والعلاج لدى النساء الحوامل المصابات باعتلال الدماغ من غايت-فيرنيك ، وقد تم نقلهم إلى المستشفى فى وحدة إنعاش الأم والطفل فى مستشفى الحسن الثانى الجامعى فى فاس. عملنا عبارة عن دراسة استرجاعية لخمسة مرضى تم قبولهم فى قسم إنعاش الأم والطفل فى مشفى فاس الجامعى , على مدى ستة أعوام ونصف.

ان متوسط عمر الأمهات 26.8 سنة ، وكان عمر الحمل فى وقت ظهور المظاهر السريرية هو 11.6 أسبوعاً. فى دراستنا ، جميع مرضانا أظهروا علامات العين (شلل العين و / أو رأرة). لوحظ ضعف خطير فى الوعي لدى اثنين من مرضانا، بينما شوهده ضعف طفيف فى الوعي من نوع الارتباك لدى 3 من مرضانا 60%. تم العثور على الثالوث السريرى فى 4 مرضى بنسبة 80 % ، بينما تم العثور على الاعتلال العصبى المحيطى فى 60 % من الحالات. تم إجراء التصوير بالرنين المغناطيسى الدماغى لدى 4 مرضى ، تجد علامات كلاسيكية من اعتلال الدماغ من غايت-فيرنيك.

تلقى جميع مرضانا الثيامين عند الاشتباه فى التشخيص جرعة متفاوتة بين 600 ملغ و 1 جم / يوم. اثنان من المرضى أبقوا عقابيل على شكل مرضى رباعى الشرايين لدى أول مريض ، وترنح خفيف ورأرة لدى المريض الثانى. كان تشخيص الجنين أكثر تحفظاً ، فى الواقع ، نجا جنيناً واحداً فقط. اعتلال الدماغ من غايت-فيرنيك هو حالة نادرة خلال فترة الحمل. يجب أن تكون مشتبهاً فى أى اضطراب عصبى يحدث فى سياق حالة تغذوية غير مستقرة ، على وجه الخصوص ، فى حالة التقىء الحملى المفرط. العلاج المبكر من مكملات الفيتامينات يسمح بالتطور الإيجابى وتجنب استمرار الاضطرابات العصبية. فى حالة تأخر التشخيص أو العلاج ، يمكن أن تكون العواقب العصبية نهائية حتى الموت.

# **BIBLIOGRAPHIE**

1. Haywood L. Brown, MD, F. Bayard Carter Professor of Obstetrics and Gynecology, Duke University Medical Center .physiologie de la grossesse , le manuel MSD
2. Glinoe D, de Nayer P, Bourdoux P et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 276–287.
3. Gonzalez JG, Elizondo G, Saldivar D et al. Pituitary gland growth during normal pregnancy: an in vivo study using magnetic resonance imaging. *Am J Med* 1988; 85: 217–220.
4. Molitch ME. Pregnancy and the hyperprolactinemic woman. *N Engl J Med* 1985; 312: 1364–1370
5. Van Thiel DH, Gavalier JS, Joshi SN et al. Heartburn of pregnancy. *Gastroenterology* 1977; 72: 666–668.
6. Parry E, Shields R & Turnbull AC. Transit time in the small intestine in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1970; 77: 900–901.
7. Waldum HL, Straume BK & Lundgren R. Serum group I pepsinogens during pregnancy. *Scand J Gastroenterol* 1980; 15: 61–63.
8. Matthews A, Haas DM, O'Mathúna DPO, Dowswell T, Doyle M. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD007575.
9. Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum. *Clin Obstet Gynecol* 1998;41:597–605.
10. Bottomley C, Bourne T. Management strategies for hyperemesis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23:549–64.
11. Einarson TR, Piwko C, Koren G. Quantifying the global rates of nausea and vomiting of pregnancy: a meta-analysis. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2013;20:e171–83.
12. Larrey D, Rueff B, Feldmann G, Degott C, Danan G, Benhamou JP. Recurrent jaundice caused by recurrent hyperemesis gravidarum. *Gut* 1984;25:1414–5.
13. Deruelle P, Dufour P, Subtil D, Houfflin–Debauge V, Dherbomez A, Wemeau JL, et al. [Hyperemesis in the first trimester of pregnancy: role of biological hyperthyroidism and fetal sex]. *Gynecol Obstet Fertil* 2002;30:204–9.
14. Karpel L, de Gmeline C. L'approche psychologique des vomissements incoercibles gravidiques. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2004;33:623–31.

15. Fell DB, Dodds L, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107(2Pt1):277–84.
16. Goodwin TM, Hershman JM, Cole L. Increased concentration of the free  $\beta$ -subunit of human chorionic gonadotrophin in hyperemesis gravidarum. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:770–2.
17. Tan JY, Loh KC, Yeo GS, Chee YC. Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *BJOG* 2002;109:683–8.
18. Al–Yatama M, Diejomaoh M, Nandakumaran M, Monem RA, Omu AE, Al Kandari F. Hormone profile of Kuwaiti women with hyperemesis gravidarum. *Arch Gynecol Obstet* 2002;266:218–22.
19. Desai RK, Norman RJ, Jialal I, Joubert SM. Spectrum of thyroid function abnormalities in gestational trophoblastic neoplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988;29:583–92.
20. Lagiou P, Tamimi R, Mucci LA, Trichopoulos D, Adami HO, Hsieh CC. Nausea and vomiting in pregnancy in relation to prolactin, estrogens, and progesterone: a prospective study. *Obstet Gynecol* 2003;101:639–44.
21. Shirin H, Sadan O, Shevah O, Bruck R, Boaz M, Moss SF, et al. Positive serology for *Helicobacter pylori* and vomiting in the pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2004;270:10–4.
22. Karpel L, de Gmeline C. L'approche psychologique des vomissements incoercibles gravidiques. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2004;33:623–31.
23. Torgersen L, Von Holle A, Reichborn–Kjennerud T, Berg CK, Hamer R, Sullivan P, et al. Nausea and vomiting of pregnancy in women with bulimia nervosa and eating disorders not otherwise specified. *Int J Eat Disord* 2008;41:722–7.
24. Simpson SW, Goodwin TM, Robins SB, Rizzo AA, Howes RA, Buckwalter DK, et al. Psychological factors and hyperemesis gravidarum. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10:471–7.
25. Maggioni C, Mimoun S. *Traité de gynécologie obstétrique psychosomatique*. Médecines Sciences Flammarion; 1999.
26. Dayan J. *Psychopathologie de la périnatalité*. Paris: Masson; 1999.

27. Buckwalter JG, Simpson SW. Psychological factors in the etiology and treatment of severe nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(suppl5):S210–S214.
28. Verberg MFG, Gillott DJ, Al–Fardan N, Grudzins–kas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update* 2005;11:527–39.
29. Trogstad LI, Stoltenberg C, Magnus P, Skjaerven R, Irgens LM. Recurrence risk in hyperemesis gravidarum. *BJOG* 2005;112:1641–5.
30. Phayphet M, Rafat R, Andreux F, Parraga E, Rondeau E, Hertig A. Hyperemesis gravidarum : une cause rare de l'encéphalopathie de wernicke. *Presse Med* 2007;36:1759–61.
31. Louik C, Hernandez–Diaz S, Werler MM, Mitch–ell AA. Nausea and vomiting in pregnancy: maternal characteristics and risk factors. *Pae–diatr Perinat Epidemiol* 2006;20:270–8.
32. Einarson TR, Navioz Y, Maltepe C, Einarson A, Koren G. Existence and severity of nausea and vomiting in pregnancy (NVP) with different partners. *J Obstet Gynaecol* 2007;27:360–2.
33. Tan P, Jacob R, Quek KF, Omar SZ. The fetal sex ratio and metabolic, biochemical, haematological and clinical indicators of severity of hyperemesis gravidarum. *BJOG*. 2006; 113(6):733–7.
34. Weigel MM, Weigel RM. The association of reproductive history, demographic factors, and alcohol and tobacco consumption with the risk of developing nausea and vomiting in early pregnancy. *Am J Epidemiol*. 1988;127(3):562–70.
35. Henry R, Vadas R. Spontaneous rupture of the oesophageus following severe vomiting in early pregnancy: a case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:392–4.
36. Stellato TA, Danziegr LH, Pharm D, et al . Fetal salvage with maternal TPN: the pregnant mother as her own control. *J Parenteral Enteral Nutr* 1988;12:412–3.
37. Eboué C, Carlier–Guérin C, de La Sayette V, Grall JY, Herlicoviez M. Une complication rare des vomissements gravidiques : l'encéphalopathie de Gayet–Wernicke. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2006;35:822–5.
38. Massou S, EL Fazazi H, Atmani M, Azendour H, Belyamani L, Kamili ND. Myopathie hypokaliémique : complication rare des vomissements gravidiques. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28:706–15.

39. Montane V, Imbert Y, Ducos P, Dupont E, Pellegrin JL, Leng B. Gayet–Wernicke’s encephalopathy cause by gravidic vomiting. *Presse Med* 1990;19:83–4.
40. Parant O, Grandjean S, Castagno R, Letourneur B, Desprats R, Larrue V. Paralysie périodique hypokaliémique et grossesse : prise en charge péri– natale à propos d’un cas. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2007;36:607–10.
41. Chaushev PG, Dreyer MJ, Gledhill RF. Hypokalemic myopathy due to ingestion of earth. *J Neurol* 2003;250:114–5.
42. James L. Lewis, III, MD, Attending Physician, Brookwood Baptist Health and Saint Vincent’s Ascension Health, Birmingham
43. Dodds L, Fell DB, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Outcomes of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol* 2006;107:285–92.
44. Veenendaal MVE, van Abeelen AFM, Painter RC, van der Post JAM, Roseboom TJ. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta–analysis. *BJOG* 2011;118:1302–13.
45. Hastoy A, Lien Tran P, Lakestani O, Barau G, Gérardin P, Boukerrou M. L’hyperémèse gravidique : quelles conséquences sur la grossesse ? *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2015;44:154–63.
46. McCarthy FP, Khashan AS, North RA, Moss– Morris R, Baker PN, Dekker G, et al. A prospective cohort study investigating associations between hyperemesis gravidarum and cognitive, behavioural and emotional well–being in pregnancy. *PloS One* 2011;6: e27678.
47. Bolin M, Åkerud H, Cnattingius S, Stephans– son O, Wikström AK. Hyperemesis gravidarum and risks of placental dysfunction disorders: a population–based cohort study. *BJOG* 2013;120:541–7.
48. Leboulanger J. Vitamine B1, In : *Les vitamines. Biochimie Mode d’action Intérthérapeutique*, F. Hoffmann–La Roche et Cie Ed, Neuilly/seine, 1984 :141–150.
49. Dauvergne A, Galinier A. Vitamine B1. In *Cahier de formation en biologie médicale Bioforma* 2007;n°38 :74–83.
50. Butterworth RF, Kril JJ, Harper CG. Thiamine–dependent enzyme changes in the brains of alcoholics: relationship to the Wernicke–Korsakoff syndrome. *Alcohol Clin Exp Res.* 1993; 17:1084–1088.

51. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamins. Washington, DC: National Academies Press; 2004
52. Flodin NW. Thiamine (vitamin B1) In: Alan R., editor. Current Topics in Nutrition and Disease. New York: Liss, Inc.; 1988. pp. 103–16
53. Woodhill JM, Nobile S. Thiamine in the 1970 Australian diet with special reference to cereals and the assessment of thiamine status. *Int J Vit Nutr Res* 1972;42:435–443.
54. Betterworth RF. Maternal thiamine deficiency. A factor in intrauterine growth retardation. *Ann N Y Acad Sci* 1993;678: 325–329.
55. National Research Council. Recommended Dietary Allowances, 10th ed. Washington, DC: National Academy Press, 1989:125–132.
56. Committee on Nutritional Status during Pregnancy, National Academy of Sciences. Washington, DC: National Academy Press, 1990:1–23.
57. Thiamine. Monograph. *Altern Med Rev* 2003;8:59–62.
58. Zubarán C, Fernandes JG, Rodnight R. Wernicke–Korsakoff syndrome. *Postgrad Med J* 1997;73:27–31
59. Reuler JB, Girard DE, Cooney TG. Current concepts. Wernicke’s encephalopathy. *N Engl J Med* 1985;312:1035–9.
60. Singleton CK, Martin PR. Molecular mechanisms of thiamine utilization. *Current Molecular Medicine* 2001; 1: 197–207.
61. Harper CG, Giles M, Finlay–Jones R. Clinical signs in the Wernicke–Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1986; 49: 341–345
62. Martin P, Singleton C, Hiller–Sturmhöfel S. The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease. *Alcohol Res Health* 2003;27:134–42
63. Harper CG. The incidence of Wernicke’s encephalopathy in Australia – neuropathological study of 131 cases. *Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1983; 46: 593–598.
64. Harper CG. Sudden, unexpected death and Wernicke’s encephalopathy: a complication of prolonged intravenous feeding. *Australia and New Zealand Journal of Medicine* 1980; 10: 230–235

65. Hung SC, Hung SH, Tarng DC, Yang WC, Huang TP. Chorea induced by thiamine deficiency in hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases* 2001; 37: 427–430.
66. Spruill SC, Kuller JA. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke's encephalopathy. *Obstetrics and Gynecology* 2002; 99: 875–877.
67. Muri RM, Von Overbeck J, Furrer J, Ballmer PE. Thiamin deficiency in HIV–positive patients: evaluation by erythrocyte transketolase activity and thiamin pyrophosphate effect. *Clinical Nutrition* 1999; 18: 375–378.
68. Victor M. The Wernicke–Korsakoff syndrome. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. *Handbook of clinical neurology*, vol 28, part II. Amsterdam: North–Holland Publishing Company, 1976: 243–70
69. Victor M, Adams RD, Collins GH. The Wernicke–Korsakoff syndrome: a clinical and pathological study of 245 patients, 82 with post–mortem examinations. *Contemp Neurol Ser* 1971;7:1–206.
70. Vasconcelos MM, Silva KP, Vidal G, Silva AF, Domingues RC, Berditchevsky CR. Early diagnosis of pediatric Wernicke's encephalopathy. *Pediatr Neurol* 1999; 20: 289–94..
71. Goldstein G, Shelly C: Neuropsychological investigation of brain lesion localization in alcoholism. *Adv Exp Med Biol.* 1980, 126: 731–743.
72. Manzo G, De Gennaro A, Cozzolino A, Serino A, Fenza G and Manto A. MR in alcoholic and nonalcoholic acute Wernicke's encephalopathy: a review. *Biomed Res Int.* 2014;2014:503596.
73. Harper C: The neuropathology of alcohol–related brain damage. *Alcohol Alcohol.* 2009, 44: 136–140.
74. Harper CM, Matsumoto I: Ethanol and brain damage. *Curr Opin Pharmacol.* 2005, 5: 73–78. 10.1016/j.coph.2004.06.011.
75. Sullivan EV, Pentney R, Dlugos C, Martin PR, Parks MH, Desmond JE, Chen SHA, Pryor MR, De Rosa E, Pfefferbaum A: Disruption of frontocerebellar circuitry and function in alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res.* 2003, 27: 301–309. 10.1097/01.ALC.0000052584.05305.98
76. Bartsch AJ, Homola G, Biller A, Smith SM, Weijers HG, Wiesbeck GA, Jenkinson M, De Stefano N, Solymosi L, Bendszus M: Manifestations of early brain recovery associated with abstinence from alcoholism. *Brain.* 2007, 130: 36–47.

77. Sullivan EV, Pfefferbaum A: Neurocircuitry in alcoholism: a substrate of disruption and repair. *Psychopharmacology*. 2005, 180: 583–594. 10.1007/s00213-005-2267-6.
78. Shaw S, Gorkin BD, Lieber CS. Effects of chronic alcohol feeding on thiamine status: biochemical and neurological correlates. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 856–60.
79. Zimitat C, Kril JJ, Harper CG, Nixon PF. Progression of neurological disease in thiamin-deficient rats is enhanced by ethanol. *Alcohol* 1990; 7: 493–501.
80. Thomson AD. Mechanisms of vitamin deficiency in chronic alcohol misusers and the development of Wernicke–Korsakoff syndrome. *Alcohol Alcohol Suppl* 2000; 35: 2–7.
81. Their P. Acute and chronic alcohol related disorders. In: *Neurological Disorders. Course and treatment*. Brandt T, Caplan LR, Dichgans J, Diever HC, Kennard C, eds. London: Academic Press, 1998: 677–93.
82. Blass JP, Gibson GE. Abnormality of a thiamine requiring enzyme in patients with Wernicke–Korsakoff Syndrome. *N Engl J Med* 1977; 297: 1367–70
83. Thomson AD, Cook CCH, Touquet R, Henry JA. The Royal College of Physicians report on alcohol: guidelines for managing Wernicke’s encephalopathy in the accident and emergency department. *Alcohol Alcohol Suppl* 2002; 37: 513–21
84. Akai J, Akai K: Neuropathological study of the nucleus basalis of meynert in alcoholic dementia. *Arukoru Kenkyuto Yakubutsu Ison*. 1989, 24: 80–88.
85. Cullen K, Halliday G, Caine D, Kril J: The nucleus basalis (Ch4) in the alcoholic Wernicke–Korsakoff syndrome: reduced cell number in both amnesic and non-amnesic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997, 63: 315–320. 10.1136/jnnp.63.3.315.
86. Sullivan EV, Pfefferbaum A: Neuroimaging of the Wernicke–Korsakoff Syndrome. *Alcohol Alcohol*. 2009, 44: 155–165.
87. Vetreno RP, Hall JM, Savage LM: Alcohol-related amnesia and dementia: Animal models have revealed the contributions of different etiological factors on neuropathology, neurochemical dysfunction and cognitive impairment. *Neurobiol Learn Mem*. 2011, 96: 596–608. 10.1016/j.nlm.2011.01.003.

88. Riberio AM, Pereira SR: Animal models of alcohol-induced dementia. *Neuromethods*. Edited by: De Deyn PP, Van Dam D. 2011, Springer, 48: 665–683. 10.1007/978-1-60761-898-0\_33. doi:10.1007/978-1-60761-898-0\_33, © Springer Science+Business Media, LLC 2011
89. Homewood J, Bond NW: Thiamin deficiency and Korsakoff's syndrome: failure to find memory impairments following nonalcoholic Wernicke's encephalopathy. *Alcohol*. 1999, 19: 75–84. 10.1016/S0741-8329(99)00027-0.
90. Haid RW, Gutmann L, Crosby TW. Wernicke–Korsakoff encephalopathy after gastric plication. *JAMA* 1982; 247: 2566–67.
91. Chaves LC, Faintuch J, Kahwage S, Alencar Fde A. A cluster of polyneuropathy and Wernicke–Korsakoff syndrome in a bariatric unit. *Obes Surg* 2002; 12: 328–34
92. Shuster MH, Vazquez JA. Nutritional concerns related to Roux–en–Y gastric bypass: what every clinician needs to know. *Crit Care Nurs Q* 2005; 28: 227–60
93. Shikata E, Mizutani T, Kokubun Y, Takasu T. “Iatrogenic” Wernicke’s encephalopathy in Japan. *Eur Neurol* 2000; 44: 156–61.
94. Shimomura T, Mori E, Hirono N, Imamura T, Yamashita H. Development of Wernicke–Korsakoff syndrome after long intervals following gastrectomy. *Arch Neurol* 1998; 55: 1242–45
95. Bataller R, Salmeron JM, Munoz JE, et al. Pyloric stenosis complicated by Wernicke–Korsakoff syndrome. *Gastroenterol Hepatol* 1997; 20: 131–33.
96. Larnaout A, El–Euch G, Kchir N, Filali A, Hamida MB, Hentati F. Wernicke’s encephalopathy in a patient with Chron’s disease: a pathological study. *J Neurol* 2001; 248: 57–60.
97. Eggspuhler AW, Bauerfeind P, Dorn T, Siegel AM. Wernicke’s encephalopathy—a severe neurological complication in a clinically inactive disease. *Eur Neurol* 2003; 50: 184–85.
98. Thomson AD. The absorption of radioactive sulphur-labelled thiamine hydrochloride in control subjects and in patients with intestinal malabsorption. *Clin Sci* 1966; 31: 167–79.
99. Merkin–Zaborsky H, Ifergane G, Frisher S, Valdman S, Herishanu Y, Wirguin I. Thiamine-responsive acute neurological disorders in nonalcoholic patients. *Eur Neurol* 2001; 45: 34–37.

100. Handler CE, Perkin GD. Anorexia nervosa and Wernicke's encephalopathy: an underdiagnosed association. *Lancet* 1982; 2: 771–72.
101. Winslet MC, Donovan IA, Aitchison F. Wernicke's encephalopathy in association with complicated acute pancreatitis and morbid obesity. *Br J Clin Pract* 1990; 44: 771–73.
102. Hung SC, Hung SH, Tarng DC, Yang WC, Chen TW, Huang TP. Thiamine deficiency and unexplained encephalopathy in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 941–47.
103. Ihara M, Ito T, Yanagihara C, Nishimura Y. Wernicke's encephalopathy associated with hemodialysis: report of two cases and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 1999; 101: 118–21.
104. Brouns R, De Deyn PP. Neurological complications in renal failure: a review. *Clin Neurol Neurosurg* 2004; 107: 1–16.
105. Alcaide ML, Jayaweera D, Espinoza L, Kolber M. Wernicke's encephalopathy in AIDS: a preventable case of fatal neurological deficit. *Int J STD AIDS* 2003; 14: 712–13.
106. Butterworth RF, Gaudreau C, Vincelette J, Bourgault AM, Lamothe F, Nutini AM. Thiamine deficiency and Wernicke's encephalopathy in AIDS. *Metab Brain Dis* 1991; 6: 207–12.
107. Lindboe CF, Løberg EM. Wernicke's encephalopathy in non-alcoholics: an autopsy study. *J Neurol Sci* 1989; 90: 125–29.
108. Gibberd FB, Simmonds JP. Neurological disease in ex-Far East prisoners of war. *Lancet* 1980; 2: 135–37.
109. Enoch BA, Williams DM. An association between Wernicke's encephalopathy and thyrotoxicosis. *Postgrad Med J* 1968; 4: 923–24.
110. Ohmori N, Tushima T, Sekine Y, et al. Gestational thyrotoxicosis with acute Wernicke's encephalopathy: a case report. *Endocr J* 1999; 46: 787–93.
111. Guler A, Alpaydin S, Sirin H, Calli C, Celebisoy N. A non-alcoholic Wernicke's encephalopathy case with atypical MRI findings: Clinic versus radiology. *Neuroradiol J*. 2015 Oct;28(5):474–7.
112. Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol*. 2010 Dec;17(12):1408–18.

113. Zuccoli G, Pipitone N. Neuroimaging findings in acute Wernicke's encephalopathy: review of the literature. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Feb;192(2):501–8.
114. Sriram K1, Manzanares W, Joseph K. Thiamine in nutrition therapy. *Nutr Clin Pract.* 2012 Feb;27(1):41–50.
115. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2007 May;6(5):442–55
116. Gayet CA. Affection encéphalique (encéphalite diffuse probable) localisée aux étages supérieurs des pédoncles cérébraux et aux couches optiques, ainsi qu'au plancher du quatrième ventricule et aux parois latérales du troisième, Observation recueillie. *Archives de physiologie normale et pathologique,* 1875.
117. Carpenter KJ. The discovery of thiamin. *Ann Nutr Metab.* 2012;61(3):219–23
118. Doss A, Mahad D, Romanowski CA. Wernicke's encephalopathy: unusual findings in nonalcoholic patients. *J Comput Assist Tomogr* 2003;27:235–40.
119. Francini–Pesenti F, Brocadello F, Manara R, Santelli L, Laroni A, Caregaro L. Wernicke's syndrome during parenteral feeding: not an unusual complication. *Nutrition* 2009;25:142–6.
120. Hazell AS, Todd KG, Butterworth RF. Mechanism of neuronal cell death in Wernicke's encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 1998;13:97–122.
121. Chataway JE, Hardman EL: Thiamine in Wernicke's syndrome--how much and how long? . *Postgrad Med J.* 1995, 71:249.
122. Munir A, Hussain SA, Sondhi D, Ameh J, Rosner F. Wernicke's encephalopathy in a non-alcoholic man: case report and brief review. *Mt Sinai J Med.* 2001; 68(3):216–8.
123. Zimitat C, Nixon PF. Glucose loading precipitates acute encephalopathy in thiamine-deficient rats. *Metab Brain Dis.* 1999;14:1–20.
124. Gadsby R, Barnie–Adshead AM, Jagger C. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. *Br J Gen Pract.* 1993;43(371):245–8.
125. Jewell D, Young G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4
126. Fairweather D. Nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1968;102:135–75.

127. Kallen B. Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome: a registry study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987;26:291–302.
128. Gazmararian JA, Petersen R, Jamieson DJ, Schild L, Adams MM, Deshpande AD, et al. Hospitalizations during pregnancy among managed care enrollees. *Obstet Gynecol* 2002;100:94–100.
129. Ewencyk C (2010) Complications neurologiques de l'alcool. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) *Traité de Médecine Akos* 1–8 [Article 5–0951]
130. Haute Autorité de Santé. Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte – recommandations de bonne pratique, [en ligne]. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/\\_prise\\_en\\_charge\\_chirurgicale\\_chez\\_ladulte\\_-\\_synthese\\_des\\_recommandations.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/_prise_en_charge_chirurgicale_chez_ladulte_-_synthese_des_recommandations.pdf) (dernier accès le 21/10/2014)
131. Chiossi G, Neri I, Cavazzuti M, Basso G, Facchinetti F. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke encephalopathy: Background, case report, and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61:255–268.
132. Stefania Di Gangi<sup>1</sup>, Salvatore Gizzo<sup>1</sup>, Tito Silvio Patrelli<sup>2</sup>, Carlo Saccardi<sup>1,2</sup>, Donato D'Antona<sup>1</sup> & Giovanni Battista Nardelli<sup>1</sup> Infante MT, Fancellu R, Murialdo A, Barletta L, Castellan L, Serrati C. Challenges in Diagnosis and Treatment of Wernicke Encephalopathy: Report of 2 Cases. *Nutr Clin Pract*. 2016 Apr;31(2):186–90.
133. Infante MT, Fancellu R, Murialdo A, Barletta L, Castellan L, Serrati C. Challenges in Diagnosis and Treatment of Wernicke Encephalopathy: Report of 2 Cases. *Nutr Clin Pract*. 2016 Apr;31(2):186–90.
134. Dabar G, Harmouche C, Habr B, Riachi M, Jaber B. Shoshin Beriberi in Critically-Ill patients: case series. *Nutr J*. 2015 May 17;14:51.
135. Karuppagounder SS, Xu H, Pechman D, Chen LH, DeGiorgio LA, Gibson GE. Translocation of amyloid precursor protein C-terminal fragment(s) to the nucleus precedes neuronal death due to thiamine deficiency-induced mild impairment of oxidative metabolism. *Neurochem Res* 2008;33:1365–72.x
136. Abdou E and Hazell AS. Thiamine deficiency: an update of pathophysiologic mechanisms and future therapeutic considerations. *Neurochem Res* 2015; 40: 353–361.

137. Ishibashi S, Yokota T, Shiojiri T, et al. Reversible acute axonal polyneuropathy associated with Wernicke–Korsakoff syndrome: impaired physiological nerve conduction due to thiamine deficiency? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 674–676.
138. Van den Berg PJ, Bijlstra PJ and Brekelmans GJ. Thiamine deficiency as a single cause of life-threatening lactic acidosis in a patient with acute axonal polyneuropathy. *Intern Emerg Med* 2009; 4: 539–541
139. Santos Andrade C, Tavares Lucato L, da Graça Morais Martin M, Joaquina Marques–Dias M, Antonio Pezzi Portela L, Scarabôto Gattás G, da Costa Leite C. Non-alcoholic Wernicke's encephalopathy: Broadening the clinicoradiological spectrum. *Br J Radiol* 2010;83:437–446.
140. Aydin C, Celebisoy M, Uysal D, Tokucoglu F, Gulbas GG. A rare complication of hyperemesis gravidarum: Wernicke's encephalopathy. *J Pak Med Assoc.* 2013;63:1056–9.
141. Adams RD, Victor M, Ropper AH. *Principles of Neurology*. 7th ed. New York: McGraw–Hill; 2001. pp. 1205–12.
142. Busschots GV, Vallee PA. Beriberi (thiamine deficiency). Available at: [www.emedicine.com/med/topic221.htm](http://www.emedicine.com/med/topic221.htm).
143. WHO/NHD/99.13. Thiamine deficiency and its prevention and control in major emergencies. Available at: [www.who.int/nut/documents/thiamine\\_in\\_emergencies\\_eng.pdf](http://www.who.int/nut/documents/thiamine_in_emergencies_eng.pdf).
144. Lu J, Frank EL. Rapid HPLC measurement of thiamine and its phosphate esters in whole blood. *Clin Chem.* 2008 May;54(5):901–6.
145. Thomson AD, Marshall EJ. The natural history and pathophysiology of Wernicke's encephalopathy and Korsakoff's psychosis. *Alcohol Alcohol* 2006;41: 151–8.
146. Tallaksen CM, Sande A, Bøhmer T, Bell H, Karlsen J, et al. Kinetics of thiamin and thiamin phosphate esters in human blood, plasma and urine after 50 mg intravenously or orally. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;44:73–8.
147. Antunez E, Estruch R, Cardenal C, Nicolas JM, Fernandez–Sola J, Urbano–Marquez Usefulness of CT and MR imaging in the diagnosis of acute Wernicke's encephalopathy. *AJR Am J Roentgenol.* 1998 Oct;171(4):1131–7.

148. Zuccoli G, Santa Cruz D, Bertolini M, Rovira A, Gallucci M, Carollo C et al. MR imaging findings in 56 patients with Wernicke encephalopathy: nonalcoholics may differ from alcoholics. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009 Jan;30(1):171–6.
149. Jacobs F, Raynard B (2009) Encéphalopathie métabolique chez l'alcoolique chronique, comment s'orienter ? *Réanimation* 18: 590–7
150. Vargas MI, Lenz V, Bin JF, et al (2003) Imagerie par résonance magnétique des complications encéphaliques de l'alcoolisme. *J Radiol* 84:369–79
151. Koolman J, Röhm KH. Atlas de biochimie humaine. Paris: Lavoisier; 2011:529.
152. Ha ND, Weon YC, Jang JC, Kang BS, Choi SH. Spectrum of MR imaging findings in Wernicke encephalopathy: are atypical areas of involvement only present in nonalcoholic patients? *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012 Aug;33(7):1398–402.
153. Zhong C, Jin L, Fei G. MR Imaging of Nonalcoholic Wernicke Encephalopathy: A Follow-Up Study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005 Oct;26(9):2301–5.
154. Liu YT, Fuh JL, Lirng JF, Li AF, Ho DM, Wang SJ. Correlation of magnetic resonance images with neuropathology in acute Wernicke's encephalopathy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006 Oct;108(7):682–7.
155. Collège des Enseignants de Neurologie. Neurologie. 2ème édition. Issy-les-moulineaux: Elsevier Masson; 2009. 526 p
156. Anne-Sophie Wiet. Repérage et traitement de l'encéphalopathie de Gayet Wernicke: que faire en pratique clinique: revue narrative de la littérature . *Médecine humaine et pathologie.* 2016. <dumas01389585>
157. Rufa A, Rosini F, Cerase A, Giannini F, Pretegianni E, Buccoliero R, et al. Wernicke encephalopathy after gastrointestinal surgery for cancer: causes of diagnostic failure or delay. *Int J Neurosci.* avr 2011;121(4):2018
158. Lough ME. Wernicke's encephalopathy: expanding the diagnostic toolbox. *Neuropsychol Rev.* juin 2012;22(2):18194.
159. Caine D, Halliday GM, Kril JJ, Harper CG. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* janv 1997;62(1):5160
160. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol.* mai 2007;6(5):44255

161. Williamson C. Drugs in pregnancy. Gastrointestinal disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15:937–52.
162. Stems RH. Severe symptomatic hyponatremia: treatment and outcome, A study of 64 cases. *Ann Intern Med* 1987;107:656–64.
163. Kim GH, Han JS. Therapeutic approach to hypokalemia. *Nephron* 2002;92:28–32.
164. Sedlacek M, Schoolwerth A, Remillard B. Electrolyte disturbances in the intensive care unit. *Semin Dial* 2006; 19:496–501.
165. Magee LA, Mazzotta P, Koren G. Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP). *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(5 Suppl Understanding):S256–61.
166. Broussard CN, Richter JE. Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am*. 1998;27(1):123–51.
167. Mazzotta P, Magee LA. A risk–benefit assessment of pharmacological and nonpharmacological treatments for nausea and vomiting of pregnancy. *Drugs*. 2000;59(4):781–800.
168. Schaefer C, Spielmann H, Vetter K. Phenothiazin–Antiemetika. In: Schaefer C, Spielmann H, Vetter K, editors. *Arzneimittelverordnung in der Schwangerschaft und Stillzeit*. 6th ed. München, Jena: Urban und Fischer; 2001. p. 81.
169. Fischer–Rasmussen W, Kjaer SK, Dahl C, Asping U. Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1991;38(1):19–24.
170. Niebyl JR, Goodwin TM. Overview of nausea and vomiting of pregnancy with an emphasis on vitamins and ginger. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186((5 Suppl Understanding):S253–5.
171. Borrelli F, Capasso R, Aviello G, Pittler MH, Izzo AA. Effectiveness and safety of ginger in the treatment of pregnancy-induced nausea and vomiting. *Obstet Gynecol*. 2005;105(4):849–56.
172. Nelson–Piercy C, Fayers P, de Swiet M. Randomised, double–blind, placebo–controlled trial of corticosteroids for the treatment of hyperemesis gravidarum. *BJOG* 2001;108:9–15

173. Park–Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta–analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62:385–92.
174. Vaisman N, Kaidar R, Levin I, Lessing JB. Nasojejunal feeding in hyperemesis gravidarum—a preliminary study. *Clin Nutr* 2004;23:53–7.
175. Maltepe C, Koren G. Preemptive treatment of nausea and vomiting of pregnancy: results of a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol Int.* 2013;2013:809787.
176. Koren G, Levichek Z. The teratogenicity of drugs for nausea and vomiting of pregnancy: perceived versus true risk. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(5 Suppl Understanding):S248–52
177. Donnino MW, Vega J, Miller J, Walsh M. Myths and misconceptions of Wernicke's encephalopathy: what every emergency physician should know. *Ann Emerg Med.* 2007 Dec;50(6):715–21
178. Cook CC, Hallwood PM, Thomson AD. B vitamin deficiency and neuropsychiatric syndromes in alcohol misuse. *Alcohol Alcohol* 1998;33:317–36.
179. Thomson AD, Baker H, Leevy CM. Patterns of 35S–thiamine hydrochloride absorption in the malnourished alcoholic patient. *J Lab Clin Med* 1970;76:34–45.
180. Thomson AD, Marshall EJ. BNF recommendations for the treatment of Wernicke's encephalopathy: lost in translation? *Alcohol Alcohol.* 2013 Jul–Aug;48(4):514–5.
181. Giacalone M, Martinelli R, Abramo A, Rubino A, Pavoni V, Iacconi P et al. Rapid reversal of severe lactic acidosis after thiamine administration in critically ill adults: a report of 3 cases. *Nutr Clin Pract.* 2015 Feb;30(1):104–10
182. Cole M, Turner A, Frank O, Baker H, Leevy CM. Extraocular palsy and thiamine therapy in Wernicke's encephalopathy. *Am J Clin Nutr* 1969;22:44–51.
183. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Diseases of the nervous system due to nutritional deficiency. In: Adams RD, Victor M, Ropper AH, eds. *Principles of Neurology*, 6th ed. New York: McGraw–Hill, 1997:1139–1145.
184. Stroh C, Meyer F, Manger T. Beriberi, a severe complication after metabolic surgery – review of the literature. *Obes Facts.* 2014;7(4):246–52

185. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2007 May;6(5):442–55.
186. Chin RK, Lao TT. Low birth weight and Hyper– emesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1988; 28: 179–83.
187. Brandes JM. First–trimester nausea and vomit– ting as related to outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1967; 30: 427–31.